

Prof. dr hab. Teresa Szymańska-Buzar
Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski
F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
Tel. +48 71 375 7221
e-mail: teresa.szymanska-buzar@chem.uni.wroc.pl



Opinia na temat dorobku i osiągnięć naukowych dr Agnieszki Wojtkielewicz w związku z
prowadzonym postępowaniem habilitacyjnym

Dane ogólne

Dr Agnieszka Wojtkielewicz jest od 1997 r. pracownikiem Uniwersytetu w Białymstoku. Rozprawę doktorską pt. „*Synteza nowych cytostatyków pochodzenia naturalnego – saponiny OSW-1 i jej pochodnych oraz prostych analogów cefalostatyn*” przygotowała pod kierunkiem prof. dr hab. Jacka W. Morzyckiego i obroniła w 2002 r. W 2007 roku otrzymała etat adiunkta, na którym pracuje do tej pory. Przez cały okres swej działalności naukowej związana jest z Zakładem Chemii Produktów Naturalnych, kierowanym przez prof. dr hab. Jacka W. Morzyckiego.

Ocena dorobku naukowego

Do chwili złożenia rozprawy habilitacyjnej dorobek naukowy dr Agnieszki Wojtkielewicz (nazwisko panięskie Gryszkiewicz) obejmował 23 artykuły w czasopismach naukowych znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports*, pięć wynalazków, które uzyskały ochronę oraz dwie publikacje popularyzatorskie, jedna w *Wiadomościach Chemicznych* i druga w *Orbitalu*. Do dorobku naukowego dr Agnieszki Wojtkielewicz należy także zaliczyć wygłoszenie 7 referatów na konferencjach krajowych i zagranicznych oraz aktywne uczestnictwo w 20 konferencjach naukowych. Prace z udziałem dr Agnieszki Wojtkielewicz zostały opublikowane w czasopismach o najwyższej renomie, takich jak *Organic Letters*, *Tetrahedron Letters* czy *Tetrahedron*. Łączny współczynnik oddziaływania tych czasopism (IF) równy jest 54,022. O wartości opublikowanych prac świadczy uzyskany *Indeks Hirscha* 9.

Publikacje z udziałem dr Agnieszki Wojtkielewicz zostały zauważone w świecie naukowym, o czym świadczy liczba ich cytowań, w sumie 186 (wyłączając autocytowania). Największą liczbę 28 cytowań według *Web of Science*, uzyskały dwie prace dotyczące syntezy związków o potencjalnych właściwościach antynowotworowych. Jedna praca została opublikowana w *Tetrahedron Letters* w 2000 r., a druga w czasopiśmie *Carbohydrate Research* w 2002 r. Po 23 cytowania uzyskały dwie prace opublikowane w 2004 i 2007 roku. Tak jak poprzednie dwie, są to prace związane z syntezą związków o potencjalnych właściwościach cytostatycznych.

W mojej ocenie dorobek naukowy habilitantki jest znaczący i wystarczający do ubiegania się o status samodzielnego pracownika naukowego.

Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego

Główne osiągnięcie naukowe dr Agnieszki Wojtkielewicz zostało zatytułowane: „Zastosowanie reakcji metatezy w syntezie polienów”. Na osiągnięcie to składa się cykl 7 artykułów opublikowanych w latach 2006-2013 i jeden patent z 2008 r. Publikacje te zostały omówione obszernie w autoreferacie (załącznik 2, str 2-24). Są to prace posiadające od 1 do 5 autorów. W czterech najnowszych publikacjach dr Agnieszka Wojtkielewicz występuje jako autor korespondujący a w przypadku artykułu przeglądowego jest jedynym autorem. Wszyscy współautorzy złożyli stosowne oświadczenia, potwierdzające wiodący lub najbardziej znaczący udział habilitantki w przygotowanie tych prac. Według habilitantki jej udział w tych pracach wynosi od 50 do 100 %, w tym tylko w jednej 50 %, a w pozostałych 60 (2), 65 (2), 70 (1), 75 (1) i 100 % (1).

Osiągnięcie naukowe habilitantki obejmuje wyniki ośmioletniej pracy badawczej, której celem było opracowanie prostej i wydajnej metody syntezy polienów zawierających sprzężone wiązania podwójne. Zainteresowanie polienami wiązało się z ich szerokim zastosowaniem w przemyśle farmaceutycznym i spożywczym a także w kosmetyce. W związku z tego typu zastosowaniami synteza tych związków musi spełniać wiele warunków, z których nadrzędny to wysoka czystość produktu. Jednocześnie należy pamiętać o tym, że związki te są trudne do otrzymania w stanie czystym, gdyż są wrażliwe na czynniki zewnętrzne, takie jak światło, tlen, temperatura, pod wpływem których ulegają łatwo różnym reakcjom, między innymi izomeryzacji. Tradycyjne metody syntezy organicznej tych związków zawierają najczęściej kilka etapów i są dość uciążliwe. Przełomem w syntezie

nowych związków zawierających podwójne wiązanie C=C było odkrycie przez Schrocka i Grubbsa alkilidenowych katalizatorów reakcji metatezy olefin. Katalizatory te umożliwiają syntezę nowych związków nienasyconych w stosunkowo łagodnych warunkach. Szczególną rolę w syntezie organicznej odgrywają katalizatory rutenowe Grubbsa, które ze względu na swą niewielką wrażliwość na obecność polarnych grup funkcyjnych w substracie, mogą być wykorzystane w reakcjach metatezy bardzo szerokiej gamy związków nienasyconych. Minusem katalizatorów rutenowych jest ich stosunkowo mała reaktywność. Stąd też trwają ciągle modyfikacje tych katalizatorów i poszukiwania nowych, bardziej reaktywnych. Mamy już trzy generacje katalizatorów Grubbsa i dziesiątki nowych alkilidenowych kompleksów rutenu otrzymanych przez innych badaczy.

Wykorzystanie katalizatorów metatezy olefin w syntezie polienów zawierających sprzężone wiązania podwójne napotyka na szereg trudności, które nie są dobrze udokumentowane. Poznania tych trudności i ich pokonania podjęła się dr Agnieszka Wojtkielewicz w swojej pracy habilitacyjnej. Zajęła się ona syntezą polienów z trzema sprzężonymi wiązaniami podwójnymi, które mają znaczenie biologiczne, a mianowicie pochodnymi witaminy D₃ oraz retinoidami i apokarotenoidami, czyli analogami witaminy A. Wykorzystując komercyjnie dostępne katalizatory Grubbsa i Hoveydy, habilitantka próbowała w reakcji metatezy krzyżowej z alkenami, otrzymać pochodne witaminy D₃, sfunkcjonalizowane na węglu C19. Po nieudanej próbie metatezy krzyżowej podjęte zostały badania reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia prowadzone z wykorzystaniem wcześniej zsyntezowanych pochodnych w postaci ω-alkenianów witaminy D₃. Reakcja tych związków w obecności katalizatorów rutenowych prowadziła jednak tylko do produktu homometatezy. Dopiero gdy zastosowano jako substrat pochodną 1α-hydroksy witaminy D₃, udało się przeprowadzić reakcję metatezy z zamknięciem pierścienia i otrzymać pochodną witaminy D₃, sfunkcjonalizowaną na węglu C19. Tak opracowana metoda została następnie wykorzystana w syntezie γ i δ-laktonów z 1α-hydroksy-5,6-*trans*-witaminy D₃.

Kolejny etap badań habilitantki to synteza retinoidów i karotenoidów, czyli biologicznie czynnych analogów witaminy A. Tradycyjna synteza tych związków jest na ogół wieloetapowa a więc pracochłonna i czasochłonna. Dodatkowy problem stanowi otrzymanie związku w postaci tylko jednego z izomerów geometrycznych, czyli stereoselektywność reakcji.

W pierwszym etapie syntezy karotenoidów postanowiono wykorzystać do cięcia długich łańcuchów polienowych reakcję metatezy krzyżowej. Jako modelowy związek w tej reakcji

użyto β -karoten zawierający 11 sprzężonych wiązań podwójnych. W obecności katalizatorów rutenowych udało się otrzymać z umiarkowaną wydajnością i wysoką stereoselektywnością, między innymi pochodną kwasu sorbowego. W reakcji metatezy krzyżowej octanu retinyłu otrzymano z umiarkowaną wydajnością retinoidy lub 13-apokarotenoidy. Opracowano w ten sposób wygodną, jednoetapową metodę syntezy, która może stanowić alternatywę dla stosowanej do tej pory metody syntezy tych związków.

Inny przykład wykorzystania reakcji metatezy krzyżowej to synteza z dobrą wydajnością i stereoselektywnością odpowiednich izomerów retinianu etylu, z uprzednio zsyntezowanych dwóch tetraenów. Nie powiodła się natomiast próba syntezy retinianów, w reakcji metatezy prostych olefin.

Wychodząc z aldehydu cynamonowego i przekształcając go w reakcji metatezy krzyżowej udało się otrzymać z dobrą wydajnością i stereoselektywnością pochodne etretinatu. Związki te wykazały aktywność przeciwnowotworową.

W osiągnięciu naukowym dr Agnieszki Wojtkielewicz na szczególną uwagę zasługuje podjęcie prób syntezy związków biologicznie czynnych z wykorzystaniem reakcji metatezy wiązań nienasyconych. Reakcja ta, katalizowana przez kompleksy alkilidenu, stwarza dużo lepsze możliwości syntezy związków do tej pory trudno dostępnych. Przykładem może być opatentowana metoda otrzymywania estrów kwasu retinowego, β -13-apokarotenowego i β -12'-apokarotenowego z β -karotenu, w wyniku metatezy krzyżowej z odpowiednimi olefinami.

Inne, nie mniej ważne osiągnięcie, to synteza dwóch tetraenów, które poddane reakcji metatezy krzyżowej dały z dobrą wydajnością i stereoselektywnością odpowiednie izomery retinianu etylu.

Dzięki zaangażowaniu habilitantki została opracowana nowa i wygodna metoda syntezy retinoidów i apokarotenoidów wykorzystująca reakcję metatezy krzyżowej do fragmentacji długołańcuchowych substratów polienowych.

Za niewątpliwie najbardziej znaczące osiągnięcie dr Agnieszki Wojtkielewicz należy uznać opracowanie nowej strategii otrzymywania pochodnych 1α -hydroksy witaminy D_3 , sfunkcjonalizowanych na węglu C19, w której kluczowy etap stanowi reakcja metatezy z zamknięciem pierścienia.

Podsumowując stwierdzam, że habilitantka wykazała się niezwykle umiejętnością syntezy związków biologicznie czynnych. Dla niektórych z tych związków zostało potwierdzone działanie cytostatyczne.

W mojej ocenie osiągnięcie naukowe habilitantki wskazuje na jej ogromną wytrwałość, zaangażowanie oraz pasję naukową, co umożliwiło jej zaplanowanie i syntezę tak wielu niezwykle ciekawych związków, w tym potencjalnych farmaceutyków.

Podsumowując powyższa opinię stwierdzam, że przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe wnosi oryginalny wkład do nauk chemicznych w stopniu zgodnym z wymogami obowiązującej ustawy i uważam je za wystarczające do ubiegania się o status samodzielnego pracownika naukowego.

Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Dr Agnieszka Wojtkielewicz posiada odpowiednie doświadczenie dydaktyczne. Była promotorem 8 prac magisterskich i 9 prac dyplomowych (licencjackich).

Wartym odnotowania jest jej uczestnictwo jako głównego wykonawcy w realizacji sześciu grantów finansowanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego począwszy od grantu promotorskiego w latach 2001/2002.

Za osiągnięcia w pracy naukowej dr Agnieszka Wojtkielewicz była wielokrotnie nagradzana, w tym siedmiokrotnie przez Rektora Uniwersytetu w Białymstoku. Była dwukrotnie (w 2003 i 2004 roku) stypendystką Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (FNP). W 2006 r. na konferencji *Future Trends in Phytochemistry* została nagrodzona za najlepszą prezentację swoich wyników.

W roku 2006 odbyła czteromiesięczny staż naukowy w Niemczech na Uniwersytecie w Getyndze, w zespole profesora de Meÿere.

Dr Agnieszka Wojtkielewicz brała czynny udział w życiu naukowym uczestnicząc w konferencjach w kraju i zagranicą, w sumie dwadzieścia siedem razy. Na konferencjach tych wygłosiła 7 referatów. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Chemicznego a w 2012 r. brała czynny udział w pracach Komitetu Organizacyjnego 55. Zjazdu Polskiego Towarzystwa Chemicznego.

Wnioski końcowe

Podsumowując całokształt dorobku naukowego habilitantki, w tym przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe oraz działalność dydaktyczną, popularyzatorską i organizacyjną, stwierdzam, że dr Agnieszka Wojtkielewicz

- rozwija własną tematykę badawczą,
- posiada znaczący i oryginalny dorobek naukowy,


- wyniki jej badań są publikowane w czasopiśmie naukowych o wysokiej renomie i prezentowane na międzynarodowych konferencjach naukowych,
- prace z jej udziałem są zauważane i cytowane przez innych naukowców,
- z jej udziałem dokonał się wyraźny postęp w zakresie zastosowania katalizatorów reakcji metatezy w syntezie nowych związków biologicznie czynnych,
- jej osiągnięcie naukowe zatytułowane: *Zastosowanie reakcji metatezy w syntezie polienów*, wnosi oryginalny wkład do nauk chemicznych w zakresie chemii organicznej w stopniu zgodnym z wymogami obowiązującej ustawy,
- aktywnie uczestniczy w procesie dydaktycznym i pracach organizacyjnych uczelni.

Z pełnym przekonaniem mogę więc stwierdzić, że habilitantka posiada odpowiednie kwalifikacje do objęcia stanowiska samodzielnego pracownika naukowego.

Podsumowując powyższą ocenę stwierdzam, że dorobek naukowy dr Agnieszki Wojtkielewicz oraz jej główne osiągnięcie naukowe zatytułowane „Zastosowanie reakcji metatezy w syntezie polienów”, spełnia wymogi stawiane rozprawom habilitacyjnym, określone w art. 16 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 (Dz. U. z 2003 r., nr. 65, poz. 595, z późn. zm. - Dz. U. z 2005 r., nr. 164 poz. 1365, Dz. U. z 2010 r., nr. 96, poz. 620 i nr. 182, poz. 1228, Dz. U. z 2011 r., nr. 84, poz. 455) oraz w rozporządzeniach Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 15 stycznia 2004 r. (Dz. U. nr. 15, poz. 128) i z dnia 22 września 2011 r. (Dz. U. nr. 204 poz. 1200).

Wnoszę więc o kontynuowanie postępowania habilitacyjnego dr Agnieszki Wojtkielewicz.

Wrocław, 19 czerwca 2013 r.


Teresa Szymańska-Buzar