



# INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Prof. Dr hab. Inż. Karol Grela  
Kierownik zespołu III ICHO PAN

01-224 WARSZAWA  
ul. Kasprzaka 44/52  
Tel.: (22) 343 21 08  
Fax: (22) 632 66 81

Warszawa, 9.09.2013

Przedmiotem rozprawy habilitacyjnej dr. Agnieszki Wojtkielewicz jest monotematyczny cykl ośmiu publikacji zebrany i podsumowany w postaci *Autoreferatu* pt.: „Zastosowanie reakcji metatezy w syntezie polienów”. Prace będące podstawą rozprawy habilitacyjnej zostały opublikowane w bardzo dobrych (*Organic Letters*) i dobrych (*Tetrahedron Letters*, *Tetrahedron* i inne) czasopismach naukowych, oraz ogłoszone w postaci patentu. Należy podkreślić, że jedną z przedstawionych prac jest też bardzo ciekawy i dobrze napisany przegląd, pod tytułem „*Application of cross metathesis in the diene and polyene synthesis*” opublikowany w *Current Organic Synthesis*.

Prawie wszystkie z publikacje będące podstawą rozprawy habilitacyjnej sygnowane są, oprócz Habilitantki, także przez inne osoby. Pozostałymi autorami są studenci lub samodzielni pracownicy naukowi (w tym wybitny specjalista dziedzinie metatezy olefin, profesor dr hab. Jacek W. Morzycki). Odpowiednie pisemne oświadczenia współautorów zostały załączone. Wskazują one jednoznacznie na wiodący udział Habilitantki w wyborze głównego celu badań, sposobu jego rozwiązania i prezentacji wyników. Analiza oświadczeń i odpowiednich publikacji wykazuje, że Habilitantka decydowała się na współpracę z innymi naukowcami w przypadkach wymagających rzeczywiście udziału specjalisty, na przykład w wykonaniu badań aktywności biologicznej (dr. Lucie Rárová), rozdziału HPLC (Jadwiga Maj) zaś w pozostałych przypadkach pomoc dotyczyła głównie pomocy i konsultacji w czasie prowadzenia badań oraz w czasie przygotowania manuskryptów.

Należy zauważyć, że w czterech publikacjach w czasopismach naukowych, autorem tzw. „korespondencyjnym” jest dr Wojtkielewicz (w pozostałych jest nim profesor Morzycki). Jednak załączone oświadczenia prof. Morzyckiego, nie pozostawiają wątpliwości kto był motorem badań i rzeczywistym autorem odpowiedzialnym za te publikacje. Pozwalam sobie na tak wnikliwą analizę tych zagadnień, aby nie pozostawić żadnych wątpliwości co do samodzielności naukowej Habilitantki w zakresie przedstawionych we wniosku badań.

Kandydatka uzyskała stopień doktora w dziedzinie nauk chemicznych w Instytucie Chemii, Uniwersytetu w Białymstoku w roku 2002. Jej praca doktorska pt. „*Synteza nowych cytostatyków pochodzenia naturalnego - saponiny OSW-1 i jej pochodnych oraz prostych analogów cefalostatyn*”, była

wykonana pod opieką wspomnianego tu już prof. Morzyckiego. Od 1997 roku Pani Wojtkielewicz zatrudniona była na stanowisku asystenta, a od roku 2007 adiunkta w Zakładzie Chemii Produktów Naturalnych, Instytutu Chemii Uniwersytetu w Białymstoku.

Po doktoracie, równoległe do badań „habilitacyjnych” nad zastosowaniem reakcji metatezy w syntezie polienów, dr Wojtkielewicz kontynuowała prace mające na celu otrzymanie uproszczonych analogów saponiny OSW-1, produktu naturalnego wykazującego potencjalną aktywność przeciwnowotworową. Wyniki tych badań opisano w czterech pracach oryginalnych ogłoszonych w dobrych czasopiśmie i w dwóch artykułach przeglądowych. Wyniki te, publikowane sukcesywnie w latach w latach 2003-2012 stały się też przedmiotem patentu polskiego i międzynarodowego zgłoszenia patentowego. Drugim, innym niż habilitacyjny, kierunkiem zainteresowań Kandydatki była reakcja nietypowego utleniania steroidowych dioli i trioli za pomocą tlenu w obecności wodoru sodu, co zaowocowało dwiema publikacjami w latach 2010 i 2011. Sumaryczny IF (impact factor) według listy Journal Citation Reports (JCR) wynosi 54, przy czym IF prac leżących w ścisłej tematyce habilitacji: 19. Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS) wynosi 233 (bez autocytowań: 186), a Indeks Hirscha Kandydatki (według tej samej bazy) wynosi 9.

Należy podkreślić, że w/w badania nie były jedynym zajęciem Kandydatki. Brała Ona udział w pięciu projektach badawczych (grantach) finansowanych przez MNiSW. W kolejnym grantie, tym razem już z NCN, Kandydatka pracuje obecnie (UMO-2011/02/A/ST5/00459; „Zastosowanie metatezy olefin w chemii produktów naturalnych”. Czas realizacji: 31.05.2012-31.05.2016; wykonawca). Opiekowała się też – co jest oczywiste na uczelni – licznymi pracami magisterskimi i licencjackimi. Dr Wojtkielewicz odbyła też (niestety dość krótki: 01.09-31.12.2006) staż naukowy w zespole prof. dr. de Meijere, w Georg-August Universität w Göttingen w Niemczech. Oprócz tego, zauważyć należy dużą aktywność konferencyjną Kandydatki. Jedno z licznych wystąpień ustnych zostało uznane za najlepszą prezentację na sympozjum „*Future Trends In Phytochemistry, A Young Scientists Symposium*”, które odbyło się w Ołomuńcu w czerwcu 2006 r.

Dr Wojtkielewicz otrzymała prestiżowe Stypendium dla Młodych Naukowców z Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej.

Metateza olefin stała się swoistym znakiem firmowym grupy zgromadzonej w Białymstoku wokół profesora Morzyckiego. Niewątpliwie może to być powodem, dla którego Kandydatka wybrała właśnie tę tematykę do swoich samodzielnych badań, zakończonych otwarciem niniejszego przewodu. Drugim powodem, który – w osobistej opinii Recenzenta – mógł być znacznie ważniejszy dla Habilitantki, jest ogromny potencjał i ciągła „nowość” tej reakcji, która co prawda została już wyróżniona przyznaniem nagrody Nobla w 2005 roku, ale nadal w dużym stopniu pozostaje niezbadana i niewyeksplorowana. Ta cecha reakcji metatezy olefin jest bardzo dobrze widoczna w pracach przedstawionych w ramach niniejszej habilitacji. Dr Wojtkielewicz podjęła badania nad zastosowaniami metatezy w syntezie polienów. Przebieg tych badań, uzyskane wyniki i wnioski zostały bardzo klarownie zaprezentowane w *Autoreferacie* i ze wszystkimi detalami zawarte w dołączonych publikacjach.

Nie trzeba uzasadniać ogromnego znaczenia jakie w syntezie organicznej posiadają dieny i polieny zawierające sprzężone wiązania podwójne. W przeciwieństwie do reakcji substratów zawierających jedno wiązanie podwójne C-C, metateza sprzężonych układów polienowych jest nadal stosunkowo mało zbadana. W przypadku tych substratów istnieje nie tylko problem kontroli selektywności *E/Z* i konkurencyjnej tzw. homometatezy substratów, ale dodatkowo także regioselektywności. W pierwszym etapie swoich badań Habilitantka zbadła zastosowania reakcji metatezy w syntezie funkcjonalizowanych pochodnych witaminy D<sub>3</sub> (publikacje oznaczone H1 i H2). Wstępne badania wykazały, że reakcja metatezy pochodnych witaminy D<sub>3</sub> zachodzi selektywnie tylko na wiązaniu metylenowym C10-C19, którego reaktywność jest jednak bardzo niewielka. Natomiast reakcja metatezy tego wiązania z zamknięciem pierścienia (RCM) zachodzi z dobrą wydajnością dla pochodnych 1- $\alpha$ -hydroksywitaminy D<sub>3</sub>. Co ważne, odpowiedni produkt metatezy może być (po przekształceniach) poddany fotochemicznej izomeryzacji wiązania C5-C6 do konfiguracji takiej jak w naturalnej witaminie D<sub>3</sub>.

W dalszej kolejności dr Wojtkielewicz podjęła się ambitnego zadania polegającego na zastosowaniu reakcji metatezy w syntezie retinoidów i apokarotenoidów (prace H3-H8). Habilitantka pisze w *Autoreferacie*, że w momencie rozpoczęcia badań w tej tematyce nie znalazła żadnych doniesień literaturowych o konstrukcji polienowych układów sprzężonych za pomocą metatezy krzyżowej (CM). Recenzent (będąc jeszcze postdokim) był świadkiem podobnych prób podjętych w grupie prof. Aloisa Fürstnera, które jednak zakończyły się niepowodzeniem i nie zostały opublikowane. Pokazuje to skalę trudności zadania jakiego podjęła się Habilitantka. Synteza retinoidów na drodze reakcji metatezy krzyżowej z prostych substratów została przez Nią najpierw zbadana na przykładzie retinianu etylu. Substratem była pochodna  $\beta$ -jononu zawierająca cztery sprzężone wiązania podwójne, otrzymana klasycznie. Po pracowitym wyborze warunków reakcji synteza retinianu etylu na drodze metatezy krzyżowej jednostek C15 i C5 zachodziła zaskakująco wydajnie i selektywnie. Całkowita wydajność syntezy z  $\beta$ -jononu wynosiła 47%. Kolejnym celem pracy było zbadanie możliwości wykorzystania reakcji metatezy krzyżowej do syntezy pewnych analogów retinoidów II generacji, takich jak *acytretyna* (taka jest polska nazwa tego związku, nie ma konieczności użycia nazwy angielskiej „acitretin”) oraz *etretynat* (ang. „etretinat”), stosowane w leczeniu objawowym ciężkich postaci łuszczycy (publikacja H7). W czasie tych badań dr Wojtkielewicz dokonała niezwykle ciekawej obserwacji, dotyczącej użycia aldehydu cynamonowego jako źródła fragmentu benzyldenowego w reakcjach metatezy krzyżowej z wybranymi alkenami i dienami. Analogiczne reakcje, w których zamiast aldehydu cynamonowego zastosowano klasyczny dla metatezy krzyżowej partner – styren – prowadziły do otrzymania produktów z dużo niższą wydajnością. Dr Wojtkielewicz wyjaśnia, że prawdopodobnie konkurencyjna reakcja „homometatezy” styrenu zachodzi łatwiej niż analogiczna reakcja aldehydu cynamonowego, a ponieważ powstający stilben jest mniej reaktywny w sprzęganiu z partnerem olefinowym, prowadzi to do zmniejszenia wydajności właściwego produktu metatezy krzyżowej. Jest to w mojej ocenie niezwykle ciekawe, a sama koncepcja użycia aldehydu cynamonowego jest elegancka i posiadająca zdecydowanie szersze zastosowania, dlatego też powinna zostać bardziej szczegółowo zbadana. Nadmienić należy, że wynik ten

został niedawno szczegółowo omówiony przez Recenzenta w przeglądzie o metatezie krzyżowej, który jest właśnie w druku.

Drugim kierunkiem badawczym podjętym w tym samym obszarze była degradacja karotenoidów i retinoidów za pomocą metatezy krzyżowej. Habilitantka zgromadziła także w tym przypadku ogromną ilość materiału eksperymentalnego, którego nie mogę niestety szczegółowo omówić z powodu braku miejsca. W skrócie, opisane przez dr Wojtkielewicz badania pokazują, że w pełni selektywna jest tylko reakcja metatezy krzyżowej polienów typu octanu retinyłu. W przypadku karotenoidów powstawały mieszaniny produktów na skutek rozrywania wiązań zarówno C11-C12 jak i C15-C15'. Możliwa jest pewna kontrola regioselektywności przez odpowiedni dobór warunków reakcji, jednak nie jest ona pełna. Niewątpliwie należy się jednak zgodzić z Habilitantką, że pomimo powstania mieszaniny kilku produktów, badana reakcja CM może stanowić wygodną jednoetapową alternatywę dla opisanych do tej pory metod otrzymywania apokarotenoidów, szczególnie w przypadku syntezy na małą skalę.

Jako chemik organik, pracujący na co dzień z rozmaicie funkcjonalizowanymi alkenami i polienami, wiem z doświadczenia jak ważne jest poszukiwanie nowych, selektywnych i wydajnych metod syntezy takich związków. Wyniki otrzymane w czasie wykonywania habilitacji nie pozostawiają żadnych wątpliwości, że reakcja metatezy może być użytecznym narzędziem w syntezie polienów. Opisane to zostało zresztą w znakomitym przeglądzie opublikowanym w *Current Organic Synthesis*, który będzie z pewnością szeroko cytowany (przez Recenzenta już zresztą był).

Na podkreślenie wymaga znakomity warsztat Kandydatki. Procedury eksperymentalne, opisane w załączonych publikacjach są bardzo szczegółowe, i mogą stanowić nieocenioną pomoc dla wszystkich organików, zainteresowanych użyciem podstawionych polienów w swoich projektach.

Podsumowując wszystko co zostało wyżej powiedziane, stwierdzam, że Pani doktor Agnieszka Wojtkielewicz jest dojrzałym, samodzielnym naukowcem o sprecyzowanych horyzontach i doskonałym warsztacie. Jej dorobek naukowy należy uznać za wartościowy i wnoszący trwałe wkład do metatezy olefin, a ogólniej do syntezy organicznej.

Materiał przedstawiony jako rozprawa habilitacyjna spełnia w mojej opinii wszelkie kryteria formalne i zwyczajowe stawiane tego rodzaju rozprawom, w szczególności przez *Ustawę o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki* z dn. 14 marca 2003 roku. Dlatego też przedkładam Radzie Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu wniosek o dopuszczenie dr Agnieszki Wojtkielewicz do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego. Znakomite osiągnięcia naukowe zaprezentowane w niniejszej Rozprawie upoważniają mnie do wystąpienia z wnioskiem o wyróżnienie jej.



Prof. dr hab. inż. Karol Grela