



Poznań, 15.02.2021

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Jakuba Iwanejko zatytułowanej
“Synteza i zastosowanie chiralnych cyklicznych imin”
przedstawiona w formie cyklu publikacji

Chemia organiczna związków nieracemicznych, zwłaszcza ich synteza to obszar kluczowy dla współczesnej chemii, tak akademickiej jak i praktycznej oraz biologii i medycyny. Jej ważność wynika głównie z faktu, że w świecie ożywionym znaczna część oddziaływań i przekształceń materii realizowana jest poprzez chiralne biopolimery oraz ich kompleksy (przede wszystkim białka, helikalne duplekisy DNA, glikoproteiny i inne). Procesy takie często operują poprzez etap rozpoznania chiralnego – wymagają konkretnego enancjomeru związku organicznego. Takich chiralnych produktów dla medycyny, agrochemii, niektórych działów techniki oraz dla badań naukowych dostarcza poza biotechnologią właśnie synteza stereoselektywna.

Chiralne iminy zajmują w niej uprzywilejowaną pozycję ponieważ są łatwo dostępne z chiralnych amin i związków karbonylowych, przede wszystkim aldehydów a w pracy Doktoranta także α -ketoestrów (ta addycja zalicza się do grupy reakcji chemii klik) a ugrupowanie iminowe wraz z innymi grupami donorowymi tworzą bardzo dobre ligandy koordynujące metale przejściowe. Wiele z takich chiralnych iminowych kompleksów okazało się być efektywnymi i wysoce enancjoselektywnymi katalizatorami reakcji stereoselektywnych. Warto tu wspomnieć kompleksy salenowe manganu (epoksydowanie Jacobsena) czy kobaltu (hydrolityczny rozdział kinetyczny terminalnych epoksydów, skomercjalizowany przez firmę Sepracor). Ugrupowanie iminowe jest także chętnie stosowanym motywem w syntezie organicznej, szczególnie do otrzymywania związków heterocyklicznych, amin oraz licznych produktów addycji, również w wersji stereoselektywnej. Odwracalna reakcja iminowania jest też jednym z najważniejszych narzędzi dynamicznej chemii kombinatoryjnej.



Poza syntezą stereoselektywną ugrupowanie iminowe pojawia się w różnych związkach m. in. o działaniu bakteriobójczym, przeciwgrzybiczym, przeciwwirusowym i cytotoksycznym.

Mgr inż. Jakub Iwanejko zrealizował swoją pracę doktorską pod opieką prof. PWr dr hab. Elżbiety Wojaczyńskiej, która od wielu lat działa z powodzeniem w obszarze syntezy stereoselektywnej z wykorzystaniem chiralnych, cyklicznych amin np. *trans*-1,2-diaminocykloheksanu czy układu 2-azanorbortanu a także reakcji addycji oraz badań związków nieracemicznych. Jest ona także wychowanką nestora wrocławskiej syntezy stereoselektywnej Prof. Jacka Skarzewskiego także z Politechniki Wrocławskiej gwarantującego znakomitą znajomość trudnych zagadnień stereochemicznych. Przedstawiona do recenzji rozprawa wykonana na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej stanowi cykl pięciu spójnych tematycznie prac oryginalnych opublikowanych w dobrych czasopismach międzynarodowych z chemii organicznej (dwie w *Tetrahedron*, *Org. Biomol. Chem.*, *RSC Adv.* oraz *Materials*) oraz dwóch artykułów przeglądowych, także w temacie pracy (*Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* i *Org. Biomol. Chem.*). Dorobek doktoranta zawiera jeszcze jedną pracę oryginalną z jego czasów studenckich, opublikowaną wraz z Promotorem w *Tetrahedron Lett.* w 2014, także z tematyki chiralnych imin i będącą punktem wyjścia do realizowanego doktoratu.

Praca zawiera raczej zwięzły ale treściwy i dobrze napisany (poza bardzo ogólnikową sekcją - cele pracy) oraz zilustrowany komentarz do załączonych publikacji i jest elegancko wydana przez Wydział Chemiczny PWr. Jedyne w kilku fragmentach brakuje pewnych uogólnień i autorskiego, krytycznego odniesienia do stanu wiedzy, co pozwoliłoby na łatwiejszą i bardziej obiektywną ocenę wartości licznych zrealizowanych syntez, ich usprawnień czy zakresu stosowalności.

Ponieważ na większość projektu doktorskiego składają się prace opublikowane w renomowanych tytułach jak podałem wyżej i przechodzące szczególnie drobiazgową i krytyczną ocenę, czuję się zwolniony ze szczegółowej ich analizy. Z przyjemnością nadmienię jedynie, że są to prace solidne, eksperymentalne i dobrze udokumentowane. Wnioski dotyczące struktury i kursu stereochemicznego reakcji wyprowadzane są w oparciu o kilka niezależnych badań (NMR, CD oraz rentgenowskie badania strukturalne). Ich lektura oraz przegląd obszernych informacji



pomocniczych (*supporting information*) zwłaszcza w odniesieniu do jakości widm otrzymanych związków dają wiele satysfakcji i w zupełności potwierdzają ich wysoką jakość oraz brak konieczności ich ponownej analizy na potrzeby niniejszej recenzji. Można by zatem w tym miejscu pogratulować doktorantowi i Promotorowi oraz pozytywnie zakończyć recenzję. Mając jednakowoż na uwadze dobro tradycji akademickiej oraz procedury, zanim to uczynię, pozwolę sobie skreślić kilka uwag różnego charakteru.

Uwagi „na plus”

Poza komplementami podanymi powyżej, warte odnotowania są:

- przemyślana koncepcja i zakres prac, wychodzące od przyczynkarskiej publikacji z 2014 i rozszerzające wiedzę w zakresie syntez i struktury chiralnych cyklicznych imin z nowych substratów aminowych i karbonylowych;

- demonstracja nowych zastosowań cyklicznych imin **1** i **6b** jako akceptorów diastereoselektywnych reakcji addycji (r. Pudowika) i fosfonianu **7a** jako nowego substratu do bardzo wydajnej reakcji Hornera-Wadswortha-Emmonsa z wykorzystaniem aldehydów alifatycznych prowadzącej do imin podstawionych resztą alifatyczną oraz obiecująca aktywność antyproliferacyjna *in vitro* aminofosfonianów np. **7d**, **7k** i ich wysoka selektywność w stosunku do komórek nowotworowych;

- troska Doktoranta o to by realizowane syntezы miały potencjał do ewentualnego skalowania i komercjalizacji, te aspekty uwypukla regularnie w komentarzu jak i opublikowanych pracach.

Uwagi polemiczne

Wydaje się, że identyfikacja bardziej cytotoksycznych cyklicznych imin **4-5** wymaga systematycznych studiów SAR i syntezы bardziej różnorodnej ich biblioteki modyfikowanej w podstawniku fenolowym (a nie tylko różnych pochodnych di-*tert*-butylofenoli, które zresztą nie doprowadziły do identyfikacji aktywniejszych pochodnych przeciwnowotworowych). Doktorant



i Promotor mają wszelkie ku temu przesłanki w postaci opracowanych metod syntezy oraz dostępności różnych elektronowo i sterycznie fenoli.

Z kolei pochodne otrzymane z indolu (czy inne heterocykle też reagują?) wyglądają interesująco w kontekście ich możliwej aktywności wobec receptorów biologicznych.

Generalnie warto by wykonać łatwy skrining *in silico* otrzymanych związków w zakresie sugerowanych aktywności biologicznych np. za pomocą programu PASS, który wykazuje zaskakująco wysoki poziom predykcji (służę pomocą w tym zakresie).

Pewną, regularnie podnoszoną trudnością prowadzonych reakcji diastereoselektywnych jest izolacja czystych diastereoizomerów. Doktorant wydziela je mieszanin reakcyjnych za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (raz w przypadku aminofosfonianów wspomina o nieudanych próbach krystalizacji). Wydaje się jednak, że atom azotu przy nowopowstającym centrum stereogenicznym w produktach addycji zachowuje właściwości zasadowe żeby próbować krystalizacji soli diastereomerycznych wytworzonymi dogodnie pod działaniem kwasów. Być może warto spróbować HPLC na zwykłych fazach odwróconych. Z kolei aminofosfoniany daje się rozdzielić na chiralnych fazach stacjonarnych np. zawierających pochodne karbaminianowe alkaloidów chinowca.

Styl i język komentarza (konieczna danina każdego recenzenta)

Komentarz jest napisany starannie i niemal bez błędów językowych i nomenklaturowych, niemniej coś udało się znaleźć:

„w drodze rozkryszalowania” str. 13,

„tetrametylopiperydek litu, str. 11, sól litowa tetrametylopiperydyny brzmi lepiej, wyjątek robimy dla amidku sodu i LDA

„eterat” str. 19 – najwyżej w żargonie laboratoryjnym, katalogu odczynników lecz nigdy w naukowym słowie pisanym!

„aldehyd benzylowy” str. 35, jest aldehydem fenylloctowym



Reasumując, Pan mgr inż. Jakub Iwanejko wykonał ambitny, ciekawy oraz zakończony sukcesem projekt badawczy z zakresu szeroko rozumianej syntezy organicznej, w tym syntezy stereoselektywnej. Praca obejmowała zarówno wyrafinowaną i żmudną syntezę organiczną, ustalanie struktury przez wykorzystanie licznych technik spektroskopowych jak i rozwiązywanie struktur w ciele stałym oraz elementy chemii medycznej. We wszystkich tych obszarach doktorant poruszał się z dużym wyczuciem, dowodząc swego niemałego doświadczenia w eksperymentalnej chemii organicznej. Większość badań została już opublikowana w pięciu dobrych czasopismach z chemii organicznej i syntezy oraz 7 zgłoszeniach patentowych (w tym jednym międzynarodowym) na które przyznano już 3 patenty krajowe. Doktorant przedstawiał wyniki badań w formie komunikatu na trzech krajowych konferencjach oraz jest współautorem 14 posterów prezentowanych w kraju i za granicą. Miło recenzentowi zauważyć, że mgr inż. Jakub Iwanejko angażuje się także w działalność organizacyjną i popularyzatorską wydziału a jego działalność naukowa została wielokrotnie nagrodzona m. in. Stypendium Rektora dla najlepszych doktorantów w okresie 2017-2020.

Stwierdzam zatem, że przedstawiona praca za naddatkiem spełnia wymogi ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65 poz. 595 wraz z późniejszymi zmianami) i z pełnym przekonaniem wnoszę o dopuszczenie Pana mgr inż. Jakuba Iwanejko do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Nadto, z uwagi na liczne opublikowane jeszcze w czasie studiów doktoranckich prace naukowe doktoranta, z przyjemnością rekomenduję Radzie Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej wyróżnienie pracy – jeżeli takowe będzie możliwe.

Wydział Chemii UAM

Dr hab. Karol Kacprzak, Prof. UAM