



Bartłomiej Furman

01-224 Warszawa
ul. KASPRZAKA 44/52
Tel. (22) 343 2053
Fax: (22) 632 66 81
E-mail: furbar@icho.edu.pl

Warszawa, 15.02.2020

Recenzja

Pracy doktorskiej magistra inżyniera Jakuba Iwanejko
zatytułowanej „Synteza i zastosowanie chiralnych cyklicznych imin”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska magistra inżyniera Jakuba Iwanejko została wykonana w Wydziale Chemii Politechniki Wrocławskiej pod kierunkiem dr hab. inż. Elżbiety Wojaczyńskiej. Zespół profesor Wojaczyńskiej od lat specjalizuje się w asymetrycznej syntezie związków heterocyklicznych, a przeprowadzone przez Doktoranta badania wpisują się doskonale w główny nurt badań zespołu. Przedstawiony do recenzji dokument liczy w sumie 413, budzących respekt, stron. Praca jest przykładem „nowego podejścia” do przygotowania dysertacji doktorskiej. Nie składa się z typowych i kojarzonych z klasyczną rozprawą naukową części (wstępu, części literaturowej, wyników własnych, podsumowania oraz części eksperymentalnej). Przedstawiona do recenzji praca jest zwięzłym autoreferatem omawiającym na kilkudziesięciu stronach uzyskane wyniki. W skład dysertacji wchodzi ponadto: wykaz dorobku naukowego doktoranta, kopie opublikowanych prac naukowych i oświadczenia współautorów. W przypadku tego typu dzieła zadanie recenzenta ogranicza się do oceny spójności tematycznej rozprawy, bowiem wartość merytoryczna, artykułów naukowych stanowiących jej zasadniczą część, została już oceniona przez niezależnych recenzentów i opublikowana w międzynarodowych periodykach. Co więcej recenzent ma również dowody wkładu doktoranta w niniejsze publikacje co potwierdzają dołączone oświadczenia wszystkich współautorów. Współautorzy w sposób zgodny i jednoznaczny potwierdzili, że pan Jakub Iwanejko był odpowiedzialny za syntezę i analizę spektroskopową wszystkich badanych połączeń. Oni zaś w zależności od specjalizacji przeprowadzali testy aktywności biologicznej, rentgenowskie badania strukturalne lub

pomagali w interpretacji wyników. Nad wszystkim zaś czuwała i merytorycznie wspierała promotor rozprawy dr hab. inż. Elżbieta Wojaczyńska. Z pozoru wiemy wszystko, wyniki są opublikowane, znamy wkład doktoranta w ich powstawanie nie zwalnia to jednak recenzenta od uważnego przeczytania dostarczonego manuskryptu i krytycznego odniesienia się do jego treści:

Już na wstępie do niniejszej recenzji chce powiedzieć, że dorobek publikacyjny doktoranta jest bardzo dobry i składa się z pięciu prac oryginalnych i dwóch przeglądowych. We wszystkich publikacjach pan Iwanejko jest pierwszym autorem co jednoznacznie świadczy o jego wkładzie i zaangażowaniu. Gdy jesteśmy przy omawianiu osiągnięć publikacyjnych doktoranta warto spojrzeć na rozdział „*Pozostała działalność naukowa*”. Inżynier Iwanejko jest współautorem trzech patentów i siedmiu zgłoszeń patentowych, które powstały na przestrzeni niespełna pięciu lat, co świadczy o technologicznym zacięciu studenta. Dodatkowo otrzymane wyniki były wielokrotnie prezentowane przez doktoranta na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych. Doktorant aktywnie pracuje na rzecz środowiska naukowego (organizacja konferencji, Olimpiady przedmiotowej), ma doświadczenie pedagogiczne (opieka nad studentami), a podpunkt „*Nagrody i wyróżnienia*” składa się z pięciu składowych. Zawarte w ostatniej części dysertacji oświadczenia współautorów świadczą o tym, że doktorant samodzielnie opracowywał otrzymane wyniki i aktywnie asystował Promotorce w redagowaniu manuskryptów publikacji.

Autoreferat rozpoczyna się od streszczenia z którego dowiadujemy się, że dysertacja dotyczy syntezy i przemian cyklicznych imin i ketimin o strukturze heksahydrochinoksalin-2-onów. Kolejne nie mniej istotne cele to zbadanie aktywności biologicznej nowo otrzymanych połączeń.

W kolejnym rozdziale autoreferatu doktorant przybliży nam występowanie i reaktywność cyklicznych imin, by następnie przejść do omówienia strategii syntezy tego rodzaju połączeń. Autor wymienia w sumie siedem metod tworzenia cyklicznych imin z pierścieniowych lub liniowych prekursorów. Omówione metody należą, w większości, do kanonu syntetycznej chemii organicznej. Pewnie przez narzucone sobie ramy Autor pomija intuicyjnie najprostszą metodę syntezy cyklicznych imin - wewnątrzcząsteczkową kondensacja aminoaldehydów i ich pochodnych. O ile wariant międzycząsteczkowy kondensacji amina/aldehyd jest prosty w wykonaniu, to wewnątrzcząsteczkowa wersja, prowadząca do cyklicznej iminy, jest trudniejsza z powodu ograniczonej dostępności odpowiednich bifunkcyjnych substratów. Mimo tych niedogodności w literaturze znanych jest kilka syntez nieracemicznych cyklicznych imin powstających z użycie tej metody. W opinii

recenzenta brakuje również choćby wzmianki o wewnątrzcząsteczkowej reakcja aza-Wittiga jako metodzie syntezy.

Kolejny podrozdział to wstęp do badań własnych. Tytułowe cykliczne nieracemiczne iminy - heksahydrochinoksalin-2-ony powstają w wyniku dwuetapowego procesu kondensacji enancjomerycznie czystego (*R,R*)-trans-diaminocykloheksanu z glioksalanem etylu i następczej aminolizy. Aktywne iminy o tej strukturze zostały po raz pierwszy otrzymane w zespole prof. Wojaczyńskiej w roku 2013, a mgr Iwanejko, jako student, brał udział w tych pracach od prawie samego początku. Już we wstępnej fazie badań wykazano, że tak otrzymane cykliczne iminy reagują z C-nukleofilami dając enancjomerycznie wzbogacone II-rzędowe aminy z dość silną indukcją asymetryczną. Otrzymane addukty poddano testom aktywności biologicznej, które pokazały ich obiecującą aktywność względem wybranych linii komórek nowotworowych. Wstępne badania stały się inspiracją dla młodego badacza i bodźcem do dalszych prac już w ramach studiów doktoranckich. Jedno zastrzeżenie do tego fragmentu tekstu to schemat syntezy cyklicznej iminy **1**. Narysowana sekwencja reakcji: kondensacja aminy z glioksalanem etylu i wewnątrzcząsteczkowa aminoliza nie doprowadzi dokładnie do związku **1**. Podczas gdy w fundamentalnej pracy Autorów (JOC, 2013, 78, 2808) mamy zapis poprawny.

Kolejne rozdziały poświęcone są omówieniu wyników badań własnych. Doktorant stwierdził, że przestrzennie zabudowane fenole ulegają addycji do nieracemicznych imin typu **1** dając przewidywane produkty z umiarkowanymi wydajnościami chemicznymi lecz często doskonałą diastereoselekcją. Jako katalizator przemiany optymalny okazał się kwas trifluorooctowy. Autor wytłumaczył silną diastereoselekcję, stabilizującym stan przejściowy, wiązaniem wodorowym i zawadą przestrzenną w czynniku nukleofilowym. Konfigurację absolutną powstających amin potwierdzono pomiarami dichroizmu kołowego, zbadano również ich aktywność przeciwnowotworową.

Doktorant stwierdził, że inne wicynalne diaminy poddane sekwencji reakcji kondensacji z glioksalanem etylu i wewnątrzcząsteczkowej aminolizie prowadzą do cyklicznych imin będących strukturalnymi analogami pochodnej **1**. Mając opracowaną prostą, wydajną i uniwersalną metodę syntezy substratów, doktorant przystąpił do badań reaktywności nowej grupy cyklicznych azometinów. Wykorzystał je do syntezy strukturalnie złożonych α -aminofosfonianów obserwując umiarkowane indukcje asymetryczne. Wytworzone α -aminofosfoniany wykorzystał następnie do syntezy enamin i ketimin w procesie Hornera-Wadswortha-Emmons'a. Ta fundamentalna reakcja olefinacji stała się przedmiotem kolejnej publikacji doktoranta i została omówiona w rozdziale 3.3.6. Autor

wykazał, że fosfoniany typu **7a** ulegają olefinacji HWE z aldehydami dając w przewodzie cykliczne ketiminy o ciekawym potencjale aplikacyjnym.

Również α -ketoestry okazały się użytecznymi substratami elektrofilowymi w syntezie cyklicznych ketiimin o zróżnicowanej budowie. Te zaś wykorzystano w procesie hydrofosfonylowania prowadzącym do aminokwasów fosfonowych wykazujących liczne, użyteczne aktywności biologiczne. Większość otrzymanych przez doktoranta związków fosforoorganicznych wykazała wysoką aktywność względem wybranych linii komórek nowotworowych, a wyniki tych prac ukazały się drukiem w roku 2020.

W przedłożonym teście błędy są stosunkowo nieliczne i już zostały wspomniane w niniejszej recenzji.

Duża część uwag krytycznych wynikała z faktu, że rozprawę doktorską przygotowano na podstawie wcześniej opublikowanych prac. Trudno jednak robić zarzut z faktu posiadania przez doktoranta znaczącego dorobku publikacyjnego.

Przedstawione w niniejszej recenzji uwagi krytyczne, w głównej mierze mające charakter marginalny lub polemiczny, w niewielkim jedynie stopniu obniżają bardzo wysoką ogólną ocenę przedstawionej rozprawy.

Stwierdzam, że praca zatytułowana „Synteza i zastosowanie chiralnych cyklicznych imin” spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę o Stopniach i Tytule Naukowym obowiązującą aktualnie w Polsce i w konsekwencji wnoszę do Rady Naukowej Wydziału Chemii Politechniki Wrocławskiej o dopuszczenie magistra inżyniera Jakuba Iwanejko do dalszych etapów przewodu.

Bartłomiej Furman