

prof. dr hab. Franciszek Kasprzykowski  
Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego  
Katedra Chemii Biomedycznej  
ul. Wita Stwosza 63  
80-308 Gdańsk  
tel.: +48585235038

**Ocena osiągnięcia naukowego, zatytułowanego**  
**„Asymetryczna kataliza organiczna w warunkach wysokociśnieniowych –**  
**nowe możliwości i zastosowania”**  
**oraz aktywności naukowej, organizacyjnej i dydaktycznej dra Piotra**  
**Kwiatkowskiego, ubiegającego się o nadanie stopnia doktora habilitowanego**

Pan dr Piotr Kwiatkowski urodził się 7 sierpnia 1978 roku w Brzezinach. W latach 1997-2001 był studentem Międzywydziałowych Indywidualnych Studiów Matematyczno-Przyrodniczych na Uniwersytecie Warszawskim. Dyplom magistra chemii (z wyróżnieniem) uzyskał 2 października 2001 roku, na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, na podstawie pracy magisterskiej pt.: „Badania enancjoselektywności katalitycznych [4+2]cykloaddycji 1,3-dienów do gliksalanów alkilowych”, wykonanej pod kierownictwem prof. dr hab. Janusza Jurczaka. W tym samym roku został doktorantem w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie. W grudniu 2005 roku uzyskał stopień naukowy doktora nauk chemicznych, nadany przez Radę Naukową Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: *Enancjoselektywne metody syntezy pochodnych 3,6-dihydropiranu z użyciem chiralnych kompleksów salenowych* (również z wyróżnieniem). Promotorem jego przewodu doktorskiego był prof. dr hab. Janusz Jurczak. W tym samym roku został zatrudniony w IChO PAN na stanowisku asystenta, gdzie pracował do grudnia 2007 roku. Następnie przebywał na stażu podoktorskim w laboratorium prof. Davida MacMillana na Wydziale Chemii Uniwersytetu w Princeton (USA), w ramach stypendium Kolumb Fundacji na rzecz Nauki Polskiej. Po powrocie, w lutym 2009 roku podjął pracę na ½ etatu w IChO PAN na stanowisku asystenta, którą zakończył w grudniu 2012 roku. W marcu 2009 roku został zatrudniony na stanowisku adiunkta na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, gdzie pracuje do chwili obecnej. Głównym obszarem zainteresowań pana doktora Piotra Kwiatkowskiego są enancjoselektywne metody syntezy związków organicznych. Istnieje wiele metod pozyskiwania czystych enancjomerów. Najstarsze z nich (i najmniej efektywne), wykorzystują rozdział mieszanin (lub związków) racemicznych na enancjomery, w tym rozdział z zastosowaniem chromatografii na chiralnych fazach stacjonarnych. Dużo bardziej efektywne są metody syntezy pożądanego enancjomeru z wykorzystaniem metod biotechnologicznych (metody fermentacyjne), syntezy z zastosowaniem chiralnej grupy pomocniczej (np. sultamu Oppolzera) lub chiralnych katalizatorów. Ze względu na często drastyczne zróżnicowanie efektów biologicznych enancjomerów tego samego związku, enancjoselektywne metody syntezy znajdują się w centrum uwagi przemysłu farmaceutycznego, gdzie zanieczyszczenia drugim z enancjomerów w najlepszym przypadku stanowią zbędny balast, a często mogą prowadzić do niepożądanych efektów ubocznych. O znaczeniu enancjoselektywnych metod syntezy z wykorzystaniem chiralnych katalizatorów może świadczyć

fakt, iż trzech naukowców – K.B. Sharpless, W. Knowles i R. Noyori zostali wyróżnieni nagrodą Nobla za prace w tej dziedzinie.

Podstawę przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego stanowi sześć prac oryginalnych, opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym oraz jeden rozdział w książce. Sumaryczny współczynnik wpływu tych stosunkowo nielicznych publikacji wynosi 32,11 (zgodnie z rokiem publikacji), a łączna liczba cytowań prac stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego wynosi 111 (zgodnie z zał. 4.) Prace oryginalne H2 – H6 opatrzone są informacjami uzupełniającymi (supplementary information), zawierającymi bardzo starannie przygotowany szczegółowy opis przeprowadzonych eksperymentów. Zgodnie z załączonymi oświadczeniami współautorów tych prac, udział pana dra Piotra Kwiatkowskiego w ich realizacji był wiodący. Uwagę zwraca również bardzo starannie przygotowany autoreferat. W tekście znalazłem tylko nieliczne błędy (np. „pacy” zamiast „pracy na str. 5 czy też skrót „know. zamiast „konw.” w tabelach 1 i 5), nie mające istotnego znaczenia dla zrozumiałości tekstu. Zaopatrzony on został w krótki wstęp, umożliwiający zrozumienie omawianych w dalszych częściach zagadnień, jak również przedstawiający rezultaty podobnych do przedstawionych w ocenianym osiągnięciu naukowym prac przeprowadzonych w innych ośrodkach naukowych. Następną częścią autoreferatu jest jasno i precyzyjnie opisany cel naukowy i zakres prowadzonych prac. W kolejnej części autoreferatu pan dr Piotr Kwiatkowski omawia rezultaty uzyskane w pracach stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego. Zasadnicza część autoreferatu zakończona jest krótkim podsumowaniem i wnioskami.

Można wyróżnić dwa zasadnicze aspekty przedstawionego osiągnięcia naukowego:

- badania wpływu wysokich ciśnień na szybkość i kierunek reakcji chemicznych przebiegających w fazach skondensowanych;
- zastosowanie chiralnych związków organicznych jako katalizatorów (organokatalizatorów) w reakcjach syntezy enancjoselektywnej.

O ile wpływ ciśnienia na kierunek, szybkość i położenie stanu równowagi reakcji odwracalnych w stanie gazowym jest powszechnie znany, to w przypadku reakcji biegnących w fazach skondensowanych (ciekłej, gazowej), zarówno ilość danych eksperymentalnych, jak i powszechna wiedza chemików dotycząca tego zagadnienia jest stosunkowo skąpa. Wynika to głównie z małej ściślności tych faz, a co za tym idzie, koniecznością zastosowania bardzo wysokich ciśnień w celu osiągnięcia wymiernych efektów. Stąd też wynika małe rozpowszechnienie tych metod w codziennej praktyce laboratoryjnej. Innym aspektem jest użycie organokatalizatorów w syntezie organicznej. Są to często relatywnie tanie, stosunkowo proste oraz i mało toksyczne chiralne związki organiczne, nie zawierające metali ciężkich. Stąd, ich zastosowanie w syntezie enancjoselektywnej jest w pełni uzasadnione. Niekiedy możliwa jest ich immobilizacja na podłożu stałym (np. katalizator Jacobsena reakcji Streckera), co z jednej strony umożliwia ich łatwe oddzielenie od produktów reakcji, z drugiej zaś strony często wielokrotne użycie tej samej partii katalizatora. Ma to szczególne znaczenie w przypadku trudniej osiągalnych, drogich katalizatorów. Ponadto zastosowanie organokatalizatorów pozwala na uniknięcie zanieczyszczenia uzyskiwanych produktów metalami ciężkimi.

Zasadniczo, prace wchodzące w skład ocenianego osiągnięcia naukowego można podzielić na dwie grupy – dotyczące enancjoselektywnej addycji Michaela nitroalkanów do enonów, w tym sterycznie zatłoczonych  $\beta,\beta$ -dipodstawionych enonów (cyklicznych i acyklicznych H1, H3, H6) oraz podobnej reakcji addycji indolu (H2), lub reakcji arylotrifluorometyloketonów z indolem (reakcja



hydroksyalkilowania) (H4, H5, H6). Imponujący jest zakres i systematyczność przeprowadzonych prac, jak również ilość zgromadzonego materiału doświadczalnego. W sumie przetestowanych zostało 21 chiralnych katalizatorów, (20 zawierających pierwszo i/lub trzeciorzędową grupę aminową oraz jeden katalizator będący pochodną binaftolu - wodorofosforan (*R*)-3,3'-bis(2,4,6-triizopropylfenylo)-1,1'-binaftylo-2,2'-diylu (TRIP)). Ponadto, syntezy przeprowadzone w ramach prac H1 i H2 wymagały obecności kwasowego kokatalizatora, co wiązało się z doбором jego rodzaju i stężenia. Przebadane zostały także zależności wydajności reakcji i czystości optycznej uzyskiwanych produktów od zastosowanego ciśnienia, a także ilości katalizatora (proporcji molowej w stosunku do użytych substratów), koniecznych do uzyskania efektywnego przebiegu reakcji. Należy zauważyć również fakt, iż nie wszystkie substraty konieczne do zaplanowanych syntez są komercyjnie dostępne, co wiązało się z koniecznością ich syntezy we własnym zakresie. W trakcie lektury autoreferatu i przeglądu prac stanowiących jego podstawę nasunęło mi się kilka pytań. Pierwsze z nich dotyczy wpływu konfiguracji acyklicznych enonów na szybkość reakcji i jej enancjoselektywność. Jak wynika np. z danych uzupełniających do publikacji H3, użyte tam enony nie były w pełni jednorodne (stosunek izomerów *E/Z* ≥ 97:3). Jeżeli z izomeru *Z* powstawałby przeciwny enancjomer niż z izomeru *E*, to rzeczywista enancjoselektywność reakcji przeprowadzonych w warunkach zaproponowanych przez pana dra Piotra Kwiatkowskiego byłaby nieco wyższa od tej podanej w publikacji. Drugie pytanie dotyczy zaproponowanej syntezy pochodnych kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego – czy możliwe jest użycie estrów alkilowych lub arylowych  $\beta,\beta$ -dipodstawionego kwasu akrylowego (lub inaczej, podstawionych w poz. 3 pochodnych kwasu cynamonowego)? Jeżeli tak, to takie podejście pozwoliłoby na pominięcie jednego lub dwóch etapów syntezy, a w związku z tym powinna nastąpić poprawa całkowitej wydajności procesu oraz ograniczenie ilości zużywanych materiałów. Skutkowało by to również zmniejszeniem ilości powstających odpadów. Szczególnie użyteczne byłyby tutaj estry *tert*-butylowe, które prawdopodobnie nie tworzyłyby laktamów, a mogłyby być łatwo i szybko przekształcone w wolne kwasy, przez ich acydolityczne rozszczepienie. Oczywiście, pytania te w żadnym stopniu nie umniejszają wartości otrzymanych przez pana dra Piotra Kwiatkowskiego i współpracowników rezultatów, których wartość poznawczą trudno jest przecenić, a stanowią jedynie materiał do dalszej dyskusji. Znacznie trudniej ocenić jest wartość aplikacyjną zaproponowanych metod syntezy. Umożliwiają one otrzymanie wielu związków chiralnych, których synteza w normalnych warunkach, przy obecnym stanie wiedzy jest bardzo mało wydajna lub wręcz niemożliwa. Z drugiej strony, stosowane ciśnienia dochodzące do 10 kilobarów, nastrożają znacznych trudności w zwiększaniu skali syntezy, jak również poważnych trudności w konstrukcji odpowiedniej aparatury. Jak pan dr Piotr Kwiatkowski zaznaczył w swoim autoreferacie, istnieją już reaktory o objętości ok. 100 litrów, wytrzymujące ciśnienia dochodzące do 6 kilobarów, jednakże zastosowanie takiego reaktora oznacza ograniczenie skali syntezy do kilkuset kilogramów w skali rocznej, co w pewnych przypadkach może okazać się niewystarczające. Następnym ograniczeniem jest brak możliwości syntezy w układach heterogenicznych. Być może w niedalekiej przyszłości, w miarę rozwoju technik syntezy wysokociśnieniowej, wiele z tych problemów zostanie wyeliminowanych. Istnieje także możliwość, iż zostaną odkryte nowe, bardziej efektywne katalizatory, działające już pod ciśnieniem atmosferycznym, co doprowadzi do utraty znaczenia metod wysokociśnieniowych. Tym niemniej, metody opracowane przez pana dra Piotra Kwiatkowskiego otwierają drogę do enancjoselektywnej syntezy wielu interesujących związków chemicznych, w szczególności tych posiadających silnie

zatlócone centrum chiralności, a ich synteza metodami bardziej klasycznymi jest mało wydajna lub wręcz niemożliwa. Całkowity dorobek naukowy pana dra Piotra Kwiatkowskiego również jest ponadprzeciętny. Głównym obszarem jego zainteresowań jest synteza enancjoselektywna. Do dnia 18 kwietnia 2019 roku był on współautorem 37 publikacji oryginalnych, z czego 25 powstało po uzyskaniu przez niego stopnia doktora. Sumaryczny współczynnik wpływu tych publikacji wynosi 138.443 (107,54 dla prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora). Jest także współautorem rozdziału w książce, dotyczącego nieklasycznych metod aktywacji stosowanych w syntezie organicznej (H7). Duża część zaprezentowanych tam danych jest wynikiem eksperymentów przeprowadzonych przez pana dra Piotra Kwiatkowskiego i współpracowników. Prace te były wielokrotnie cytowane (764 razy bez autocytowań – dane z dnia 18.04.2019, w tym 644 razy prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora). Jest także współautorem licznych komunikatów na konferencjach. Również uzyskany przez niego indeks Hirscha jest bardzo wysoki (16). Pan dr Piotr Kwiatkowski był kierownikiem 5 projektów realizowanych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, oraz wykonawcą w dwóch grantach realizowanych w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk. Jego aktywność naukowa została zauważona i doceniona zarówno na forum krajowym, jak i międzynarodowym. Odzwierciedleniem tego są zdobyte przez niego liczne nagrody. Pełnił rolę recenzenta licznych prac opublikowanych w czasopiśmie międzynarodowych. Zaangażowany był także w działalność popularyzatorską (za taką uznaję przygotowanie zadań na Olimpiadę Chemiczną, udział w przygotowaniu młodzieży na Olimpiadę Międzynarodową z Chemii oraz sprawowanie opieki nad studentami prezentującymi pokazy chemiczne). Był kierownikiem lub opiekunem licznych prac magisterskich i licencjackich, jak również pełnił rolę recenzenta takich prac. W osiągnięciach dydaktycznych pana dra Piotra Kwiatkowskiego brakuje mi nieco wykładów, chociażby fakultatywnych, prowadzonych dla szerszego grona studentów. Odnoszę jednak wrażenie, że wynika to jednak nie tyle z braku woli z jego strony, co raczej z przebiegu jego dotychczasowej kariery zawodowej. Ponadto uważam, że przygotowanie do zajęć laboratoryjnych a w szczególności proseminarium stanowi często nie mniejsze wyzwanie niż przygotowanie wykładu. Pan dr Piotr Kwiatkowski angażował się w prace organizacyjne na rzecz Uniwersytetu Warszawskiego.

Uważam osiągnięcia naukowe pana dra Piotra Kwiatkowskiego za wybitne. Również bardzo wysoko oceniam jego aktywność organizacyjną i dydaktyczną. W związku z tym uważam, że dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny pana dra Piotra Kwiatkowskiego z nadmiarem spełnia wymagania zwyczajowe, jak również ustawowe (Ustawa z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65 poz. 595) wraz z późniejszymi zmianami (Dz. U. z 2017, poz. 1789), rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego: w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodach doktorskich, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora z dnia 19 stycznia 2018 r. (Dz.U. z 30 stycznia 2018 r., poz. 261) oraz w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego z dnia 1 września 2011 (Dz. U. 196, poz. 1165)). W związku z tym, z pełnym przekonaniem stawiam wnioski o nadanie mu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauk chemicznych.

*Franciszek Kasprzykowski*