



UNIVERSITY
OF WARSAW

CeNT CENTRE
OF NEW
TECHNOLOGIES

Dr. hab. Marcin Kałek
Centre of New Technologies, University of Warsaw
Banacha 2C, 02-097 Warsaw, Poland

TEL.: +48 225543730, FAX: +48 225540801
E-MAIL: m.kalek@cent.uw.edu.pl, <http://kalekgroup.pl>

Warszawa, 30 stycznia 2024 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej Pana mgr. Macieja Dajka pt.: „Synteza dwufunkcyjnych chiralnych katalizatorów opartych o donory wiązania wodorowego i ocena ich efektywności katalitycznych”

Recenzowana rozprawa doktorska została przygotowana na Wydziale Chemii Politechniki Wrocławskiej pod kierunkiem naukowym dr. hab. inż. Rafała Kowalczyka. Rozprawa ma formę klasycznej pracy pisemnej, jednak część opisanych w niej badań własnych Doktoranta została także zawarta w artykule naukowym opublikowanym w *Advanced Synthesis & Catalysis*, którego Pan mgr Dajek jest pierwszym autorem. Głównym osiągnięciem naukowym, którego dotyczy rozprawa jest opracowanie nowych metod syntezy organicznej opartych o asymetryczną reakcję addycji Michaela z zastosowaniem dwufunkcyjnych katalizatorów. Dodatkowo Doktorant przygotował pokaźną bibliotekę nowych organokatalizatorów/ligandów zawierających donory wiązań wodorowych, jako kluczowe elementy struktury oraz podjął próbę ich wykorzystania w powyższej oraz kilku innych reakcjach. Część pracy doktorskiej została zrealizowana w ramach projektu SONATA BIS Narodowego Centrum Nauki.

Tytułem wstępu, rozwój metodologii syntezy stanowi jeden z najważniejszych obszarów badawczych w chemii organicznej. Poszerzenie zakresu dostępnych narzędzi do transformacji substancji nie tylko otwiera dostęp do nowych motywów molekularnych, niemożliwych do uzyskania wcześniej, ale pozwala również na prowadzenie syntezy w mniej szkodliwy dla środowiska i bardziej ekonomiczny sposób. Wprowadzenie do użytku nowych reakcji umożliwia często istotne skrócenie ścieżek syntetycznych, zwiększenie selektywności, czy ograniczenie ilości oraz toksyczności reagentów i produktów ubocznych. Niebagatelne zasługi na tych wszystkich polach ma organokataliza asymetryczna, która w dramatyczny sposób zmieniła zasady gry obowiązujące przy prowadzeniu syntezy, szczególnie w kontekście otrzymywania substancji nieracemicznych, co posiada ogromną wagę np. w zastosowaniach farmaceutycznych. Tematyka badań Pana mgr. Macieja Dajka dotyczy właśnie rozwoju nowych, zaawansowanych metod organokatalitycznych (i nie tylko) i doskonale wpisuje się w wymienione powyżej zalety tego podejścia. Motywem przewodnim zastosowanych przez Doktoranta katalizatorów i ligandów jest obecność grup będących donorami wiązań wodorowych. Pełnią one rolę najważniejszego elementu odpowiedzialnego za oddziaływanie z substratem, warunkującego selektywność reakcji, np. jej stereoselektywność lub regioselektywność. Dodatkowo, w części badanych procesów, wiązania wodorowe pomiędzy katalizatorem i substratem aktywują ten drugi, a więc posiadają również kluczową funkcję katalityczną.

Przechodząc do omówienia rozprawy, zacznę od jej oceny od strony formalnej. Składa się ona z pięciu głównych rozdziałów, tj. Wprowadzenia – obejmującego ogólne omówienie zasadniczych zagadnień istotnych dla tematu pracy i przedstawiającego jej cele, Części I-III – opisujących badania własne Doktoranta i szczegółowe przeglądy literatury, oraz Części eksperymentalnej. Zawiera również mniejsze, ale istotne elementy, czyli: spis treści, streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów oraz odnośniki literaturowe. Praca jest bardzo obszerna objętościowo, w mojej opinii w niektórych podrozdziałach ilość istotnej treści nie uzasadnia tak znacznej rozbudowy tekstu. Tytuł rozprawy jest prawidłowy, dobrze opisuje tematykę, treść i zawartość pracy. Jakość prezentacji, zarówno jeśli chodzi o język, jak i rysunki, stoi na bardzo wysokim poziomie. W szczególności godna pochwały jest bardzo wysoka precyzja wypowiedzi pisemnej. Autor nie używa skrótów myślowych i określa żargonowych, a tekst jest wręcz ekstremalnie poprawny. Niech świadczy o tym przykład pierwszego błędu, który udało mi się odnaleźć dopiero pod koniec Wprowadzenia, na stronie nr 40, mianowicie „difenylofosfonian” powinien być nazwany „difenylo fosfonian” (a po polsku jeszcze lepiej brzmi „fosfonian difenyłu”). Elementem, który mógłby być wykonany lepiej jest numeracja związków, a w szczególności katalizatorów. Mamy więc katalizatory **Kat-A, Kat-B, MD-334, K1, K2, ..., K-I, K-II, ..., T1, T2, ..., K-PDI** etc., a do tego ich prekursorzy **S1, S2, ...,** które są także prekursorami bloków budulcowych do kontroli struktury peptydów (dla odmiany numerowanych bez dodatkowej litery w skrócie) – czasem trudno się w tym systemie zorientować. W poszczególnych rozdziałach brakuje również rysunków zawierających wszystkie katalizatory zebrane razem, co utrudnia czytanie, gdy np. chcemy zrozumieć logikę przyświecającą Autorowi przy testowaniu i porównywaniu poszczególnych katalizatorów, i musimy szukać ich struktur rozrzuconych na różnych wcześniejszych schematach. Wreszcie część eksperymentalna została przygotowana zgodnie ze wszystkim regułami sztuki, jednak w niektórych przypadkach błąd m/z w pomiarach spektrometrii mas dużej rozdzielczości przekracza ogólnie akceptowalne granice (np. ponad 8 ppm dla **19g**). Podsumowując, pomimo drobnych potknięć, całość formy rozprawy świadczy o bardzo dobrym opanowaniu przez Doktoranta prawidłowej techniki pisanie tekstów naukowych.

Przechodząc do oceny merytorycznej, rozprawa doktorska rozpoczyna się od Wprowadzenia. Autor omawia w nim ogólnie wiązanie wodorowe, jego właściwości, rodzaje i znaczenie w chemii i biologii. Następnie przechodzi do charakterystyki kilku sztandarowych ugrupowań będących donorami wiązań wodorowych, wykorzystywanych w chemii supramolekularnej i organokatalizie. W kolejnym podrozdziale przedstawiono ogólnie zastosowanie alkaloidów drzewa chinowego oraz pochodnych 1,2-*trans*-diaminocykloeksanu, jako chiralnych katalizatorów. Wreszcie zarysowano koncepcję katalizy dwufunkcyjnej. Oceniam, że dobór zagadnień omówionych w tej części jest bardzo trafny i dobrze przygotowuje czytelnika do lektury kolejnych rozdziałów dotyczących badań własnych Doktoranta. Treść Wprowadzenia udowadnia, że Autor posiada stojącą na wysokim poziomie ogólną wiedzę teoretyczną i zorientowanie w podejmowanej tematyce badawczej. Wprowadzenie kończy się krótkim, ale niezmiernie istotnym punktem wymieniającym cele rozprawy. Mimo, że należą one do dość odmiennych kategorii, w mojej opinii Autorowi udało się w sposób satysfakcjonujący połączyć wszystkie w jedną wspólną całość. Jednocześnie uważam jednak, że rozprawa mogłaby ograniczyć się do najważniejszych wyników o mniejszej rozbieżności tematycznej. Skupienie się na wybranych, bardziej ze sobą powiązanych zagadnieniach pozwoliłoby na lepszy i silniejszy przekaz, nie zmniejszając wrażenia ogromu pracy, jaką Kandydat bez wątpienia wykonał w czasie swoich studiów doktoranckich.

Badania własne Doktoranta opisane zostały w Częściach I-III, każda poświęcona innego typu reakcjom promowanym przez dwufunkcyjne katalizatory zawierające motyw donora wiązań wodorowych.

Pierwsza z nich dotyczy addycji Micheala i składa się z kilku oddzielnych sekcji. Wpierw Autor omawia na kilku przykładach potencjalne korzyści płynące z umieszczenia w strukturze katalizatora więcej niż jednej jednostki donora wiązań wodorowych. Osobiście przedstawione argumenty nie wydają mi się przekonujące. Mianowicie, po pierwsze tego typu katalizatory przyrównane są do enzymów posiadających wiele wnęk katalitycznych, co ma „zwiększać szybkość reakcji w wielu centrach [...] lub wytworzyć kooperatywność poszczególnych centrów”. Rzeczywiście istnieją enzymy (z reguły składające się z kilku takich samych podjednostek) posiadające kilka miejsc aktywnych, jednak rolą ich złożonej struktury nie jest zwiększenie szybkości reakcji poprzez proste zwielokrotnienie liczby miejsc aktywnych, ani nawet kooperację pomiędzy nimi, a regulacja aktywności katalitycznej poprzez efekty allosteryczne. Po drugie, obecność więcej niż jednej jednostki donora, w połączeniu z symetrią katalizatora, ma „ograniczać możliwe struktury stanu przejściowego”, co ma skutkować zwiększeniem selektywności. Otóż o selektywności nie decyduje liczba możliwych konformacji stanu przejściowego, a różnica ich energii. Jeśli jeden z możliwych stanów przejściowych będzie cechował się zdecydowanie niższą energią od pozostałych, to zdominuje on rozkład Boltzmana i produkt będzie powstawał w sposób selektywny. Na tym właśnie polega przewaga katalizatorów dwufunkcyjnych (o dwóch różnych, a nie tych samych mechanizmach aktywacji), które poprzez jednoczesne oddziaływania z substratami reakcji efektywnie stabilizują tylko jeden z wielu możliwych stanów przejściowych. W tym kontekście np. o ile podwojenie liczby donorów wiązań wodorowych w katalizatorze przedstawionym na Rysunku 19 jest celowe i uzasadnione, o tyle w przypadku katalizatora z Rysunku 20 wydaje się ono *de facto* nieistotne, a o efektywności tego katalizatora decyduje odpowiednie rozmieszczenie przestrzenne domen *uczestniczących* w aktywacji substratów. Jest to o tyle istotne, że Doktorant w kolejnej sekcji syntetyzuje szereg nowych katalizatorów bazujących właśnie na ogólnym projekcie tego drugiego typu (z ref. 144). Uważam, że przy stosowaniu takich wielocentrowych katalizatorów powinno się przygotować odpowiadające im związki „kontrolne”, w których poszczególne podjednostki są systematycznie zastępowane neutralnymi chemicznie motywami o podobnej charakterystyce sterycznej. Przy ich użyciu można by wówczas potwierdzić lub wykluczyć kooperatywne działanie danych elementów oryginalnego katalizatora.

Następna sekcja dotyczy opracowania nowej metody syntetycznej opartej na addycji Michaela enolanów generowanych z 5-arylocykloheksano-1,3-dionów do benzylidenopirogronianów. Jest to bardzo ciekawe przekształcenie, dające jako produkt cykliczny hemiacetal **3**, podczas którego następuje tworzenie kilku centrów stereogenicznych: (1) w pozycji 4 (z atomu β priogronianu), (2) w pozycji 7 (w wyniku desymetryzacji cykloheksano-1,3-dionu) i w pozycji 2 (labilny hemiacetal). W trakcie dalszych badań Doktorant wykazał, że konfiguracja asymetrycznego atomu węgla w pozycji 7 jest determinowana z bardzo wysoką diastereoselektywnością przez konfigurację przy C4. Warunki reakcji zostały zoptymalizowane, w szczególności przetestowano szereg chiralnych katalizatorów dwufunkcyjnych, w tym zsyntetyzowane wcześniej, zawierające 2 lub 3 podjednostki katalityczne, **K1-7**. Użycie niektórych z nich prowadziło do powstania produktów z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (np. **K1**, **K4**, **K8-9**; nie podano wydajności; co ciekawe wyniki te nie zostały zawarte w artykule w *Adv. Synth. Catal.*, dlaczego?), jednak najlepsze wyniki dał ostatecznie „monomeryczny” katalizator **K-VII**. W zoptymalizowanych warunkach reakcja wykazuje dość szeroki zakres

stosowalności i toleruje różne podstawniki w pierścieniach aromatycznych. Pierwotne hemiacetalowe produkty reakcji zostały przekształcone w pochodne 1,4-dihydropirydyny, stanowiącej ważny motyw strukturalny w kontekście związków biologicznie czynnych. Doktorant zademonstrował także kilka możliwych dalszych przekształceń produktów, np. utlenianie do pirydyn lub syntezę indoli. Podsumowując tę część, Doktorant opracował nową, oryginalną i syntetycznie użyteczną metodę enancjo- i diastereo-selektywnej syntezy 1,4-dihydropirydyn. Reakcja przebiega w łagodnych warunkach, z użyciem relatywnie małej ilości katalizatora (5 mol%) oraz posiada szeroki zakres stosowalności. Projekt ten stanowi wzorcowy przykład badań metodologicznych w syntezie organicznej i zaowocował publikacją w bardzo dobrym czasopiśmie z zakresu chemii organicznej (*Adv. Synth. Catal.*). Jako przyczynek do dyskusji w trakcie obrony, chciałbym prosić Kandydata o opinię, czy jego zdaniem konfiguracja w pozycji 7 jest definiowana od razu przez katalizator w trakcie enolizacji, czy też może to centrum stereogeniczne, z uwagi na swoją labilność (czy na pewno jest labilne?), ulega ustaleniu dopiero w wyniku równowagowania na etapie związku **3**. Dodatkowo, czy rzeczywiście różnica energii 2.4 kcal/mol pomiędzy diastereoizomerami **3b-open** przekłada się bezpośrednio na stosunek diastereoizomerów 1,4-dihydropirydyny?

Kolejny podrozdział rozprawy dotyczy badań nad inną reakcją addycji Michaela, mianowicie pomiędzy zenolizowanymi tioestrami kwasu acetylotiooctowego (w tytule p. 1.2 użyto określenia „niesymetryczne” tioestry – nie do końca rozumiem, co to oznacza) i β -nitrostyrenami. Doktorant zsyntetyzował szereg dodatkowych chiralnych katalizatorów, jednak ostatecznie najlepszy okazał się znany wcześniej **K-XV**. W zoptymalizowanych warunkach reakcja przebiega wydajnie dla szerokiej gamy substratów, dając produkty z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi, natomiast ze stosunkami diastereoizomerów bliskimi 1:1. Pochodzenie niskiej diastereo-selektywności zostało zidentyfikowane jako wynikające z łatwej epimeryzacji centrum stereogenicznego w części β -ketotioestrowej, co nie stanowi zaskoczenia biorąc pod uwagę, że już substraty reakcji wykazują daleko posuniętą enolizację (Tabela 7). Niemniej jednak projekt ten należy uznać za w miarę kompletny i w mojej ocenie posiada on potencjał publikacyjny. Dalsze rozwinięcie zastosowania tioestrów kwasu acetylotiooctowego jako nukleofili w addycji Michaela była reakcja z β -bromo- β -nitrostyrenami, która prowadzi do układu 2,3-dihydrofuranu. Doktorant z sukcesem zoptymalizował warunki prowadzenia reakcji, w tym dobrał skuteczny katalizator **K-XIV**, generujące odpowiednie produkty z dobrą wydajnością i w wysokich nadmiarach enancjomerycznych. Co ważne, w przypadku tego procesu następowało tworzenie się wyłącznie jednego diastereoizomeru (*trans*). Doktorant przyjmuje ten ostatni fakt za oczywisty, jednak wcale on taki nie jest i w mojej opinii w rozprawie powinno być bardziej *explicite* wyjaśnione, dlaczego produkt o konfiguracji *trans* jest spodziewany (ufam, że zostanie to zrobione w trakcie obrony; przy okazji, co jeśli zastosowano by izomer substratu o konfiguracji *E*, zamiast *Z*? – dla kompletności warto by przeprowadzić tego typu eksperyment). Podobnie jak dla pierwszej reakcji z tioestrami kwasu acetylotiooctowego, uzyskane wyniki mają jak najbardziej potencjał publikacyjny.

W końcowej Części I zawarto opis prób oraz wyników wstępnych dla kilku innych reakcji typu addycji Micheala. Przynajmniej niektóre z nich mogą stanowić podstawę do dalszych badań. Podobnie, być może zsyntetyzowane w trakcie prac nowe katalizatory znajdą zastosowanie w innych reakcjach.

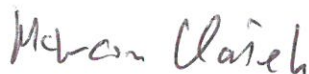
Część II dotyczy prób *meta*-selektywnej oraz enancjoselektwnej (poprzez desymetryzację) C-H funkcjonalizacji w pierścieni aromatycznych katalizowanej palladem. Zastosowana koncepcja opiera

się na wykorzystaniu tzw. templaty, czyli dwufunkcyjnej cząsteczki zawierającej domeny wiążącą substrat (poprzez wiązania wodorowe) oraz koordynującą pallad, która dzięki swojej strukturze przestrzennej będzie pozycjonować atom metalu w pobliżu pozycji *meta*, tworząc warunki do regioselektywnej C-H aktywacji. Powyższy pomysł został już wcześniej z sukcesem zrealizowany przez zespół Xu i Jin'a (ref. 364), z zastosowaniem templaty zawierającego ugrupowanie mocznika, jako donora wiązań wodorowych rozpoznającego grupę ketonową, estrową oraz amidową w cząsteczce substratu. W pierwszej części swoich badań w tym obszarze, Doktorant postanowił sprawdzić czy podobne rezultaty można uzyskać przy użyciu tiomocznika lub amidu kwasu kwadratowego, jako donorów wiązań wodorowych, oraz stosując chiralny szkielet *trans*-1,2-diaminocykloheksanu w miejsce prostego 2-amioetanolu obecnego w templatce Xu i Jin'a. Niestety żaden z otrzymanych templatów nie okazał się promować pożądaną reakcji. W drugim podejściu, Kandydat zsyntetyzował szereg templatów bardzo podobnych tych z pracy Xu i Jin'a (czyli opartych o 2-amioetanol), ale zawierających amid kwasu kwadratowego w miejsce mocznika. Również ta grupa związków nie dała żadnych pozytywnych wyników. W trzeciej próbie, zostały otrzymane chiralne wersje templaty Xu i Jin'a, w których 2-amioetanol zastąpiono aminoalkoholami wyprowadzonymi z aminokwasów (w tym jeden, **T22**, prawie taki sam jak już wcześniej znana pochodna z ref. 364). Templaty te zostały wysłane do współpracowników celem dalszego zbadania. W końcu ostatni przygotowany zestaw templatów posiada wydłużony szkielet z jednostką bifenylu, która zgodnie z istniejącymi wynikami badań może prowadzić do selektywnej *para*-funkcjonalizacji. W szczególności otrzymano kilka templatów chiralnych. Otrzymane związki przetestowano w warunkach katalitycznych i tylko jeden z nich, **T34**, wykazał jakąkolwiek aktywność, jednak brak zarówno regio-, jak i enancjoselektywności. Moja ocena badań zaprezentowanych w tym rozdziale jest niejednoznaczna. Wydaje mi się, że wobec istnienia skutecznego układu katalitycznego zaprezentowanego przez Xu i Jin'a, sam pomysł sprawdzenia, czy możliwe jest zastąpienie mocznika tiomocznikiem lub amidem kwasu kwadratowego jest mało oryginalny i nie stanowi wystarczającej motywacji do podjęcia badań (nie widzę mocnych przesłanek dlaczego takie alternatywne układy miałyby działać lepiej). Z kolei potencjalnie wartościowe mogą okazać się zsyntetyzowane templaty chiralne o *nowych, niezastosowanych* do tej pory architekturach. Trzymam kciuki, że niektóre z nich okażą się skuteczne w zastosowaniach enancjoselektywnych lub chociaż będą stanowić wskazówkę do dalszego rozwoju w tym ciekawym obszarze. Bez wątpienia jednak należy docenić ilość pracy jaką Pan mgr Maciej Dajek włożył w syntezę związków.

W Części III rozprawy Doktorant zawarł wyniki dodatkowych innych badań. W moim odczuciu mogły by one nie zostać uwzględnione, bez straty dla jakości całości kształtu pracy doktorskiej. Tak więc, podrozdział 3.1 opisuje rutynową syntezę aminokwasowych bloków budulcowych, zawierających jednostkę kwasu kwadratowego, mających za zadanie wyidukowanie pożądaných struktur drugorzędowych łańcucha peptydowego. Synteza zakończyła się sukcesem. Z kolei podrozdział 3.2 dotyczy fotocyklizacji [2+2], a wkład Doktoranta w badania polegał na przeprowadzeniu szeregu reakcji modelowych substratów (inden + β -nitrostyren lub benzylidenopirogronian) w różnych warunkach, np. w różnych rozpuszczalnikach lub z różnymi dodatkami. Dodatkowo przeprowadził on syntezę kilku wielofunkcyjnych katalizatorów zawierającego jednostki *epi*-chininy, amidu kwasu kwadratowego oraz fotocuczulacza. Niestety, z uwagi na nietrwałość tego drugiego elementu w warunkach fotochemicznych, nie zostały one wykorzystane. O ile z punktu widzenia rozwoju metod syntezy znaczenie opisanych w tym rozdziale prac Doktoranta jest ograniczone, to otrzymane związki (w przypadku pierwszym) i wyniki (w drugim) stanowią bez wątpienia istotny wkład w badania w ramach

odpowiednich współprac. Wywiązał się on należycie z postawionych przed nim zadań i należy żywić nadzieję, że jego wkład zostanie proporcjonalnie uwzględniony w przyszłych publikacjach.

Podsumowując, badania opisane w rozprawie doktorskiej Pana mgr. Macieja Dajka stanowią oryginalne rozwiązania problemów naukowych. Dotyczyły one w dużej mierze syntezy nowych katalizatorów, co jest z zasady zadaniem pracochłonnym i trudnym, bez gwarancji sukcesu. Stąd podjęcie tego ambitnego wyzwania jest bezsprzecznie godne pochwały. Kandydat z powodzeniem opracował również szereg nowych metod syntetycznych prowadzących do ważnych motywów molekularnych. Charakteryzują się one szeregiem zalet, takich jak szeroki zakres stosowalności, wysoka enancjo- i diastereoselektywność oraz zastosowanie małej ilości organokatalizatora. Bez żadnych wątpliwości stwierdzam, że Praca doktorska wypełnia zarówno wymagania zwyczajowe, jak i ustawowe stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity: Dz. U. z 2023 poz. 742 z późn. zm.). Dlatego też zwracam się z wnioskiem do Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne Politechniki Wrocławskiej o dopuszczenie Pana mgr. Macieja Dajka do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.



Dr hab. Marcin Kałek