

Prof. UAM Wiesław Pukała  
Zakład Chemii Produktów Naturalnych  
Wydział Chemii; Uniwersytet im. A. Mickiewicza  
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8  
61-614 Poznań,

Poznań, 23.01.2024r.

### RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr. inż. Macieja Dajka,

pt.: „**Synteza dwufunkcyjnych, chiralnych katalizatorów opartych o donory wiązania wodorowego i ocena ich efektywności katalitycznych.**”

Recenzja została przygotowana w odpowiedzi na pismo Przewodniczącego Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne Politechniki Wrocławskiej Pana Prof. dr hab. inż. Roberta Góry -(Rada Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne; Uchwała nr 275/RDND10/2023), z dnia 22 listopada 2023 roku.

Przedstawiona praca doktorska Pana mgr. inż. Macieja Dajka została wykonana w Katedrze Chemii Bioorganicznej Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej pod kierunkiem promotora prof. dr. hab. inż. Rafała Kowalczyka. Część badań przeprowadzonych w ramach pracy doktorskiej była finansowana z projektu Narodowego Centrum Nauki SONATA BIS (2016/22/E/ST5/00046).

Pan mgr. inż. Maciej Dajek ukończył w 2018r. studia na Wydziale Chemii Politechniki Wrocławskiej i obronił pracę magisterską pt.: "Synteza pochodnych trans-1,2-cykloheksanodiaminy z kwaśnymi grupami NH".

Autor zamieścił w rozprawie zestawienie swojego dorobku naukowego, który pozwoli sobie omówić na wstępie. Doktorant jest współautorem dwóch publikacji i rozdziału w książce:

- **Dajek, M.**; Pruszczyńska, A.; Konieczny, K. A.; Kowalczyk, R. Cinchona Squaramide-Catalyzed Intermolecular Desymmetrization of 1,3-Diketones Leading to Chiral 1,4-Dihydropyridines, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362 (17), 3613–3620. (IF=5,44; MEiN = 140 pkt)
- **Dajek, M.**; Kowalczyk, R.; Boratyński, P. J. *trans*-1,2-Diaminocyclohexane-based sulfonamides as effective hydrogen-bonding organocatalysts for asymmetric Michael–hemiacetalization reaction, *Catal. Sci. Technol.* **2018**, 8, 4358–4363. (IF =5,85; MEiN = 140 pkt)
- Kowalczyk, R.; **Dajek, M.** *C-H Activation of Indolines, Tetrahydroquinolines, and Tetrahydroisoquinolines* w *Handbook of CH-Functionalization*; Maiti, D., Ed.; Wiley, **2022**; 1–65.

Sumaryczny „Impact Factor” prac wynosi **11,29**, a suma punktów MEiN – **280**. Ponadto doktorant brał udział w czterech konferencjach o zasięgu krajowym jak i międzynarodowym. Na uwagę zasługuje także fakt, iż znaczna część materiału

doświadczalnego z przedstawionego doktoratu znajduje się w „repozytorium” i zapewne będzie opublikowana w prestiżowych czasopismach:

- Dutta, B.; Mahajan, M.; Ghosh, A.; **Dajek, M.**; Kowalczyk, R.; Mondal, B.; Ge, H.; Maiti, D. *unpublished paper, in ChemRxiv repository*, doi.org/10.26434/chemrxiv-2023-tfp3f  
- **Dajek, M.**; Kubiak, P., D.; Bąkowicz, J.; Dziuk, B.; Kowalczyk R. *unpublished paper, in ChemRxiv repository*, doi.org/10.26434/chemrxiv-2023-nl054

Recenzowana praca doktorska jest bardzo obszerna, liczy 353 strony i została podzielona na sześć głównych rozdziałów. Układ jest klasyczny i typowy dla rozpraw o charakterze eksperymentalnym. We wprowadzeniu doktorant przedstawił ogólne wiadomości o wiązaniu wodorowym, zastosowanie pochodnych mocznika, tiomocznika czy też kwasu kwadratowego, jako donorów wiązania wodorowego oraz cel pracy. Przedstawił również zastosowanie alkaloidów drzewa chinowego oraz pochodnych *trans*-1,2-diaminocykloheksanu w roli nośników chiralności bądź dwufunkcyjnych katalizatorów z podjednostką donora wiązania wodorowego.

W „Części I-wszej” swojej pracy autor przedstawił, poparte licznymi doniesieniami literaturowymi, ścieżki otrzymywania nowych chiralnych katalizatorów o symetrii osiowej C<sub>2</sub> i C<sub>3</sub> w celu ich wykorzystania w katalizie organicznej zastosowanej w asymetrycznych reakcjach addycji Michaela (111 str.). Ten rozdział jest najobszerniejszy i ze względu na otrzymane wyniki, tak w syntezie jak i w „organokatalizie”, wydaje się być najcenniejszym. Autor otrzymał 17-cie nowych, chiralnych dwufunkcyjnych katalizatorów z podjednostką donora wiązania wodorowego- w tym 15 z podjednostką amidu kwasu kwadratowego (**K1, K2, K3, K4, K5, K6, K7, K8, K9, K10, K11, K12, K13, K16, K17**) i 2 z podjednostką tiomocznika (**K14, K15**). Wśród nich 10 posiadało oś symetrii C<sub>2</sub> (**K1, K2, K3, K4, K5, K6, K8, K9, K10, K11**), a jeden C<sub>3</sub> (**K7**). Natomiast 6 otrzymanych katalizatorów posiadało dodatkową podjednostkę donora wiązania wodorowego (**K12, K13, K14, K15, K16, K17**). W reakcji desymetryzacji 5-podstawionych cykloheksano-1,3-dionów skutecznymi okazały się 5 katalizatorów o symetrii osiowej C<sub>2</sub> (**K1, K3, K4, K8, K9**). Zastosowanie katalizatora bez osi symetrii **K-VII** pozwoliło na otrzymanie adduktów Michaela cykloheksanodionów z estrami kwasu benzyliidenopirogronowego (**3a – 3x**) z doskonałymi nadmiarami enancjomerycznymi powyżej 99% ee. W tym rozdziale doktorant przedstawił również reakcje addycji Michaela, które nie zakończyły się sukcesem, i wynikające z tego wnioski. W syntezie organicznej związków biologicznie aktywnych niezmiernie ważne jest otrzymywanie ich z jak największą wydajnością i określoną konfiguracją przestrzenną.

W „Części II-giej” swojej pracy autor przedstawił donory wiązania wodorowego w reakcjach C-H aktywacji (35 str.). W badaniach nad wykorzystaniem donorów wiązania wodorowego w reakcjach C-H aktywacji otrzymał 34 nowe struktury, 13 achiralnych (**T8**, **T9**, **T10**, **T11**, **T12**, **T13**, **T14**, **T15**, **T16**, **T17**, **T18**, **T19**, **T20**) i 4 chiralne (**T1**, **T2**, **T4**, **T5**) z podjednostką amidu kwasu kwadratowego, 3 chiralne z podjednostką tiomocznika (**T3**, **T6**, **T7**), 7 achiralnych (**T25**, **T26**, **T29**, **T30**, **T31**, **T32**, **T33**) i 7 chiralnych (**T21**, **T22**, **T23**, **T24**, **T27**, **T28**, **T34**) z podjednostką mocznika. Templaty będące pochodnymi amidów kwasu kwadratowego nie wykazywały aktywności w reakcjach *meta*-olefinacji estrów kwasu benzoowego lub nitrobenzenu. Także struktury tiomocznikowe charakteryzowały się całkowitym zahamowaniem postępu reakcji C-H aktywacji, prawdopodobnie poprzez silne kompleksowanie lub zatrucie katalizatora palladowego. Wyniki tych reakcji katalitycznych nie są satysfakcjonujące, lecz otrzymane „templaty” zapewne będzie można wykorzystać w innych reakcjach chemicznych.

W „Części III-ciej” swojej pracy mgr. inż. Maciej Dajek przedstawił inne zastosowania donorów wiązania wodorowego (26 str.). Zaprojektował i otrzymał dwie podjednostki z donorami wiązania wodorowego do kontroli struktury peptydu (**44a** i **44b**) z przeciętnymi wydajnościami, ale z wysoką kontrolą czystości produktów pośrednich i tym samym końcowych podjednostek. Związki te zostały przekazane do dalszych badań. Ponadto w tym rozdziale autor przedstawił badania nad fotoindukowaną cyklizacją [2+2], w której potencjalne zastosowanie mogą mieć związki z donorem wiązania wodorowego. Przeprowadził reakcje fotoindukowanej cyklizacji [2+2] indenu i  $\beta$ -nitrostyrenu w różnych rozpuszczalnikach o rosnącej wartości stałej dielektrycznej. Wykazał, że rodzaj rozpuszczalnika nie miał dużego wpływu na stosunek diastereomeryczny produktu **45**, ale miał znaczny wpływ na wydajność reakcji. W przypadku fotoindukowanej cyklizacji [2+2] indenu z benzyliidenopirognianem metylu **2a** rodzaj stosowanego fotouczulacza nie wpływał na stosunek diastereomeryczny produktu **46**. Natomiast allilowy ester kwasu benzyliidenopirogronowego **2i** w danych warunkach fotocyklizacji nie ulegał wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji [2+2], lecz dimeryzacji (**47a**). Zatem przeprowadzone reakcje cyklizacji [2+2] nie pozwoliły na uzyskanie jednego diastereoizomeru. W celu lepszego poznania mechanizmów oraz możliwości wykorzystania odczynników indukujących diastereoselektywność należałoby przeprowadzić dalsze reakcje fotochemiczne przy użyciu różnych fotosensybilizatorów i odpowiednio dobranych długości fal użytego promieniowania UV-Vis.

W „Części eksperymentalnej” doktorant przedstawił, przeprowadzone w ramach rozprawy doktorskiej, opisy syntez związków chemicznych wraz z ich analizą spektralną (118

str.). Zamieszczona na końcu pracy doktorskiej „Bibliografia” zawiera 472 (15 str.) odnośniki literaturowe i stanowi dobrze udokumentowaną literaturę naukową.

W trakcie czytania rozprawy natrafiłem na kilka drobnych niezręczności, skrótów myślowych czy też błędów składniowych:

- str. 26 linia 2 (od góry) „...zatem synteza pochodnych.....”
- str. 28 linia 3 (od dołu) „Zastąpienie....”
- str. 62 linia 1 (od góry) „Wcześniejsze....”
- str. 73 linia 10 (od góry) „Obserwowana....”
- str. 175 linia 6 (od dołu) „Jednak ze względu na nieznanne.....”

Nie ustrzegł się również doktorant pewnych błędów edycyjnych:

- str. 24 linia 4 (od dołu) „di-*N*-aliklowych...”
- str. 32 Rys. 16 „chindyna”
- str. 44 Sch. 24 „Mechanizm addycji Michaela- strzałki”
- str. 51 linia 4 (od dołu) „...do dibenzylidenoacetonu...(Sch 29, R. II)” – to nie jest DBA
- str. 68 Sch. 48 „octan amonu ....(10 equiv.) – na rys. jest „(20 equiv.)”
- str. 72 linia 2 (od góry) „...tlenku manganu (II)..” – winno być (IV).
- str. 76 linia 6 (od góry) „2-propaanolu...”
- str. 91 Sch. 75 „S-aliklowych...”
- str. 95 Sch. 83 „acetyloriooctowego...”
- str. 132 linia 1 (od dołu) „...z 4-chloro- (2-nitroetynylo)benzenem 17e.” (Sch. 116 –eten-)
- str. 161 Sch. 146 „brak ML<sub>2</sub>”
- str. 210 Sch. 200 „K-WG” ?

Niekiedy doktorant używał języka potocznego:

- str. 70 linia 8 (od dołu) „4i rekrytalizowałem.....”
- str. 71 linia 2 (od dołu) „Zanim przekształciłem....”
- str. 83 linia 8 (od góry) „wolne protony w pozycji α...”
- str. 89 linia 7 (od góry) „K17 wymagał.....”
- str. 96 linia 10 (od góry) „czas reakcji..., który był monitorowany za pomocą analizy TLC”
- str. 116 linia 2 (od góry) (i str. 156) „...na węglu..”; str. 150 linia 2 (od góry) „...węgiel w pozycji β..”
- str. 183 linia 2 (od dołu) „Następnie odbezpieczyłem ugrupowanie aminowe...”

Intencją moją nie jest wyliczanie ich wszystkich. Podając kilka przykładów, chcę jedynie zwrócić uwagę Autora, aby opisując kolejne wyniki swoich prac badawczych mógł się przed nimi ustrzec, co przy tak obszernej pracy jest naprawdę trudne.

Proszę także doktoranta o komentarz do poniższych zagadnień:



- Czyż można wytłumaczyć różnice w wydajnościach otrzymanych katalizatorów **K12** i **K13** (str. 88 Sch. 70; 91% i 73%) oraz **K16** i **K17** (str. 89 Sch. 73; 76% i 99%)?
- W jaki sposób można by ograniczyć straty związane z lotnością substratów i podnieść wydajność syntezy tioestrów *S*-alkilowych kwasu acetylotiooctowego **12a**, **12k** i **12s** (str. 91 Sch. 75)?
- Jaka była moc i długość fali emitowanej przez diodę użytą do fotoindukowanej cykloaddykcji (str. 206)?

### Podsumowanie

Rozprawę doktorską Pana mgr. inż. Macieja Dajka oceniam bardzo wysoko. Uważam ją za niezwykle ciekawą, nowatorską, mającą potencjał aplikacyjny i spełniającą wymagania stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z **art. 187 ust. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce** (t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.).

Z przedstawionej rozprawy doktorskiej jak i publikacji wynika, że doktorant zsyntezował szereg związków organicznych należących do różnych klas i o odmiennej strukturze przestrzennej. W syntezie związków biologicznie aktywnych, w tym leków, niezwykle pożądane jest obecnie odejście od katalizy z użyciem kompleksów metali ciężkich i rozwijanie enancjoselektywnej organokatalizy, którą autor z powodzeniem stosował w swoich pracach badawczych. Oprócz otrzymania szeregu chiralnych organokatalizatorów, doktorant zastosował i opisał w swojej rozprawie doktorskiej także kilka niekonwencjonalnych metod syntetycznych takich jak: kataliza, mechanosynteza czy reakcje fotochemiczne.

**Zatem świadczy to, że potrafi zdefiniować cel pracy badawczej, przeanalizować dostępny zasób wiedzy z publikacji naukowych i wyciągnąć właściwe wnioski oraz przeprowadzić stosowne eksperymenty badawcze, najczęściej zakończone sukcesem.**

W przedstawionym cyklu publikacji związanych z rozprawą doktorską, Pan mgr. inż. Maciej Dajek jest współautorem umieszczonym najczęściej na pierwszym miejscu, co świadczy o jego dominującym wkładzie w ich powstanie. Dwie z tych publikacji w formie oryginalnych prac są opublikowane w czasopismach naukowych o sumarycznej liczbie punktów MEiN =280. Natomiast materiał znajdujący się w „repozytorium” zapewne zaowocuje następnymi publikacjami w prestiżowych czasopismach.

Wysoki poziom pracy, a także dorobek publikacyjny Doktoranta, są podstawą do mojego wniosku o wyróżnienie tej rozprawy doktorskiej.

Z poważaniem,

