



**Uniwersytet
w Siedlcach**

Instytut Nauk Chemicznych

dr hab. Robert Kawęcki

profesor uczelni

08-110 Siedlce, ul.3 Maja 54, 25 643 1093, e-mail: rkaw@uph.edu.pl

Siedlce, 31.01.2024

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

Poszukiwanie nowych metod syntezy związków enancjomerycznie wzbogaconych jest jednym z najważniejszych zadań dla chemików na całym świecie. Jednym z kierunków tych badań jest asymetryczna kataliza organiczna, która rozwija się nieprzerwanie od niemalże trzech dekad. Liderzy tych badań, David MacMillan oraz Benjamin List zostali uhonorowani w 2021 roku nagrodą Nobla. Przedstawiona do recenzji praca doktorska mgr inż. Macieja Dajka dotyczy właśnie syntezy oraz zastosowania nowych chiralnych katalizatorów. Autor skupił się na zbadaniu chiralnych cząsteczek posiadających podjednostkę donora wiązania wodorowego. Głównym motywem tych badań były pochodne kwasu kwadratowego. Badania nie ograniczyły się tylko do organokatalizy, ale obejmowały także reakcje z udziałem metali. Praca powstała w zespole dr. hab. Rafała Kowalczyka, a część badań została zrealizowana w ramach grantu NCN SONATA BIS.

Efektom pracy doktorskiej jest publikacja w *Advanced Synthesis & Catalysis* z 2020 roku, a w przygotowaniu są jeszcze 4 publikacje obejmujące część badań opisanych w dysertacji. Uważam, że jest to bardzo dobry wynik.

Autor ma w swoim dorobku naukowym rozdział w monografii *Handbook of C-H Functionalization*; edytor Maiti, z wydawnictwa Wiley, z 2022 roku zatytułowany *C-H Activation of Indolines, Tetrahydroquinolines, and Tetrahydroisoquinolines* oraz publikację w *Catalysis Science & Technology* z 2018 roku, a także 4 wystąpienia konferencyjne. Jedno z tych wystąpień uzyskało nagrodę za najwyżej oceniony spośród doktorantów komunikat.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma klasyczny układ czyli część literaturową, część badań własnych i opis eksperymentów. Badania własne są podzielone na trzy części. Całość liczy 353 strony i zawiera 209 schematów, 59 rysunków oraz 17 tabel. Na końcu pracy znajduje się bibliografia licząca 472 pozycje. Biorąc pod uwagę, że autor zastosował bardzo zwięzłą edycję (40 wersów na stronę) to jest to imponujący rozmiar pracy i duże wyzwanie dla recenzenta.

W części literaturowej nazwanej przez autora Wprowadzeniem liczącej 27 stron, znajdują się informacje przydatne dla czytelnika pracy. Dotyczą wiązania wodorowego, donorów wiązania wodorowego, chiralnych 1,2-diamin oraz katalizatorów dwufunkcyjnych.

Jest to zwięzłe opracowanie, w którym autor cytuje 134 pozycje literaturowe. Oprócz tego każda część badań własnych jest poprzedzona wyczerpującym opisem literaturowym. Pozwala to stwierdzić, że mgr inż. Dajek bardzo dobrze orientuje się w literaturze przedmiotu.

Część I dysertacji zatytułowana "Donory wiązania wodorowego w reakcjach addycji Michaela" omawia wyniki syntezy nowych chiralnych katalizatorów o symetrii osiowej C₂ i C₃ oraz ich zastosowania w reakcji sprzężonej addycji 1,4. Poprzedza ją dziesięciostronicowe wprowadzenie. Na początku autor opisuje syntezę pochodnych kwasu kwadratowego (11 struktur). Zastosowano tu znane z literatury procedury, które w niektórych przypadkach wymagały modyfikacji. Chiralnym motywem była 9-*epi*-aminochinina. Związki zostały użyte do katalizowania reakcji Michaela 5-podstawionych cykloheksano-1,3-dionów z benzyliidenopirogronianem metylu. Jedno centrum stereogeniczne w produkcji powstaje w wyniku desymetryzacji pochodnej cykloheksano-1,3-dionu. Autor zoptymalizował warunki reakcji otrzymując produkty z dobrymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi rzędu 69-98 %. Jednak okazało się, że zastosowanie wcześniej opisanego katalizatora K-VII bez osi symetrii daje dużo lepsze rezultaty (ee >99%). Powstały addukt ulegał wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji prowadząc do mieszaniny izomerów oznaczonych numerem 3. Pomimo że autor podaje wydajności i nadmiary enancjomeryczne dla związków 3a-x, to próżno szukać ich opisu w części eksperymentalnej. Na szczęście widma NMR znalazłem w suplemencie publikacji doktoranta w *Advanced Synthesis & Catalysis*. Autor przekształcił związki 3 w pochodne 1,4-dihydropirydiny, pirydiny i indolu bez utraty czynności optycznej. W ten sposób zaprezentował użyteczność badanej reakcji. W przypadku pochodnej 1,2,3,4-tetrahydropirydiny doktorant musiał ustalić konfigurację względną na atomie C-2. Niestety badania rentgenostrukturalne nie były możliwe do wykonania. Autor wykonał wobec tego obliczenia kwantowo-mechaniczne DFT oraz pomiary NMR (HMQC, HMBC i NOESY). Na tej podstawie ustalił konfigurację *trans* grupy karboksymetylowej. Jak widać mgr inż. Dajek świetnie sobie radzi także z metodami spektroskopowymi i obliczeniowymi. Reakcje desymetryzacji zostały przeprowadzone także z innymi akceptorami Michaela (α -bromonitrostyren, octan 3-fenylu-2-nitroallilu, benzyliidenomalononitryl), ale wyniki nie były już tak spektakularne.

Następne eksperymenty zostały zaplanowane z użyciem tioestrów kwasu acetylo- i benzoilooctowego. Autor zsyntezował szereg takich tioestrów oraz komplet nowych katalizatorów z podjednostką donora wiązania wodorowego w postaci grupy hydroksylowej. Faktycznie w addycji Michaela z β -nitrostyrenem takie katalizatory wykazywały wysoką aktywność i zapewniały doskonałą enancjoselektywność. Niestety w reakcji powstawały dwa diastereoizomeryczne produkty, często w równej ilości. Były też takie przykłady gdzie jeden z diastereoizomerów wyraźnie dominował, co sugerowało epimeryzację centrum stereogenicznego przy grupie karbonylowej. Autor potwierdził to doświadczalnie stosując powolne odparowywanie z różnych rozpuszczalników. Zastanawiam się, dlaczego doktorant nie wykorzystał tego faktu dla poprawy nadmiaru diastereoizomerycznego poprzez dodatki powodujące enolizację. Eksperymenty wykonane przez doktoranta z różnymi modyfikacjami katalizatorów i w kilkunastu rozpuszczalnikach, pozwoliły na wiele ciekawych spostrzeżeń i zaproponowanie odpowiednich stanów przejściowych reakcji. W analogicznej reakcji z β -bromonitrostyrenem powstają pochodne 2,3-dihydrofuranu w wyniku wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji. W tym wypadku kluczowy był dobór odpowiedniej zasady (NaHCO₃). Nadmiary

enantjomeryczne produktów w większości przypadków były wyższe niż 94%. Autor zademonstrował eksperymentalnie większą reaktywność tioestrów niż zwykłych estrów. Także enancjoselektywność reakcji addycji była wyższa dla tioestrów. Wykonane zostały próby z innymi akceptorami Michaela, ale produkty otrzymano z niskimi nadmiarami enantjomerycznymi.

W części II, zatytułowanej „Donory wiązania wodorowego w reakcjach C-H aktywacji” doktorant opisuje wyniki swoich badań dotyczących tworzenia wiązania C-C w pozycji *meta* pomiędzy pierścieniem arylowym i akrylanem etylu. Jest to bardzo ambitny projekt, a w literaturze są tylko nieliczne doniesienia na ten temat. Autor otrzymał szereg związków będących donorami wiązania wodorowego opartych na strukturze kwasu kwadratowego, mocznika i tiomocznika. Pochodne te zwane przez autora templatami, miały za zadanie aktywować i ukierunkować reakcję *meta*-olefinacji. Badania z niechiralnymi pochodnymi kwasu kwadratowego wykonane we współpracy z grupą prof. Maiti z Indii wykazały brak aktywności. Trochę lepsze wyniki zaobserwowano przy użyciu chiralnych pochodnych mocznika. Autor opisuje 3 eksperymenty desymetryzacji difenylooctanu etylu, gdzie otrzymał produkty olefinacji, ale regioselektywność i enancjoselektywność była niska. Zapewne ten temat będzie dalej kontynuowany.

W części III mgr inż. Dajek opisał syntezę donorów wiązania wodorowego do kontroli struktury peptydów oraz fotoindukowanej cyklizacji [2+2] w ramach współpracy z innymi zespołami. Pierwszy temat jest potraktowany bardzo skrótowo. Jednak wyraźnie widać, że autor bardzo dobrze opanował metody wprowadzania i usuwania różnych grup ochronnych. W ramach drugiego tematu doktorant przeprowadził kilka eksperymentów dotyczących fotocyklizacji [2+2] β -nitrostyrenu oraz benzylidenopirogronianu metylu do indenu. Zbadał także wewnątrzcząsteczkową cyklizację benzylidenopirogronianu allilu. Co ciekawe w tym wypadku następowała dimeryzacja, podobnie jak w benzylidenopirogronianie metylu. Strukturę tych produktów autor zaproponował poprzez analogię, opierając się na pracy M.Reimer w *J. Am. Chem. Soc.* z 1924 roku. Faktycznie jest to trudny przypadek jeśli nie ma się do dyspozycji kryształów. Ciekawy jestem czy można pozyskać więcej informacji, tj. stałych sprzężenia $^3J_{HH}$, z analizy satelitów ^{13}C w widmie 1H NMR. Zapewne doktorant przechowuje w swoim archiwum oryginalne fidy związków **47a** i **47b** i może to sprawdzić.

W części eksperymentalnej autor opisał ponad 250 związków, z czego znakomita większość to nowe pochodne. Związki te są poprawnie scharakteryzowane spektroskopowo, a dla wielu z nich podane są warunki rozdzielania na kolumnach chiralnych HPLC. Konkluduję, że autor jest sprawnym eksperymentatorem.

W pracy znalazłem sporo błędów typograficznych, ale rozumiem że przy tak obszernej pracy jest to nie do uniknięcia. Pozwolę sobie tylko wymienić te, które mają charakter merytoryczny.

- Strzałka na schemacie 24, s. 44 powinna być z dwoma grotami dla struktur rezonansowych.
- MnO_2 to tlenek manganu (IV) nie (II) s. 72
- Niepoprawne jest stwierdzenie: „Widmo NOESY wykazało sprzężenia homojądrowe” s. 77, czy „analizy jądrowego efektu Overhausera wykazujące sprzężenia w przestrzeni” s. 78, 132. Efekty Overhausera to nie sprzężenia jądrowe.

- Zamiast wyrażenia "pasma protonów" w odniesieniu do widm ^1H NMR, powinno się stosować wyrażenie "sygnały rezonansowe" albo „sygnały protonów”.
- Oznaczenia protonów z indeksem lewym, górnym (s. 77) są bardzo niefortunne ponieważ ^2H to deuter.
- Błędny produkt na schemacie 113 (zamiast grupy NO_2 powinna być laktonowa grupa karbonylowa).
- Wyrażenie „na węglu” zamiast na atomie węgla (s. 5, 116, 131, 156) czy „węgiel” zamiast atom węgla (s. 150).
- Skrót angielski „equiv.” zamiast polskiego ekw. s. 230
- Częste użycie słowa „ligandu” zamiast liganda np. s 157, 158, 162, 163 itd.
- Związek na schemacie 182 to 2,2-difenylooctan metylu.
- We wstępie części eksperymentalnej brakuje informacji, że kolumny chiralne IA, IB itd. są kolumnami Chiralpak.
- Sygnały rezonansowe protonów, które sprzęgają się ze sobą muszą mieć tę samą stałą sprzężenia (np. na str. 228).
- Oznaczenia katalizatorów **MD-334** s. 58 czy **MD-204** s. 221 prawdopodobnie pochodzą z dziennika laboratoryjnego i trudno się zorientować o jaką cząsteczkę chodzi.
- W pozycjach literaturowych [453] i [469] prac z *Organic Syntheses* brak jest autorów.

Powyższe uwagi nie mają dużej wagi i nie wpływają na wysoką ocenę pracy.

W podsumowaniu chciałbym podkreślić niezwykle obszerny zakres podjętych badań. Elegancka prezentacja wyników oraz ich głęboka analiza wskazują na dużą dojrzałość naukową doktoranta, a także umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Jestem w pełni przekonany, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska w pełni spełnia wszystkie warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz.U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.) i w związku z tym rekomenduję Radzie Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne Politechniki Wrocławskiej dopuszczenie mgra inż. Macieja Dajka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

