

Dr hab. Zenon Łotowski
Instytut Chemii
Uniwersytet w Białymstoku

Recenzja
pracy doktorskiej mgr Agnieszki Hryniewickiej
pt. „Synteza i zastosowanie nowych katalizatorów metatezy olefin”.

Przedłożona mi do recenzji rozprawa została wykonana w Zakładzie Chemii Produktów Naturalnych Instytutu Chemii Uniwersytetu w Białymstoku pod kierownictwem naukowym Dr hab. Stanisława Witkowskiego, prof. UwB. Całość rozprawy zawarta jest na 183 stronach maszynopisu i składa się z części literaturowej (51 stron), opisu badań własnych (59 stron) oraz części eksperymentalnej (45 stron). Praca zawiera bardzo bogatą bibliografię, złożoną z 280 wypunktowanych odnośników literaturowych.

Zasadniczą część rozprawy poprzedza zwięzły, acz klarowny i precyzyjny opis celu i założeń pracy, co – przy bardzo ogólnie sformułowanym tytule rozprawy – stanowi istotną pomoc w analizie dalszych jej treści. W części literaturowej zamieściła Autorka bardzo obszerny zasób informacji na temat samej reakcji metatezy (jej odkrycia, mechanizmu i znaczenia w chemii organicznej, ze szczególnym uwzględnieniem jej wykorzystania do syntezy związków wykazujących aktywność biologiczną oraz potencjalnych leków), jak i używanych w niej katalizatorów. Tym ostatnim poświęciła Doktorantka szczególnie dużo uwagi, co wydaje się decyzją ze wszech miar słuszną z uwagi na fakt, iż wraz z odkryciem katalizatorów o dokładnie zdefiniowanej strukturze metateza olefin stała się tak ważnym narzędziem w nowoczesnej chemii organicznej. Niestety, pomimo osiągnięć, jednym z problemów, który nie doczekał się w pełni rozwiązania, pozostaje niedostateczna kontrola stereoselektywności *E/Z* powstających wiązań podwójnych. Godnym uwagi jest, iż Autorka, dokonując opisu kolejnych grup katalizatorów oraz ich modyfikacji, „na bieżąco” analizuje ich zalety jak i wady, uzasadniając w ten sposób pośrednio celowość podjętych przez siebie badań. Ta część pracy jest – moim zdaniem – bardzo wartościowa i przydatna, stanowi bowiem doskonale wprowadzenie w złożoność tematyki poruszanej przez Autorkę, zwłaszcza że zostało to napisane z dużą kompetencją oraz poprawnie merytorycznie i stylistycznie. Dostrzeżone błędy i nieścisłości, które pojawiły się w tekście i które przedstawiam poniżej, nie obniżają generalnie oceny tej części rozprawy:

- na str. 37 na schemacie 18 drugi w kolejności substrat jest pochodną (Z)-but-2-eno-1,4-diolu, w związku z czym jego nazwa w podpisie nie jest ścisła;
- na str. 41 w stosunku do kompleksu **19** Autorka użyła nie do końca trafnego sformułowania, iż jest on „wrażliwy na pH”;
- nieco problemów w lekturze nastęczał rozdz. 3.2 na str. 44. Nieprecyzyjnie odtworzony został katalizator **33** (nie jest uwidocznione wzajemne przestrzenne ułożenie grup w podstawniku binaftyłowym, decydujące o jego chiralności). Dalej Autorka pisze: „Blechert i Wakamatsu otrzymali katalizator **34** (rys. 10). Wykazali w ten sposób, że obecność dużego podstawnika binaftyłowego nie jest konieczna, a wystarczy podstawnik fenyłowy (...)” bez dopowiedzenia do czego nie jest ta obecność konieczna. W następnym zdaniu „przeskakuje” Doktorantka do charakterystyki kompleksów Greli (!) **36** i **37** z rysunku 11, by zamknąć rozważania: „Podsumowując dokonanie Blecherta i Wakamatsu (...)”, a następnie ponownie powrócić do opisu katalizatora **35** z rys. 10 (Blecherta i Wakamatsu !);
- niepoprawnie przedstawiony został wzór soli imidazolidynowej na schemacie 40 na str. 64;
- wzór katalizatora **59** (rysunek 25; str. 67) nie odpowiada nazwie podanej pod rysunkiem.

Na część drugą rozprawy, zatytułowaną „Badania własne”, składa się opis czterech projektów badawczych, w których Autorka przedstawiła swoje osobiste „zmagania” przy stole laboratoryjnym z rozległym obszarem zagadnień związanych zarówno z syntezą katalizatorów metatezy „*ab initio*” (podrozdział 6), jak również modyfikacjami części benzyliденowej (podrozdział 5) i *N*-heterocyklicznego karbenu (podrozdział 7), by w końcowym etapie (podrozdział 8) wykorzystać praktycznie otrzymane wcześniej katalizatory do syntezy zaprojektowanego glikokoniugatu tokoferolu. Każda z czterech części opisu poprzedzona jest krótkim wprowadzeniem, znakomicie ułatwiającym czytelnikowi zorientowanie się w specyfice opisywanych w nich badań.

W podrozdziale 5 opisała Autorka syntezy oraz wyniki testowania w modelowych reakcjach metatezy pięciu nowych katalizatorów typu Hoveydy II generacji, w których zastosowała jako modyfikacje fragment chromanyłometyliденowy (katalizatory **64** – **66**) oraz *2H*-chromenyłometyliденowy (katalizatory **85** i **86**). Oba te fragmenty, zsyntezowane z witaminy E (α -tokoferolu; **62**) i jej związku modelowego (2,2,5,7,8-pentametylochroman-6-

olu; **63**) wybrane zostały przez Doktorantkę nieprzypadkowo – układ 6-hydroksychromanu, decydujący o ich aktywności biologicznej, wykazuje szereg interesujących właściwości chemicznych oraz posiada ciekawe efekty stereoelektronowe, które, bez zbędnych szczegółów, przytoczyła we Wprowadzeniu. Natomiast w podrozdziale 7, poświęconym modyfikacjom *N*-heterocyklicznego karbenu, Autorka zaproponowała strukturę i przeprowadziła syntezę dwóch katalizatorów **116** i **117**, w których podstawniki mezytylowe ligandu NHC zawierały pewien rodzaj „obręczy” z grup etylenowych, osłaniających centrum aktywne katalizatora i wymuszających w ten sposób – jak się wydaje – orientację *Z* podstawników w tworzącym się przejściowo metalacyklobutanie. Nie jest natomiast jasne, jaki wpływ na stereochemię reakcji może wywierać efekt supramolekularny czy też zdolność kompleksowania atomu rutenu przez tlen z „obręczy”. Czy metody modelowania molekularnego nie okazały by się pomocne w uzyskaniu odpowiedzi na powyższe pytania...? Za „dobrą monetę” należy przyjąć zapewnienie Autorki, iż problemy te będą tematem odrębnych badań w przyszłości. Efekty żmudnych prac syntetycznych nie spełniły, co prawda, w pełni pokładanych w nich przez Doktorantkę nadziei (nie powiodła się próba syntezy katalizatorów z fragmentem benzofuranometylidenowym **102** i benzodioksolometylidenowym **103** oraz nitrochromenyłowych **87** i **88**), jednakże wykonana praca i osiągnięte rezultaty stanowią niezaprzeczalnie poważny sukces naukowy Doktorantki. Większość otrzymanych kompleksów to substancje trwałe, ich synteza jest stosunkowo prosta i wydajna, a efektywnością działania i wzajemnymi proporcjami izomerów geometrycznych *Z/E* zasadniczo nie odbiegają od dostępnych handlowo katalizatorów. Na szczególną uwagę zasługują kompleksy **85** i **86** oraz **116** i **117**. Dwa pierwsze katalizują reakcje metatezy alkeninów już w temperaturze 0 °C z wydajnościami niemal ilościowymi, znacznie prześcigając w tej konkurencji katalizatory Hoveydy i Grubbsa II generacji. Z kolei dwa następne udowodniły swą wysoką skuteczność w reakcjach metatezy krzyżowej.

Jedną z dość przyziemnych bolączek wszystkich chemików syntetyków są wysokie koszty handlowo dostępnych substratów, rujnujące niejednokrotnie skromne budżety niezamożnych placówek naukowych. Dotyczy to również katalizatorów metatezy, które stosuje się bezpośrednio w reakcjach, jak i poddaje ciągłym modyfikacjom, polegającym najczęściej na wymianie ligandu. Z problemem tym, zapewne boleśnie, musiała zetknąć się również Doktorantka, gdyż kolejnym celem, jaki postawiła przed sobą Pani mgr Agnieszka Hryniewicka, było opracowanie nowej, tańszej i łatwiejszej do przeprowadzenia w nie wyspecjalizowanym laboratorium syntezy katalizatora Hoveydy II generacji. Zadania tego typu są niezwykle pracochłonne już na samym początku, gdyż wymagają od naukowca

zgromadzenia praktycznie całej aktualnie dostępnej literatury na dany temat i doskonałej w niej orientacji. Nie ulega wątpliwości, że Doktorantka posiada predyspozycje do realizacji tego typu zadań, gdyż drogą łączenia i modyfikacji procedur literaturowych zdołała zaprojektować i wykonać eksperymentalnie syntezę handlowo dostępnego katalizatora **H2** z taniego i łatwo dostępnego uwodnionego chlorku rutenu (III) (firma Alfa Aesar oferuje 2g związku w cenie 67 €). Istotnym *novum* w całej procedurze było otrzymanie w prosty sposób i niemal ilościową wydajnością kluczowego produktu pośredniego – kompleksowego wodorku rutenu **110**. Cała synteza, licząca pięć etapów, jest nieskomplikowana, a końcowy produkt otrzymany został z ogólną wydajnością 50 %. Opracowana metoda okazała się być bardziej ogólna i odtwarzalna, gdyż posłużyła Autorce do syntezy wcześniej otrzymanych katalizatorów **65**, **85** i **86** z lepszymi wydajnościami, co pozwoliło na uzyskanie ich w większych ilościach.

Za ukoronowanie wysiłków Doktorantki i jednocześnie efektowne podsumowanie tematyki badawczej, przedstawionej przez Nią w rozprawie, należy uznać końcowy eksperyment, w którym z powodzeniem zastosowała Autorka otrzymane wcześniej przez siebie nowe katalizatory do syntezy zaprojektowanego glikokoniugatu tokoferolu **143a**, potencjalnego proleku, który – dzięki swej amfifilowej budowie – mógłby być skuteczniej dystrybuowany w organizmie i uwalniany w miejscu zmienionym chorobowo. Próba jego otrzymania metodami „klasycznymi” nie powiodła się z uwagi na nietrwałość wiązania enolowego w pochodnej tokoferolu. W związku z tym przekształciła Autorka oba substraty – cukrowy i witaminowy – w pochodne z terminalnymi wiązaniami podwójnymi, a następnie przeprowadziła, z pozytywnym wynikiem – reakcję metatezy krzyżowej z wykorzystaniem katalizatorów I i II generacji dostępnych handlowo, jak i otrzymanych przez siebie. Otrzymane przez Doktorantkę wydajności reakcji były „umiarkowanie” wysokie i zasadniczo nie różniły się od siebie (za wyjątkiem katalizatora Grubbsa II), czym potwierdziły przydatność nowo otrzymanych przez Nią kompleksów w metatezie olefin. Trudnym do rozwiązania problemem okazał się etap izomeryzacji wiązania podwójnego w „łączniku” (przesunięcie tego wiązania do pozycji enolowej w części tokoferolowej jest niezbędne w procesie odszczepienia witaminy E). Również i w tym przypadku liczne metody literaturowe, przetestowane przez Autorkę na produkcie peracetylowanym w części cukrowej, jak i z usuniętymi grupami ochronnymi, zawiodły. Po kolejnej, wnikliwej, analizie doniesień literaturowych, Doktorantka zdecydowała się wykonać tandemową reakcję metatezy, w której, po etapie właściwej metatezy krzyżowej, następował by, w warunkach redukcyjnych, pożądaný proces izomeryzacji. Pomysł okazał się trafny: oczekiwany produkt izomeryzacji **142a** (zanieczyszczony,

niestety, produktem izomeryzacji do pozycji enolowej w części cukrowej **142b**) został wyodrębniony, jako mieszanina *E* i *Z* izomerów, z dobrą około 30 %-wą wydajnością. Eksperymenty, przeprowadzone przy udziale różnych katalizatorów, ponownie potwierdziły skuteczność tych otrzymanych przez Doktorantkę również w tego typu reakcjach. Badania tego rodzaju jak opisane powyżej, są kolejnym nowatorskim osiągnięciem Autorki, gdyż – jak dotychczas – nie stosowano w nich katalizatorów Hoveydy II generacji. Jedyne moje zastrzeżenie budzi celowość przeprowadzenia eksperymentu pilotującego w takiej formie, jakiej zrobiła to Doktorantka: skoro za proces izomeryzacji odpowiada tworzący się pod wpływem reduktora (Autorka przetestowała tylko jeden – stosunkowo łagodny borowodorek sodu) zmodyfikowany kompleksowy wodorek rutenu, to czy należało oczekiwać innego wyniku niż otrzymany?

Z obowiązku recenzenta przedstawiam poniżej ważniejsze błędy i nieścisłości, „wyłapanie” w części „Badania własne”:

- nie mogę zgodzić się z nazwą: „bromek metylotrifenylofosfoniowy” na str. 76;
- niepoprawną (w podpunkcie a) i niepełną (w podpunkcie b) nazwę związków reagujących z eterem allilowym dekanolu przytoczyła Autorka na str. 82;
- powstały glikokoniugat posiada, oczywiście, konfigurację α ? (str. 125);
- którego związku wydajności porównane zostały w tabeli 12 na str. 126?

W obszernej „Części eksperymentalnej” opisane zostały dokładne procedury syntezy wszystkich otrzymanych przez Doktorantkę związków oraz zamieszczone ich najważniejsze dane fizykochemiczne i spektroskopowe. Opisy te są poprawne pod względem językowym i formalnym, są również na tyle szczegółowe, że stanowią gwarancję pełnego odtworzenia warunków, w jakich doświadczenia zostały wykonane. Stwierdzić jednak należy, iż Autorka wyraźnie preferuje spektrometrię HRMS nad analizą elementarną. Co prawda, technika ta nie odgrywa już dziś tak doniosłej roli w analizie jak kilkadziesiąt lat temu, jednakże stanowiła by interesujące uzupełnienie zgromadzonych danych, przynajmniej dla kilku najważniejszych związków kluczowych, szczególnie że niektóre z wyników mogą wzbudzać uzasadniony niepokój co do ich wiarygodności (dane z HRMS dla związków **76** ze str. 138 i **81** ze str. 140 dość znacznie odbiegają od obliczeń teoretycznych). Wyniki analiz spektroskopowych podane zostały zgodnie z przyjętymi standardami, choć, w przypadku widm w podczerwieni, mogą czasami sprawiać wrażenie niekompletnych (zastanawiać może brak diagnostycznych dla aldehydów pasm rezonansu Fermiego z zakresu ok. 2700 – 2900

cm⁻¹ (związki **78/136**, **75/137**, **79/139**, **80/139**, **89/140**, **90/140-141**, **93/142**, **97/143-144**, **98/144**, **101/145** i **07/146**), czy też charakterystycznych dla grupy OH pasm z zakresu 3000 – 3600 cm⁻¹ (związki **78/138**, **79/139**, **89/140**, **97/143-144** i **98/144**). Struktura jednego z otrzymanych katalizatorów (**117**) dodatkowo została potwierdzona rentgenograficznie, co – z jednej strony – znacznie podnosi wartość pracy, z drugiej zaś dowodzi dojrzałości naukowej Doktorantki, rozumiejącej konieczność wspomaganie syntezy organicznej technikami instrumentalnymi.

Za drobną pomyłkę należy uznać błąd w nazwie aparatu do pomiaru temperatury topnienia (str. 133). Nieco sceptycznego podejścia wymagają natomiast stosowane nazwy systematyczne niektórych związków. Ponieważ zastrzeżenia dotyczą różnych aspektów stosowania zasad nomenklatury, pozwoliłem sobie zamieścić poniżej własne propozycje nazw związków, budzących moje wątpliwości:

- związek **67** (wzór na str. 75, nazwa na str. 135): 2-bromometylo-3-3'-hydroksy-3',7',11',15'-tetrametyloheksadecylo-5,6-dimetylo-1,4-benzochinon;
- związek **69/135**: 6-*O*-izopropyl-5 α -metoksy- α -tokoferol;
- związek **74/137**: 6-izopropoksy-5-metoksymetylo-2,2,7,8-tetrametylochroman;
- związek **75/137**: 5-formylo-6-izopropoksy-2,2,7,8-tetrametylochroman;
- związek **76/138**: 6-izopropoksy-2,2,7,8-tetrametylo-5-winylochroman;
- związek **80/139**: 7-formylo-6-izopropoksy-2,2,5,8-tetrametylochroman;
- związek **81/140**: 6-izopropoksy-2,2,5,8-tetrametylo-7-winylochroman;
- związek **97/143**: 3-dimetoksymetylo-2-hydroksy-5-metylobenzaldehyd;
- propan-2-ol lub alkohol izopropylowy (str. 151);
- związek **112/151**: dichlorowodorek *N,N'*-dimezyl-etylenodiaminy;
- związek **132/156**: eter bis-(2-bromoetylowy);
- 2,2-difenylo-2,5-dihydro-3-winylofuran i 2,2-difenylo-2,5-dihydro-4-metylofuran (związki bez numerów ze str. 166);
- dioctan hept-2-eno-1,7-diolu (drugi związek bez numeru ze str. 167);
- eter cykloheksylo-*n*-decylo-2-but-2-eno-1,4-diolu (drugi związek bez numeru ze str. 168).

Materiał, omówiony powyżej, jest na tyle bogaty i obszerny, że stał się przedmiotem pięciu publikacji (w tym jedna w recenzji), zamieszczonych w dobrych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Fakt ten ugruntowuje wartość merytoryczną wysiłków Autorki

i w pełni zasługuje na pozytywną ocenę. Moje nieliczne uwagi nie dotyczą samej istoty dysertacji i nie powinny być traktowane jako obniżające jej ogólną wartość.

W podsumowaniu stwierdzam, iż merytoryczna ocena rozprawy doktorskiej Pani mgr Agnieszki Hryniewickiej jest bardzo wysoka. Praca zawiera szereg ważnych elementów nowości naukowej i spełnia ustawowe wymogi stawiane pracom doktorskim. W trakcie jej wykonywania Autorka wykazała się dużą znajomością chemii organicznej, dociekliwością, sprawnością warsztatową, a przede wszystkim bardzo dużą pracowitością i wytrwałością w dążeniu do celu. W związku z tym wnoszę o przyjęcie rozprawy i o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Mając na uwadze niezaprzeczalnie wysokie walory przedstawionej pracy doktorskiej wnoszę równocześnie o jej wyróżnienie.