



Prof. dr hab. Zdzisław Paryzek
UNIWERSYTET IM. ADAMA MICKIEWICZA
WYDZIAŁ CHEMII
Umultowska 89b, 61-614 Poznań

Tel. 61 829 1813

e-mail: zparyzek@amu.edu.pl.

RECENZJA

ROZPRAWY DOKTORSKIEJ MGR MARTY MALINOWSKIEJ ZATYTUŁOWANEJ „SOLE IMIDAZOLINIOWE Z GRUPAMI NITROWYMI – SYNTEZA I ZASTOSOWANIE”

Metateza olefin, odkryta ponad pięćdziesiąt lat temu, jest stosowana w chemii jako metoda syntezy od niewielu lat, ale na ogromną skalę, co jest związane z dostępnością aktywnych katalitycznie alkilidenowych kompleksów rutenu. Obecne wysiłki badaczy zmierzają przede wszystkim do uzyskania bardziej efektywnych, selektywnych, trwałych i łatwych w syntezie katalizatorów. Modyfikacje klasycznego katalizatora Grubbsa I generacji polegają, między innymi, na wymianie liganda lub ligandów w kompleksie rutenowym, a jedną z nich jest wprowadzenie karbenu *N*-heterocyklicznego (NHC) jako trwałego liganda.

Zainteresowanie karbenami heterocyklicznymi w ostatnich dwudziestu latach jest olbrzymie. Znajduje to odbicie w wielu artykułach przeglądowych na ten temat. Stosowanie karbenów *N*-heterocyklicznych jako ligandów w kompleksach polega głównie na tym, że kompleksy te są łatwiejsze w syntezie i trwalsze niż ich odpowiedniki zawierające ligandy fosfinowe. Rzadziej były badane katalizatory rutenowe z niesymetrycznym *N*-heterocyklicznym ligandem karbenowym.

Karbeny *N*-heterocykliczne są silnymi ligandami σ -donorowymi i π -akceptorowymi. Ich właściwości elektronowe mogą być modyfikowane przez podstawniki połączone z atomami azotu i/lub węgla pierścienia heterocyklicznego. Ligandy takie w kompleksach z pierwiastkami *s*-, *d*- i *p*-elektronowymi mają olbrzymie i różnorodne zastosowania syntetyczne. Niedawno pojawił się nawet termin „Smart *N*-Heterocyclic Carbene Ligands” (Peris, 2018).

Badania podjęte przez mgr Martę Maliowską są kontynuacją i rozwinięciem prac i zainteresowań promotorów rozprawy, prof. dr. hab. Jacka Morzyckiego i dr Agnieszki Hryniewickiej.

Celem badań była synteza nowych, niesymetrycznych soli imidazoliniowych i imidazoliowych zawierających grupy nitrowe, otrzymanie z nich trwałych karbenów, a następnie zastosowanie ich do syntezy nowych, ulepszonych, trwałych i skutecznych katalizatorów rutenowych katalizujących reakcje metatezy olefin. Karbeny *N*-heterocykliczne są bogatymi w elektrony, trwałymi indywiduami chemicznymi, a ich trwałość wynika z efektu sterycznego przesłaniania przez objętościowe podstawniki na atomach azotu oraz efektu mezomerycznego stabilizującego karben. Powszechny jest pogląd, że stabilność tych karbenów bardziej zależy od efektów elektronowych niż sterycznych. Podjęcie tematu modyfikacji katalizatorów metatezy z zastosowaniem karbenów *N*-heterocyklicznych zawierających grupy nitrowe było znacznym wyzwaniem i związane z ryzykiem obniżenia reaktywności karbenów imidazoliowych i imidazoliniowych, wynikającego z wprowadzenia do liganda NHC dodatkowych, należących do najbardziej elektronoakceptorowych, grup nitrowych.

Dotychczasowe zainteresowanie solami imidazoliowymi mierzone liczbą publikacji na temat ich syntezy, właściwości i zastosowań było wielokrotnie większe niż związkami imidazoliniowymi. Podjęcie badań nad tymi ostatnimi i z tego względu było uzasadnione.

Rozprawa ma układ powszechnie stosowany w syntezie organicznej, a więc rozdziały z podrozdziałami zatytułowane: Wstęp i cel pracy, Część literaturowa, Badania własne, Część eksperymentalna, Streszczenia w języku polskim i angielskim oraz Bibliografia. Doktorantka zamieściła także spis publikacji i komunikatów naukowych.

W części literaturowej, która obejmuje 44 strony, Autorka cytuje 181 pozycji literatury omawiając karbeny *N*-heterocykliczne i ich prekursory, sole imidazoliowe i imidazoliniowe, a następnie zastosowanie tych karbenów w syntezie organicznej. Tutaj wybór Autorki sprowadza się do przedstawienia reakcji metatezy i kilku rodzajów reakcji sprzęgania. Może należało chociaż wymienić inne reakcje opisane w literaturze, których jest wiele, na przykład: hydrosililowanie, aminowanie związków aroamtycznych, cyklopropanowanie, polimeryzacja, hydroformylowanie, transestryfikacja, uwodornienie, synteza związków furanowych.

W ostatniej, obszernej części omówienia literatury Autorka przedstawia rutenowe katalizatory indenylidenowe, bardziej stabilne i reaktywne niż klasyczne katalizatory Grubbsa i Hoveydy-Grubbsa pierwszej generacji

Następną część rozprawy stanowią badania własne opisane na 68 stronach. Początkiem ich była pięcioetapowa synteza niesymetrycznych soli imidazoliniowych z mezytyloaminy i izomerycznych nitroanilin. Reakcje, do etapu syntezy *N*-mezytylo-*N'*-nitrofenylo-

etylenodiaminy, zachodziły z bardzo dobrymi wydajnościami, a izomeryczne chlorowodorki *N*-o-, *N*-m- i *N*-p-nitrofenylo-*N'*-mezytyloimidazoliniowe otrzymano z wydajnościami, odpowiednio, 15, 64 i 90%. Analogiczne sole z podstawnikiem *N*-o- i *N*-p-nitrobenzylowym otrzymano z odpowiednich pochodnych etylenodiaminy z wydajnościami 77 i 80%, po optymalizacji warunków prowadzenia syntezy. Synteza soli dinitrobenzylowej **90** z *N*-mezytyloetylenodiaminy przebiegała w dwóch etapach z wydajnością 17%, natomiast nie powstawała odpowiednia sól dinitrofenylowa.

Następna część badań dotyczy syntezy niesymetrycznych soli imidazoliowych z podstawnikiem *N*-mezytylowym lub alkilowym oraz *N'*-nitrometylowym lub *N'*-nitroetylowym. W tych syntezach głównym substratem był znany *N*-mezytyloimidazol. Mimo dużego nakładu pracy eksperymentalnej, cel zrealizowano połowicznie otrzymując z małą wydajnością 21% sól z grupą *N*-nitrometylową. Nitrowanie *N*-mezytyloimidazolu pomimo modyfikacji warunków reakcji i wykonania kilku eksperymentów w ogóle nie zachodziło.

W rozdziale 5.3.3 opisana jest trój etapowa synteza steroidowej pochodnej imidazolu **100** z aldehydu, 3-okso-23,24-dinorchol-4-en-22-alu. W reakcji alkilowania halogenkami alkilu w obecności jodku sodu otrzymano cztery sole imidazoliowe z wydajnością od 100 do 42%. Podobna reakcja z bromonitrometanem nie dała jednoznacznych wyników, a wyizolowany produkt okazał się steroidowym bromkiem imidazoliowym. Dalsze trzy steroidowe pochodne imidazolu otrzymano z umiarkowanymi wydajnościami w reakcji alkilowania imidazolu lub 4-nitroimidazolu steroidowym jodkiem **99**.

Rozdział 6 rozprawy poświęcony jest zastosowaniu soli imidazoliniowych i imidazoliowych zawierających grupę nitrową do syntezy nowych katalizatorów rutenowych w zastosowaniu do reakcji metatezy olefin.

Nowe katalizatory indenylidenowe II generacji **114a** i **114b** otrzymano z chlorków imidazoliniowych **80a** i **80b** zawierających grupę *N*-o- lub *N*-p-nitrobenzylową. Wydajność nie była duża, ale były to kompleksy o znacznej trwałości. Dla porównania ich aktywności katalitycznej zostały też otrzymane katalizatory porównawcze: znany IND-II i jego adamantyłowaty analog **119**. W modelowych reakcjach metatezy krzyżowej, cyklizacji metatetycznej i cyklizacji en-yn katalizatory otrzymane przez Doktorantkę wykazywały zbliżoną, a w dwóch przypadkach nawet wyższą aktywność niż katalizator IND-II. W reakcji metatezy krzyżowej produkt powstawał z wydajnością odpowiednio 45 i 86% (73% dla IND-II) i tworzyło się znacznie więcej izomeru *Z* w porównaniu z symetrycznie podstawionym

katalizatorem IND-II. Wyjaśnienie tego wyniku Autorka rozprawy przedstawiła analizując struktury katalizatorów **114a** i **114b** obliczone metodą DFT. Niestety, próby wymiany liganda fosfinowego w katalizatorze Hoveydy-Grubbsa I generacji na karbeny *N*-heterocykliczne zawierające grupę nitrową, a także synteza katalizatora HG-II z podstawnikiem nitrobenzylowym w karbenie imidazolidyniowym nie powiodły się.

Aktywność nowego typu katalizatora rutenowego **120** z grupą azotanową w sferze koordynacyjnej metalu zbadano w testowych reakcjach metatezy przeprowadzonych w kilku różnych rozpuszczalnikach i z różnymi aktywatorami. W kilku reakcjach uzyskano konwersję powyżej 80% i wyniki porównywalne z uzyskanymi w reakcjach katalizowanych katalizatorami G-I, G-II oraz IND-I. Katalizator **120** był także aktywny w roztworach wodnych, a w reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia diallilomalonianu dietylu i cyklizacji metatetycznej en-yn konwersja wynosiła 100%.

Ostatni podrozdział 6.2 obejmuje wyniki badań aktywności biologicznej otrzymanych przez Doktorantkę steroidowych soli imidazoliowych, które wykazywały właściwości przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze porównywalne ze stosowanymi w leczeniu antybiotykami. Brakuje jednak informacji, kto i gdzie wykonał te badania.

Rozprawa doktorska mgr M. Malinowskiej zawiera obszerną część doświadczalną. Opisy eksperymentów zajmują 44 strony. Otrzymane nowe związki zostały scharakteryzowane za pomocą widm ^1H i ^{13}C NMR, w podczerwieni i spektrometrii mas. Wnikliwa analiza właściwości spektroskopowych otrzymanych nowych związków wskazuje na bardzo dobrą znajomość tych zagadnień. Dla katalizatora **120** została wykonana także analiza rentgenostrukturalna (brak informacji kto wykonał te badania). Doktorantka wykazała doskonałe opanowanie technik syntezy organicznej, także otrzymując związki bardzo wrażliwe na obecność śladów wody i tlenu. Dla planowanych kilkietapowych syntez mgr M. Malinowska przedstawiła schematy analizy retrosyntetycznej. Wiele reakcji wykonała kilkakrotnie modyfikując warunki w celu optymalizacji wydajności syntezy.

Recenzowana rozprawa doktorska jest bardzo dobrym przykładem losu badacza podejmującego wyzwania z zakresu syntezy organicznej. Niepowodzenia są nieodłączną jego częścią, ale otrzymanie nowego związku i perspektywa jego zastosowania praktycznego przynosi satysfakcję znaną tylko chemikom-organikom.

Osiągnięciem mgr Marty Malinowskiej jest:

- 1) synteza nowych, trwałych i aktywnych katalizatorów rutenowych zawierających zsyntetyzowane nowe, niesymetryczne ligandy karbenowe,

- 2) zastosowanie tych katalizatorów w reakcjach metatezy zachodzących w różnych rozpuszczalnikach i, co ważne, także w wodzie,
- 3) synteza steroidowych soli imidazoliowych, które wykazywały znaczną aktywność przeciwbakteryjną i przeciwgrzybiczą i mogą mieć zastosowania terapeutyczne.

Rozprawa jest obszerna, liczy bowiem 195 stron i napisana jest dobrze, chociaż można zaobserwować pewną niefrasobliwość, jeśli chodzi o styl wypowiedzi i używane określenia. Przykładem może być strona 94 i wiersze 6, 9, 11, 12, 14 i 1 od dołu. Autorka rozprawy bardzo lubi słowo „dodatkowo”.

W opisie widm w podczerwieni Autorka stosuje błędne terminy: sygnał lub pik, czasem nawet w jednym zdaniu (na przykład na stronie 81, wiersz 6 i 7 od dołu). W całej rozprawie nie ma prawidłowych określeń: pasmo, absorpcja, częstotliwość. Żargonem jest stosowanie terminu „widma węglowe”.

Pewne wątpliwości budzi tytuł rozprawy uwzględniający tylko sole imidazoliniowe, podczas gdy syntezie i zastosowaniu soli imidazoliowych poświęcono równie dużo uwagi. Co więcej, badania właściwości biologicznych otrzymanych związków dotyczą tylko soli imidazoliowych, pochodnych steroidów.

Rysunki i schematy reakcji są bardzo staranne. Czytanie rozprawy ułatwiają też wzory związków umieszczone w części doświadczalnej.

Mgr Marta Malinowska jest współautorką sześciu publikacji, w tym trzech artykułów przeglądowych, oraz czternastu komunikatów konferencyjnych. Badania opisane w rozprawie realizowano w ramach trzech grantów Narodowego Centrum Nauki. W jednym z nich Doktorantka jest kierownikiem projektu.

Reasumując, rozprawa doktorska mgr Marty Malinowskiej stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, jakim była synteza i zastosowania nowych karbenów heterocyklicznych. Wskazuje na świetne przygotowanie teoretyczne, znajomość literatury dotyczącej tematyki badań oraz umiejętność rozwiązywania problemów w zakresie syntezy organicznej, a także nadzwyczajne zdolności eksperymentatorskie. Podkreślić należy duże zaangażowanie i wkład pracy Doktorantki w realizację tematu badań. Rozprawa spełnia zatem warunki określone w art. 13 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z 2003 roku. Wnoszę więc o dopuszczenie mgr Marty Malinowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Poznań, 13 grudnia 2018 r.

