



prof. dr hab. Sławomir Szafert
Zespół Chemii Metaloorganicznej i Materiałów Funkcjonalnych
slawomir.szafert@uwr.edu.pl
tel: +48 71 375 71 22
www: <http://zbl.chem.uni.wroc.pl/>

Wrocław, 06-09-2024

prof. dr hab. Sławomir Szafert
tel: +48 (71) 375 71 22
e-mail: slawomir.szafert@uwr.edu.pl

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr. Łukasza Grześcińskiego

pt. „Rozwój stereoretentynowych katalizatorów rutenowych poprzez modyfikacje chelatujących ligandów dianionowych oraz ligandów karbenowych”

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska p. mgr. Łukasza Grześcińskiego zatytułowana „Rozwój stereoretentynowych katalizatorów rutenowych poprzez modyfikacje chelatujących ligandów dianionowych oraz ligandów karbenowych” została wykonana na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego pod kierunkiem prof. dr. hab. inż. Karola Greli, promotora pracy.

Rozprawa jest dopuszczoną przez ustawę (art. 187 punkt 3. ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce) tzw. pracą pisemną opisującą oryginalne wyniki badań dotyczące jednego obszaru badawczego i rozwiązującą - jak chce ustawa - istotny problem naukowy.

Praca, co wynika z jej tytułu, dotyczy syntezy, charakterystyki i badań reaktywności związków koordynacyjnych rutenu zawierających oryginalnie zaprojektowane ligandy mające na celu „wzmocnienie” ich selektywności w procesie metatezy, co zbadano na szeregu starannie wybranych substratów. Badania nad tego typu układami, choć prowadzone są od wielu lat w co najmniej kilkunastu grupach badawczych oraz firmach komercyjnych na całym świecie, to wciąż cieszą się ogromnym zainteresowaniem zarówno z punktu widzenia badań podstawowych jak i - a może przede wszystkim - z powodu ich wykorzystania w procesach technologicznych mających na celu syntezę nie tylko użytecznych np. w przemyśle kosmetycznym lub



prof. dr hab. Sławomir Szafert
Zespół Chemii Metaloorganicznej i Materiałów Funkcjonalnych
slawomir.szafert@uwr.edu.pl
tel: +48 71 375 71 22
www: <http://zb1.chem.uni.wroc.pl/>

rolno-spożywczych produktów, ale również farmaceutyków. Opisane w rozprawie badania doskonale wpisują się w tematykę badawczą od lat uprawianą w zespole prof. dr. hab. inż. Karola Greli, którego dorobek w obszarze zastosowań związków koordynacyjnych metali grup przejściowych w procesach metatezy jest więcej znaczący i - co z tego wynika - dostrzegany w świecie. Opisane w pracy badania zasadniczo „rozbudowują” istotny fragment tych dokonań, co jest bardzo ważne naukowo, gdyż procesy selektywne to jeden z podstawowych aspektów, którego rozwój interesuje chemików syntetyków, ponieważ tylko takie procesy mają sens ekonomiczny, a zagadnienia związane z metatezą są zawsze odbierane/obserwowane przez rynek komercyjny. Publikowane w zespole prace naukowe są często akceptowane w bardzo prestiżowych czasopismach i dobrze cytowane. Z tego co wiem, niektóre układy zostały z powodzeniem skomercjalizowane i są od lat dostarczane na rynek komercyjny.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa autorstwa p. mgr. Łukasza Grześnińskiego napisana jest - o czym już wspomniałem - w klasycznej formie i składa się zasadniczo z pięciu części tj. (1) założeń i celu pracy, (2) wstępu teoretycznego, (3) opisu badań własnych i dyskusji podzielonej na szereg podrozdziałów opisujących poszczególne elementy przeprowadzonych badań, (4) części eksperymentalnej oraz (5) bibliografii. Praca zaopatrzona jest ponadto w stronę tytułową, stronę zawierającą wymagane oświadczenia, listę słów kluczowych, tytuł w języku angielskim, informacje o finansowaniu badań i podziękowania. Na początku umieszczone zostały także streszczenia: polsko i anglojęzyczne. Nie zauważyłem strony/stron zawierających tabele oznaczeń i skrótów, co jest standardowo umieszczane w rozprawach, ale nie jest to zasadnicze uchybienie (skrót rozwijane są w większości w tekście). Rozprawa ma logiczną konstrukcję, a podział materiału badawczego na podrozdziały jest jasny i czytelny.

OCENA „TECHNICZNEJ STRONY” PRACY

Rozprawa jest w mojej opinii napisana poprawną polszczyzną i choć zawiera pewną ilość błędów językowych oraz literowych (np. „diannionowych” zamiast „dianionowych”; str. tytułowa; „elektonoakceptorowe” zamiast „elektronoakceptorowe” - str. 77, linia 2 od dołu; „cykom metatetycznym” zamiast „cykłym metatetycznym” - str. 69, linia 8 od dołu; „kilo



prof. dr hab. Sławomir Szafert
Zespół Chemii Metaloorganicznej i Materiałów Funkcjonalnych
slawomir.szafert@uwr.edu.pl
tel: +48 71 375 71 22
www: <http://zbl.chem.uni.wroc.pl/>

godzin” zamiast „kilku godzin” - str. 70, linia 4 od góry i inne) to jednak nie są to błędy istotne tj. zmieniające merytoryczne znaczenie tekstu i ponadto niezbyt liczne. Autor nie uniknął także sformułowań kolokwialnych lub wyrażień/sformułowań niefortunnych, ale takie błędy są typowe dla w zasadzie wszystkich rozpraw doktorskich, które po prostu dźwigają „jarzmo” nieformalnych rozmów prowadzonych (latami) w czasie trwania prac laboratoryjnych. Dość ciekawym rysem pracy jest to, że autor pisze niejednokrotnie w pierwszej osobie, a zwyczajowo używa się raczej formy bezosobowej, ale nie jest to oczywiście żaden błąd formalny. Część anglojęzyczna jest w mojej opinii napisana poprawnie, choć - co oczywiste - nie czuję się ekspertem na tym polu.

Część graficzna rozprawy, znowu wyłącznie w mojej - co oczywiste subiektywnej - ocenie, jest wykonana na dobrym poziomie to znaczy rysunki są klarowne, czytelne i spełniają swoją funkcję tzn. pomagają czytającemu zrozumieć sens i znaczenie związanych z nimi paragrafów, choć niepotrzebnie (przynajmniej według mnie) wszystkie pokazywane związki (także te będące przykładami literaturowymi) były numerowane, co trochę utrudniało potem korelację z tekstem.

OCENA „MERYTORYCZNEJ STRONY” PRACY

Cel i założenia pracy są w mojej opinii krótko, acz klarownie przedstawione. Sprecyzowano w nich jednoznacznie jakie będą zamiary syntetyczne doktoranta oraz jakie czynniki będą korelowane.

Nie mam żadnych zastrzeżeń do części literaturowej rozprawy. Wszyscy zdajemy sobie sprawę, że aktualna wiedza na temat procesów metatezy oraz stosowanych w nich katalizatorów jest ogromna i trudno ująć w dysertacji wszystkie istotne informacje z tego obszaru. Autor, wydaje mi się, całkiem dobrze sobie z tym poradził. Podane zostały najistotniejsze informacje dotyczące historii rozwoju katalizatorów dla różnych procesów metatetycznych oraz informacje na temat prób określenia mechanizmu tych reakcji. Jak już wspomniałem, wstęp jest zwięzły, ale opisuje wszystkie zagadnienia które znajdują odniesienie w części dyskusyjnej. Zawiera on liczne, dobrze umiejscowione oraz aktualne odnośniki literaturowe (128 ze 193 wszystkich



zamieszczonych w pracy), które każdemu zainteresowanemu czytelnikowi dają dodatkową możliwość głębszego wniknięcia w dowolne zagadnienie poruszane w rozprawie. Całość tego rozdziału stanowi zatem bardzo dobre wprowadzenie w tematykę badań, których dotyczy cała rozprawa i w zasadzie wszystko, co omówiono później w części dyskusyjnej zostało tutaj odpowiednio zaanonsowane. Omówiono też wiele przykładów procesów metatezy, które są wyzwaniem dla różnych przemysłów. W kontekście pracy jest to istotne, bo doktorant (o czym później) powtarzał tego rodzaju syntezy przy wykorzystaniu własnych, oryginalnych katalizatorów.

Część dyskusyjna pracy jest podzielona na trzy podrozdziały (i jednaście podpodrozdziałów), z których każdy opisuje konkretny, zamknięty niejako obszar badań.

Pierwszy z podrozdziałów dotyczy syntezy oraz badań aktywności i stereoselektywności katalizatorów rutenowych zawierających ligandy typu CAAC (ang. *cyclic(alkyl)(amino)carbene*) i uNHC (ang. *unsymmetrical N-heterocyclic carbene*). Syntezy wspomnianych kompleksów pozwoliły na wyizolowanie z bardzo dobrymi wydajnościami (85-93%) pięciu pochodnych (związki **SR-20** do **SR-24**), które zostały dobrze scharakteryzowane za pomocą metod spektroskopowych (głównie ^1H oraz ^{13}C NMR i IR) oraz spektrometrii mas. Jednego związku nie udało się wyizolować (**SR-25**), co jest zaskakujące (ale nie poddaję w wątpliwość tego wyniku), bo z sukcesem wyizolowane związki są dość podobne. Czy mógłbym poprosić o komentarz w tej sprawie tzn. skąd według doktoranta bierze się nietrwałość tego kompleksu (wpływ grupy $-\text{NO}_2$ nie jest chyba aż tak znaczący?).

W kolejnym kroku otrzymane kompleksy rutenowe były testowane w modelowym procesie metatezy i dokonano porównania ich aktywności z katalizatorami literaturowymi, które okazało się niesatysfakcjonujące (konwersja dla nowych pochodnych od 14 do 47% *versus* 64% dla katalizatora literaturowego). Jednak w przypadku katalizatora **SR-21**, wykazującego najwyższą konwersję (47%), bardzo obiecująca była jego stereoselektywność pozwalająca na otrzymanie mieszaniny izomerów *Z/E* produktu na poziomie 97/3. Kolejne testy metatezy krzyżowej oparte na tym katalizatorze potwierdziły jego niską aktywność, a powody jego inertywności



prof. dr hab. Sławomir Szafert
Zespół Chemii Metaloorganicznej i Materiałów Funkcjonalnych
slawomir.szafert@uwr.edu.pl
tel: +48 71 375 71 22
www: <http://zb1.chem.uni.wroc.pl/>

zostały wyjaśnione przy wykorzystaniu spektroskopii NMR oraz XRD. Jest to bardzo interesujący fragment badań, a wyciągnięte z nich wnioski są bardzo logiczne. Należy się też zgodzić z autorem, że obliczenia DFT dodatkowo potwierdziłyby stawiane hipotezy i trochę szkoda, że nie zostały wykonane, choćby we współpracy, co nie zabrałoby czasu doktorantowi.

Ciekawy jest również fragment opisujący zastosowanie jednego z otrzymanych katalizatorów do stereoretenttywnej syntezy pochodnej makrocyklicznej z oleinianu-(*Z*)-6-nonenylu. Sprytnie tu wykorzystano właściwości nowego katalizatora w procesie HC-RCM (ang. *High-Concentration Ring Closing Metathesis*) i choć wydajność reakcji nie była wysoka to fakt, że otrzymano selektywnie *Z*-pochodną jest szalenie ważny, bo jest to związek poszukiwany w przemyśle kosmetycznym. Warto nadmienić, że w syntezie tej wykorzystano oryginalną metodę syntetyczną opracowaną w zespole promotora pracy, która po raz kolejny okazała się bardzo użyteczna i przyniosła oczekiwane, pozytywne rezultaty. Wyniki tej części pracy zostały opublikowane (*Organometallics* **2023**, 42, 2453-2459).

Następny podrozdział opisuje badania nad kolejnym stereoretenttywnym katalizatorem rutenowym zawierającym ligand 2,3-ditiochinoksalinowy. Podstawą do tych badań była kwerenda literatury, która pokazała, że zastosowanie ligandów dianionowych niebędących pochodnymi 1,2-ditiobenzenu jest bardzo atrakcyjne naukowo i jak dotychczas słabo zbadane. Bazując na tej wiedzy postanowiono otrzymać chinoksalino-2,3(*1H,4H*)ditiu w serii przekształceń z 1,2-diaminobenzenu. Otrzymany związek poddano reakcji z jonami cynku, otrzymując kompleks, który stanowił substrat do syntezy docelowego kompleksu rutenowego. Kompleks ten oznaczony w dysertacji jako **SR-27** otrzymano z doskonałą 95% wydajnością i w pełni scharakteryzowano także przy użyciu rentgenografii strukturalnej.

W kolejnym kroku otrzymany katalizator został wykorzystany w serii reakcji prowadzących do otrzymania ważnych produktów makrocyklicznych. Dzięki niemu udało się otrzymać w procesie HC-RCM makrocykliczny ester z oleinianu-(*Z*)-6-nonenylu z doskonałą wydajnością i wysoką stereoselektywnością (stosunek *Z/E* = 97/3). Podobnie spektakularny wynik uzyskano podczas syntezy laktonu Yuzu powstałego w wyniku stereoretenttywnej



prof. dr hab. Sławomir Szafert
Zespół Chemii Metaloorganicznej i Materiałów Funkcjonalnych
slawomir.szafert@uwr.edu.pl
tel: +48 71 375 71 22
www: <http://zbl.chem.uni.wroc.pl/>

makrocyclizacji odpowiedniego substratu. Co istotne, oba te wyniki uzyskano przy bardzo niskich (nawet >1 mol%) załadunkach katalizatora. Naturalną kolejną rzeczą, w kolejnych krokach otrzymano (1) inne związki makrocycliczne osiągając podobne aktywności katalizatora jak również (2) szereg produktów metatezy krzyżowej oraz (3) całą gamę istotnych w farmacji aktywnych składników farmaceutycznych (tzw. API). Ponadto, katalizator na bazie liganda ditiocinoksalinowego został wykorzystany do (4) przerobu estrów metylowych kwasów tłuszczowych (tu: głównie estru metylowego kwasu oleinowego), co jest ważne w produkcji chemikaliów ze źródeł odnawialnych oraz (5) do syntezy kilku ważnych feromonów. To robiące wrażenie wyniki, gdyż wszystkie przekształcenia wykonano przy niskich załadunkach katalizatora uzyskując bardzo dobre wydajności i znakomite stereoselektywności. Trzeba przyznać, że doktorant (a może promotor lub może obaj) miał/mieli przysłowiowy „nos” jeśli chodzi o zaprojektowanie tego liganda. Te wyniki nie zostały chyba jeszcze opublikowane i sądzę, że mają szansę trafić do bardzo dobrego czasopisma, bo oprócz badań eksperymentalnych ten fragment został wsparty także obliczeniami teoretycznymi, które miały na celu wyjaśnienie różnicy w reaktywności katalizatora ditiocinoksalinowego **SR-27** i znanego z literatury katalizatora Grubbsa I-szej generacji $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{CHPh})]$. Przeprowadzone obliczenia potwierdziły przypuszczenia, że różnica ta wynika ze zmniejszonej nukleofilowości atomu siarki w ligandzie ditiocinoksalinowym, co zmniejszyło prawdopodobieństwo wystąpienia znanej ścieżki rozpadu tego typu kompleksów tj. migracji 1,2 siarki.

Kolejny etap badań, o czym traktuje następny rozdział dysertacji, jest w jakimś sensie, naturalny i logiczny i polegał na syntezie całej serii pochodnych opisanego w poprzednich akapitach liganda ditiocinoksalinowego, który został podstawiony różnymi grupami i w różnych pozycjach pierścienia benzenowego. Otrzymano w ten sposób całą serię pochodnych oraz ich kompleksów cynkowych w celu ich użycia do syntezy odpowiednich kompleksów rutenowych. Po otrzymaniu tych kompleksów (związki **SR-28** do **SR-34**) poddano wstępnym testom katalitycznym w modelowej reakcji metatezy krzyżowej pomiędzy oleinianem metylu i (*Z*)-3-hekse-*nem* (na Schemacie 67 chyba nie narysowano odpowiedniego substratu tj. oleinianu metylu).



prof. dr hab. Sławomir Szafert
Zespół Chemii Metaloorganicznej i Materiałów Funkcjonalnych
slawomir.szafert@uwr.edu.pl
tel: +48 71 375 71 22
www: <http://zb1.chem.uni.wroc.pl/>

Zgodnie (prawdopodobnie) z przewidywaniami dla każdego katalizatora otrzymano (przy niskich jego załadunkach tj. 0.5 do 1 mol%) bardzo dobre wartości konwersji, wydajności (GC) oraz bardzo dobrą stereoselektywność. Te badania z pewnością będą kontynuowane i jak sądzę jeszcze nie zostały opublikowane. Patrząc na te kompleksy nasunęło mi się jedno pytanie: Zakładając, że mają one (przez analogię do związku **SR-27**) strukturę zniekształconej bipiramidy trygonalnej (patrz Rysunek 25), to czy lokując w sferze koordynacyjnej ligand niesymetrycznie podstawiony (jak np. w kompleksie **SR-28**) nie powinniśmy oczekiwać otrzymania dwóch izomerów (jeden atom siarki jest aksjalny, a jeden ekwatorialny)? Jeśli się nie mylę (a mogę) to czy obserwowano to na widmach NMR?

Kolejny rozdział rozprawy to część doświadczalna. Robi ona bardzo dobre wrażenie. Jest bardzo obszerna (od strony 107 do strony 169), co niejako pokazuje, że wykonano - kolo-kwialnie rzecz ujmując - „kawał solidnej roboty eksperymentalnej”. Jeśli chodzi o drobny krytycyzm, to trzeba zawsze zakładać, że częściowo pracę będą czytać ludzie nie tak mocno wdrużeni w tematykę badawczą jak autor dysertacji lub promotor, więc używanie - pewnie bardzo popularnych w literaturze przedmiotu - skrótów typu **HG-II** lub **Ru-18** powinno być zawsze objaśnione (w sensie w danym miejscu tekstu), bo rzuca to „pewną tajemniczość” na opis syntezy. Oczywiście wszystkiego można dociec, „biegając po dysertacji”, ale szkoda marnować na takie rzeczy czas.

Przedstawione w rozprawie opisy syntez są jasne i nie pozostawiają wątpliwości, co do tego jak zostały wykonane i nie znalazłem wśród nich takich, które budziłyby moje wątpliwości, co do możliwości ich powtórzenia. Ta część pracy pokazuje zatem, że doktorant dysponuje bardzo dobrą znajomością szeregu technik eksperymentalnych, niemniej jednak godna pochwały jest także umiejętność szukania wsparcia u specjalistów (obliczenia teoretyczne).

Przy tej okazji kilka pytań/uwag. Autor pisze, że oczyszczanie kompleksów odbywało się w wyniku sączenia przez Celit, który - jak wszyscy wiemy - nie jest wysoce efektywny w usuwaniu zanieczyszczeń. Potem związki przemywano heksanem. Czy związki rozkładały się np. na silika żelu?



prof. dr hab. Sławomir Szafert
Zespół Chemii Metaloorganicznej i Materiałów Funkcjonalnych
slawomir.szafert@uwr.edu.pl
tel: +48 71 375 71 22
www: <http://zbl.chem.uni.wroc.pl/>

Analizując widma ^1H NMR jak również ^{13}C NMR wydaje mi się - np. dla związku **SR-20** - że liczba sygnałów trochę nie koresponduje ze strukturą związku. Wydaje się, że powinno być 36 sygnałów węglowych (zakładając, że wszystkie atomy węgla są nierównocenne), a sygnałów w opisie jest 37. Podobnie nie korelują według mnie ilości sygnałów w porównaniu do ilości różnych jąder wodoru. Czy mogę prosić o komentarz, bo pewnie coś mi tutaj umyka (podobnie rzecz się ma dla związku **SR-21**, a dla innych już nie sprawdzałem).

Wydaje mi się, że do „opisu” widm podczerwonych wystarczy podawać sygnały diagnostyczne odpowiadające za drgania najbardziej charakterystycznych/istotnych fragmentów cząsteczki wraz z ich przypisaniem. Listowanie wszystkich sygnałów jest mało informatywne, choć oczywiście poprawne.

Wartości mas na widmach HRMS są w dużej zgodności z masami teoretycznymi. Dla związku **SR-21** wykonano także analizę elementarną, która jest bardzo dobra. Pytanie z ciekawości: Czy dla innych kompleksów robiono także analizy elementarne? Jakie były rezultaty (jeśli robiono)?

W pracy opisano całą ścieżkę syntetyczną w celu otrzymania liganda ditiocinoksalinowego potrzebnego do syntezy kompleksu **SR-27**. Ta synteza jest znana w literaturze, więc w takim przypadku unikałbym jej opisu w rozprawie, a jedynie odwołał się do literatury (co prawda jeden etap został skorygowany). W innym przypadku ma to znamiona tzw. *beefing up*-u, czyli nabijania pracy treścią, ale proszę nie brać tej uwagi zbyt poważnie. Nie jest to żaden karygodny błąd. Ot, niepotrzebna treść.

Podsumowując, w wyniku przeprowadzonych prac badawczych otrzymano bogatą rodzinę nowych, bardzo ciekawych strukturalnie kompleksów rutenu, które poddano wnikliwym badaniom strukturalnym i fizykochemicznym, jednoznacznie potwierdzając ich budowę molekularną. W kolejnym, naturalnym niejako kroku, badano ich reaktywność w procesach metatezycznych wykazując w wielu przypadkach ich wysoką użyteczność, co może być istotne z aplikacyjnego punktu widzenia. To jest zawsze ogromny sukces, gdyż katalizatory metatezy i sam proces jest dziś bardzo rozpoznawalny przez różne obszary przemysłowe oraz oczywiście przez



prof. dr hab. Sławomir Szafert
Zespół Chemii Metaloorganicznej i Materiałów Funkcjonalnych
slawomir.szafert@uwr.edu.pl
tel: +48 71 375 71 22
www: <http://zb1.chem.uni.wroc.pl/>

świat akademicki. Warto też dodać, że wykonano bardzo interesujące eksperymenty, które rzucały światło na „*mode of action*” tych nowych katalizatorów, co z pewnością pomoże kontynuować rozpoczęte przez doktoranta badania i otrzymać nowe, z pewnością jeszcze bardziej atrakcyjne katalizatory.

Na koniec należy dodać (wspomniano już o tym w tekście recenzji), że opisane w rozprawie wyniki zostały już częściowo opublikowane w jednej pracy naukowej, która ukazała się w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym (*Organometallics*), a kolejne prace - jak mięmam, opierając się na materiale zawartym w dysertacji - są w przygotowaniu.

Konkludując ostatecznie, stwierdzam, że w mojej opinii recenzowana rozprawa p. mgr. Łukasza Grzesińskiego spełnia wszystkie zwyczajowe i ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Postawione cele pracy zostały bez wątplenia osiągnięte i wnoszę o dopuszczenie p. mgr. Łukasza Grzesińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego, a promotrowi i autorowi rozprawy serdecznie gratuluję uzyskanych wyników.

Z poważaniem,

prof. dr hab. Sławomir Szafert