



Białystok 28.08.2024

Recenzja

pracy doktorskiej Pana mgr Łukasza Grześnińskiego pt. Rozwój stereoretentywnych katalizatorów rutenowych poprzez modyfikacje chelatujących ligandów dianionowych oraz ligandów karbenowych

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pana mgr Łukasza Grześnińskiego została wykonana w Zakładzie Chemii Organicznej i Technologii Chemicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego pod opieką prof. dr hab. Karola Greli, wybitnego specjalisty w dziedzinie metatezy olefin. Podjęta w rozprawie doktorskiej tematyka dotyczy syntezy stereoretentywnych katalizatorów rutenowych i wpisuje się w ważny i aktualny, światowy nurt badawczy związany z poszukiwaniem katalizatorów metatezy zapewniających nie tylko wysoką wydajność reakcji, ale także kontrolę konfiguracji tworzącego się w tym procesie wiązania podwójnego.

Dysertacja została przygotowana w formie tradycyjnej, zawiera 175 stron i ma układ typowy dla tego typu opracowań. Zasadnicze części pracy to: założenia i cel pracy, przegląd literaturowy (43 strony), badania własne (43 strony) oraz część eksperymentalna (62 strony). Rozprawę uzupełnia streszczenie w języku polskim i angielskim. Zabrakło mi trochę wykazu stosowanych skrótów, który ułatwiłby czytelnikowi zapoznanie się z treścią pracy.

We *Wstępie Teoretycznym*, napisanym na podstawie 128 pozycji literaturowych, Autor po zwięzłym przedstawieniu podstawowych informacji na temat reakcji metatezy olefin, historii jej odkrycia i mechanizmu, zapoznaje czytelnika klasyfikacją i rozwojem katalizatorów stosowanych w reakcji metatezy. Opis postępu dokonanego w projektowaniu i syntezie katalizatorów metatezy olefin został zawężony do najbardziej istotnego z punktu widzenia podjętych badań aspektu kontroli stereochemii reakcji i dobrze wprowadza czytelnika w problematykę pracy. Jednak moim zdaniem, dla pełnego zobrazowania rozwoju w dziedzinie syntezy katalizatorów metatezy olefin, wskazane byłoby przynajmniej krótkie omówienie innych aktualnych trendów w projektowaniu promotorów tej reakcji.

Następna część rozprawy prezentująca wyniki badań własnych została podzielona na trzy podrozdziały. W pierwszym z nich mgr Grześniński przedstawił syntezę pięciu nowych katalizatorów metatezy będących analogami znanych stereoretentywnych promotorów z ligandami ditiolanowymi SR-3 i SR-4 i zawierających w swojej strukturze grupy CAAC lub uNHC. Bazując na wcześniejszych rezultatach, Doktorant założył, że

taka modyfikacja ditiolanowych kompleksów rutenu powinna poprawić ich aktywność i trwałość w reakcjach metatezy, w których jednym z substratów jest terminalny alken. Zaprojektowane kompleksy zostały otrzymane z dobrymi wydajnościami z wybranych katalizatorów typu Hoveydy-Grubbsa II generacji zawierających odpowiednie ligandy CAAC lub uNHC i ditiolanów cynku wywiedzonych z sulfanylowych pochodnych katecholu lub kwasu kwadratowego. Katalizatory przetestowano w modelowych Z-stereoretentnych reakcjach CM, SM i RCM, a otrzymane wyniki porównywano z wynikami reakcji katalizowanych ditiolanowymi kompleksami rutenu SR-3 lub SR-4. Wszystkie zsyntezowane związki okazały się dużo mniej aktywne niż SR-3 czy SR-4. Doktorant wykazał się dociekliwością naukową podejmując próby poznania przyczyn ich niskiej reaktywności w reakcjach metatezy. Przeprowadzone eksperymenty oceny szybkości inicjacji reakcji z wybranymi alkenami udowodniły, że otrzymane katalizatory wolno inicjują żadaną reakcję, stosunkowo szybko ulegając rozpadowi w obecności olefin terminalnych, najprawdopodobniej na skutek 1,2-migracji anionu sulfidowego. Porównanie budowy otrzymanych kompleksów z SR-3 pozwoliło Doktorantowi wysunąć przypuszczenie, że ich niska aktywność może być spowodowana silniejszym wiązaniem Ru-O. Autor udowodnił jednak, że kompleks SR-20 pozwala na Z-stereoselektywną, ale niestety mało wydajną syntezę 16-makrocyclicznego laktonu o zapachu piżma, (Z)-oksacykloheksadec-10-en-2-onu, stosując procedurę HC-RCM, opracowaną przez zespół profesora Greli.

Następną część badań Doktorant poświęcił otrzymaniu analogu kompleksu SR-4 ze zmodyfikowanym fragmentem ditiolanowym. Zadanie to wydawało się, szczególnie ciekawe i potrzebne w związku z tym, że w literaturze były pojedyncze doniesienia o katalizatorach różniących się częścią ditiolanową. Struktura ditiolanu została tak dobrana, aby zmniejszyć nukleofilowość atomów siarki i w konsekwencji też skłonność anionu sulfidowego do 1,2-migracji prowadzącej do degradacji katalizatora. Mgr Grzesiński postanowił otrzymać kompleks rutenu, w którym ligand 3,6-dichloro-1,2-ditiokatecholowy został zastąpiony chinoksalino-2,3-ditiolem, w przypadku którego badania DFT, przeprowadzone we współpracy z grupą Poatera, potwierdziły mniejszą nukleofilowość atomów siarki w porównaniu do benzeno-1,2-ditiolu i 3,6-dichloro-1,2-ditiokatecholu. Syntezę prekursora zaprojektowanego liganda do otrzymania żadanego kompleksu Doktorant przeprowadził w 4 etapach z benzeno-1,2-diaminy z bardzo dobrą wydajnością. Następnie reakcja otrzymanego związku z handlowo dostępnym katalizatorem Ru-21 pozwoliła otrzymać żądany kompleks z 95% wydajnością. Po wykonaniu charakterystyki spektroskopowej i rentgenograficznej otrzymanego katalizatora, Autor poddał go testom aktywności, porównując uzyskane wyniki z rezultatami reakcji katalizowanej SR-4. Nowy katalizator skutecznie promował reakcje metatetycznej makrocyclizacji w warunkach reaktywnej destylacji pozwalając uzyskać różne makrocykle z dobrymi wydajnościami i bardzo wysoką Z-selektywnością. W przebadanych reakcjach RCM otrzymany kompleks swoją aktywnością i Z-stereoretentnością przewyższał SR-4. Doktorant przetestował też jego zdolności katalityczne w reakcjach metatezy krzyżowej, w tym w reakcjach z terminalnymi alkenami oraz zastosował go z powodzeniem w syntezie wybranych feromonów oraz związków bardziej złożonych, będących pochodnymi związków

biologicznie aktywnych takich jak Sildenafil, Barcitinib. Zbadał także jego aktywność w reakcjach metatezy oleinianu metylu, pozwalających na otrzymanie związków wykorzystywanych przemysłowo. We wszystkich eksperymentach nowy katalizator dawał wyniki porównywalne bądź lepsze pod kątem efektywności i stereoselektywności niż SR-4. Dodatkową zaletą tego katalizatora oprócz wysokiej aktywności, Z-stereoretentywności i trwałości także w podwyższonej temperaturze, jest prostsza synteza liganda chinoksalino-2,3-ditiolowego w porównaniu do 3,6-dichlorobenzeno-1,2-ditiolu, obecnego w katalizatorze SR-4, co przekłada się oczywiście na niższy koszt takiego katalizatora. Zachęcony otrzymanymi rezultatami, Doktorant w ostatniej części badań własnych, opisanej w podrozdziale 3.3, przeprowadził syntezę analogów otrzymanego katalizatora posiadających różne podstawniki we fragmencie chinoksalino-2,3-ditiolanowym lub ligandzie alkilidenowym. W pracy mgr Grzesiński opisał tylko wybrane przykłady zsyntezowanych katalizatorów ze zmodyfikowanym układem chinoksalino-2,3-ditiolanowym, odsyłając bardziej zainteresowanego czytelnika do zgłoszenia patentowego, którego jest współautorem. Wszystkie przedstawione w pracy katalizatory zostały zsyntezowane, analogiczną metodą jak związek SR-27, z odpowiednio sfunkcjonalizowanej benzeno-1,2-diaminy. Uzyskane kompleksy zostały poddane testom aktywności w dwóch reakcjach modelowych, CM allilobenzenu z (Z)-1,4-diacetoksybut-2-enem oraz CM oleinianu metylu z (Z)-heks-3-enem. Otrzymane kompleksy cechowała podobna aktywność jak SR-27.

Doktorant nie zamieścił w pracy odrębnego rozdziału z podsumowaniem uzyskanych wyników, natomiast każdy z podrozdziałów w części *Badania Własne* kończy krótka analiza opisanej pracy badawczej wskazująca najważniejsze osiągnięcia. Rozprawę zamyka *Część Eksperymentalna*, która zawiera opisy procedur syntezy katalizatorów i substratów do reakcji metatezy, przeprowadzonych reakcji metatezy oraz charakterystykę widmową otrzymanych związków. Zamieszczone dane w pełni dokumentują otrzymane rezultaty. Pracę uzupełnia spis literatury liczący 193 pozycje.

Dysertacja została napisana poprawnym językiem, chociaż Doktorant nie ustrzegł się błędów literowych i interpunkcyjnych, czy też niezręcznych sformułowań (np. str. 48/49: „...obserwowano poprzez spektroskopię NMR szybkość zaniku sygnału”, str. 80: „Kompleks SR-27 przekazałem do rentgenografii strukturalnej...”). Praca, biorąc pod uwagę zarówno aspekt merytoryczny jak i stronę edytorską została przygotowana starannie, a sposób prezentacji jest klarowny i logiczny. Jednak, moim zdaniem, śledzenie pracy ułatwiłoby powoływanie się w tekście na odpowiednie schematy i rysunki, co zdarza się w ocenianej rozprawie rzadko. Z obowiązku recenzenckiego, przedstawiam poniżej kilka zauważonych przeze mnie niedociągnięć i pomyłek, a także wątpliwości, które nasunęły mi się podczas lektury pracy.

- Str. 21: „... podczas ogrzewania propenu do temperatury przekraczającej 850 °C zauważyli, iż wśród produktów znajdował się etylen oraz propen...”.
- Str. 40, Schemat 16 i str. 41, Rysunek 11: Związek oznaczony symbolem SR-4 przedstawia dwie różne struktury.
- Str. 59, Schemat 32, pierwszy wiersz: niepoprawny wzór produktu.
- Str. 66: brakuje „o” łącznikowego w nazwie (Z)-but-2-eno-1,4-diolu.

- Str. 69: powinno być raczej 1-dodecen, nie 9-dodecen, „będący modelową olefiną terminalną”.
- Str. 78: „... 1,2-diaminobenzen podałem acylowaniu przy pomocy kwasu szczawiowego... , a otrzymany dion...” poprawniej by było nazwać produkt diamidem.
- Str. 83: Wydajności podane w tekście (84% - 76%) nie do końca korelują z zamieszczonymi na Schemacie 48.
- Str. 84: błędny podpis pod Schematem 49.
- Str. 89, Rysunek 26: niepoprawny produkt amidowania albo niepoprawna nazwa procesu, patrząc na podany produkt.
- Moje wątpliwości budzi używana w pracy nazwa zaproponowanego liganda - 2,3-ditiochinoksalina. Wydaje mi się, że poprawniej byłoby ten związek nazwać chinoksalino-2,3-ditiolem.
- Str. 97: „Pomimo posiadania większej liczby możliwych struktur rezonansowych, gęstość elektronowa na siarce jest znacznie niższa w przypadku liganda Q...” to wyjaśnienie jest dla mnie niejasne.

Uwagi te jednak nie mają wpływu na moja pozytywną ocenę rozprawy doktorskiej Pana mgr Łukasza Grześcińskiego. Doktorant wykonał ogromną pracę eksperymentalną, co świadczy o dobrej umiejętności planowania badań oraz znajomości metod nowoczesnej syntezy organicznej, a także o Jego pracowitości i dużym zaangażowaniu. W mojej opinii, przedstawione w rozprawie badania mają nie tylko wysoki poziom naukowy, ale także znaczącą wartość aplikacyjną. Część wyników uzyskanych przez Doktoranta jest przedmiotem pracy opublikowanej w *Organometallics* oraz zgłoszenia patentowego, których mgr Grześciński jest współautorem. Manuskrypt następnej publikacji dotyczącej tematu rozprawy jest w przygotowaniu.

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji praca spełnia wszystkie wymagania zwyczajowe i wymogi ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym – Ustawa z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (DzU z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.). Z pełnym przekonaniem składam do Rady Dyscypliny Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego wniosek o dopuszczenie mgr Łukasza Grześcińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Agnieszka Wojtkielewicz