



Prof. dr hab. Bogdan Marciniak
członek rzeczywisty PAN
Dyrektor CZT

**Ocena pracy doktorskiej mgr inż. Justyny Czaban
zatytułowanej „Application of olefin metathesis in industrial context.
Immobilization, multibatch processes, recycling”**

Reakcja metatezy olefin jest znana od ponad 60 lat, jednakże dopiero odkrycie przez R. Schrocka (1987) tzw. dobrze zdefiniowanych (well-defined) kompleksów molibdenu oraz przez R. Grubbsa alkilidenu kompleksów rutenu wspólnie z Y. Chauvin – autorem mechanizmu procesu metatezy laureatów Nagrody Nobla w 2005 r. spowodowało ogromne zainteresowanie w jej zastosowaniu do syntezy molekularnych i makromolekularnych związków organicznych, w szczególności tzw. fine chemicals.

Przedstawiona do oceny praca doktorska wykonywana pod kierunkiem Profesora Karola Greli jest ściśle związana z dotychczasowymi osiągnięciami zespołu Profesora w zakresie modyfikacji kompleksów typu Grubbsa i Grubbsa-Hoveyda oraz ich zastosowań w syntezie organicznej, ale przede wszystkim, co warto podkreślić, równocześnie z doświadczeniami Jego zespołu we wdrażaniu opracowywanych syntez fine chemicals dla przemysłu farmaceutycznego.

Jak wynika z opisu badań praca była realizowana w 3 ośrodkach tzn. w Instytucie Chemii Organicznej PAN, w Department of Chemical Engineering Imperial College w Londynie oraz Institute of Catalysis University of Technology w Eindhoven zapewne dlatego też napisana jest w języku angielskim. Układ pracy jest klasyczny, po części literaturowej liczącej 49 stron przedstawiono omówienie wyników badań (56 stron), a w trzeciej części (49 stron) zamieszczono rozdział dotyczący pracy eksperymentalnej. Kolejność rozdziałów uważam że jest prawidłowa.

Jako cel pracy doktorskiej sformułowano znalezienie optymalnej drogi (izolacji/oczyszczania) finalnych produktów reakcji metatezy olefin (na przykładzie RCM „Ring Closing Metathesis” diallilomalonianu dietylu) od katalizatora rutenowego przy równoczesnym zachowaniu aktywności tego katalizatora w kolejnych powtórzeniach tej samej reakcji. Niska zawartość katalizatorów rutenowych jest warunkiem koniecznym w syntezie leków zażywanych doustnie (poniżej 10 ppm), a w szczególności leków pozajelitowych (parenteral drugs) (1 ppm). W rzeczywistości możliwości zastosowania w przemyśle oryginalnych syntez związków biologicznie czynnych w szczególności opartych na reakcjach katalizowanych kompleksami metali zależą od opracowania wydajnych metod oczyszczania (oddzielania) produktów od katalizatora i możliwościach używania tego katalizatora bez konieczności jego regeneracji. Dlatego podjęcie się takiego zadania w przedstawionej pracy doktorskiej uważam za szczególnie uzasadnione.

Część pierwsza – literaturowa, podporządkowana jest wspomnianemu wyżej celowi pracy doktorskiej i zawiera krótki opis katalitycznych procesów metatezy olefin wraz z mechanizmem reakcji oraz szczegółowy opis metod oddzielania produktu od homogenicznych i heterogenicznych katalizatorów reakcji. Odrębny podrozdział stanowi opis procesów oddzielania z zastosowaniem technik membranowych, a także nanofiltracji w rozdzielaniu homogenicznych katalizatorów z podsumowaniem literatury dotyczącej metatezy olefin katalizowanych kompleksami rutenu.

Spośród opisanych w literaturze metod Autorka wybrała procesy homogeniczne katalizowane kompleksami o powiększonym ciężarze cząsteczkowym (molecular weight enlargement MWE) stosując w tym celu funkcjonalizowane silseskwioksany jako ligandy umożliwiające efektywny rozdział produktów od katalizatora. Liczba prac cytowanych w części literaturowej dysertacji to 196 pozycji, aktualnych, dobranych w odpowiedni do tematu sposób i wyczerpujących zagadnienia dotyczące tematu pracy.

W drugiej części pracy autorka opisała syntezy, a także struktury rentgenowskie i aktywności katalityczne modelowej reakcji RCM diallilomalonianu dietylu (DEDAM - diethyldiallylmalonate) z zastosowaniem zsyntezowanych kompleksów alkilidenowych rutenu modyfikowanych ligandem zawierającym silseskwioksan (POSS). Przygotowano w sumie 14 alkilidenowych kompleksów rutenu zmodyfikowanym ligandem NHC, ligandem anionowym oraz ligandem benzyldenowym i zbadano ich aktywność katalityczną. Autorka podkreśla, że wbrew informacjom literaturowym katalizatory modyfikowane POSS były bardziej aktywne niż wyjściowe katalizatory Grubbsa. Jednakże należy podkreślić, że to uogólnienie dotyczy tylko jednej, modelowej reakcji RCM diallilomalonianu dietylu, testowanej przez doktorantkę. Cztery spośród 14 najbardziej efektywnych kompleksów rutenu z ligandem POSS były następnie testowane w układach stacjonarnych, w procesie oddzielania i odzyskiwania katalizatora metodą nanofiltracji. Ta część badań została wykonana w Imperial College we współpracy z zespołem Profesora Livingstona. Doktorantka konsekwentnie sprawdzała możliwości zastosowania najefektywniejszych katalizatorów (nr **130** i **165**) w modelowej reakcji metatezy, ale prowadzonej w systemie przepływowym, co ma istotne znaczenie w przemyśle farmaceutycznym. Ta część pracy została zrealizowana w zespole Profesora Ditera Vogh w Eindhoven.

Praca doktorska kończy się podsumowaniem (Conclusion of Results and Discussion) a część wyników opublikowano w dwóch wieloautorskich publikacjach oraz 2 patentach (brytyjskim i europejskim).

W podsumowaniu chciałbym podkreślić, że: obszerny materiał doświadczalny zawiera oryginalne metody syntezy kompleksów rutenowych z ligandem silseskwioksanowym stanowiąc bez wątpienia nowość naukową i równocześnie mając duże potencjalne zastosowanie w procesach metatezy olefin, prowadzących do syntezy produktów biologicznie czynnych (farmaceutyków) tzn. m.in. zawierających minimalne (poniżej 10 ppm) ilości katalizatora.

Na szczególne podkreślenie zasługuje kompleksowe spojrzenie doktorantki na znalezieniu efektywnych dróg składających się z:

- wyboru postaci katalizatora zawierającego POSS i sprawdzeniu możliwości jego wprowadzenia w określonym ligandzie do kompleksu Ru
- wyboru metody testowania i separacji katalizatora przy zastosowaniu procesu przebiegającego w syntezie stacjonarnej i przepływowej.

Można dyskutować, czy zamiast jednej modelowej reakcji nie warto było sprawdzić wybrane katalizatory w innych reakcjach, które mogłyby mieć istotne znaczenie praktyczne, ale jest to już perspektywa dalszych badań rozwojowych i przemysłowych, z których ewentualne publikacje będą zapewne poprzedzone zgłoszeniami patentowymi.

Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę na niestety liczne błędy literowe (opuszczone, przestawione litery, błędnie podpisane wykresy, itp.), jednak dodatkowo zważywszy na fakt, że napisana jest w języku angielskim (a nie jest to język ojczysty Doktorantki) nie umniejszają one rangi pracy. Tym niemniej można by bardziej skrupulatnie zweryfikować takie elementy, gdyż w niektórych przypadkach w konsekwencji prowadzą do mylnych interpretacji, np. na str. 64 - źle opisany rysunek "Reaction profile measurements of 129 and 130 compared to complexes **134** and **135**" a powinno być "Reaction profile measurements of 129 and 130 compared to complexes **136** and **138**"; str. 120 – powinno być synteza kompleksu **130** a jest **129**, **str. 121** – powinno być synteza kompleksu **131** a jest **133**. Niektóre stwierdzenia zostały także niefortunnie dobrane, np. „home-made membranes”. Autorka sugeruje w kilku miejscach odniesienie do literatury, aczkolwiek nie podaje odpowiedniego odnośnika (np. str. 75 "The results obtained for DCE are in agreement with the literature"). Jednocześnie pierwsze wzmianki o silseskwioxanach (str. 42, wers 8-9) czy rodzajach reakcji metatezy (str. 2, wersy 13-15) nie są opatrzone żadnym odnośnikiem. Dodatkowo Doktorantka np. na **str. 65**– pod schematem 24, sugeruje wykorzystanie naświetlania mikrofalami do skrócenia czasu reakcji tworzenia soli imidazoliowej, jednak znów brakuje odnośnika literaturowego. Wskazany byłby także komentarz dotyczący prowadzenia w/w. reakcji w wyższej temperaturze (150°C). Czy to nie wpływa na strukturę związku - możliwa degradacja?

Stosowanie numeracji zsyntezowanych związków, łącznie z katalizatorami jest wygodne, ale niestety kłopotliwe. Czytający musi niekiedy wertować pracę w celu znalezienia odpowiedniego układu oznaczonego odpowiednim numerem. Wydaje się, że można było dla ułatwienia zastosować dodatkowy wyróżnik np. dla katalizatorów, co ułatwiłoby poruszanie się po pracy. Dodatkowo niejednolite i niekonsekwentne jest stosowanie skrótów związków czy procedur. Spis skrótów jest bardzo dobrym elementem, który został zastosowany przez Autorkę na początku pracy, jednak powinien zawierać wszystkie stosowane oznaczenia (należałoby także wyeliminować stosowanie tych samych skrótów do różnych oznaczeń, np. *J* jako coupling constant and flux).

Jako recenzent chciałbym wskazać, że wyniki jakie przedstawia Doktorantka dla modelowej reakcji z wykorzystaniem systemu przepływowego są bardzo obiecujące ze względu na ich technologiczne zastosowania (TON = 637). Autorka na str. 103 powołuje się na prace prof. Jensena (ref. 193) dot. prowadzenia metatezy z zastosowaniem katalizatora 2-gen. Hoveyda-Grubbs w procesie ciągłym, w układzie mikroprzepływowym z zastosowaniem poliamidowych nanomembran. Utrudnione jest jednak porównanie tego procesu z badanym przez Autorkę, ze względu na różnice w samym układzie katalitycznym. Trudno także zgodzić się z Doktorantką w kwestii obecnych w literaturze informacji o maksymalnej długości czasu prowadzenia reakcji metatezy w systemie ciągłym (10 godz.), gdyż grupa prof. Jensena (ten sam odnośnik) donosi o prowadzeniu procesu przez 50 godz. Co więcej zanieczyszczenie próbek przechodzącym przez membranę rutenem było dość wysokie w porównaniu z wynikami uzyskanymi przez prof. Jensena.

Część trzecia pracy, to część eksperymentalna i dotyczy m.in. procedur przygotowania odczynników przed ich zastosowaniem w badaniach, które moim zdaniem powinny być opisane bardziej skrupulatnie, szczególnie ze względu na pracę w atmosferze gazu obojętnego. Podobna uwaga dotyczy stanu opisu technik analitycznych. Analityka zsyntezowanych związków przeprowadzona została zasadniczo prawidłowo. Wykonane zostały analizy NMR oraz wybrane układy scharakteryzowane za pomocą HR-MS i analizy elementarnej. Jednak najistotniejsza kwestia analityki związków jakimi są silseskwioxany i powstałych przy ich udziale kompleksów to analiza ^{29}Si NMR, której w pracy niestety się nie doszukałem. Jako recenzent muszę o tym wspomnieć, gdyż nasuwa się pytanie, czy mamy pewność, że syntezowane związki mają taką a nie inną strukturę i połączenie POSS – katalizator? Np. analityka związku **150**, tj. pochodnej bis(5-(1-mesotyl-1H-imidazolium)pentyl)octaphenyIPOSS(T_{10})-dibromide w zakresie widma ^{13}C NMR w obszarze niskich wartości ppm wskazuje na obecność dwóch izomerów tego związku, tj. cis i trans w odniesieniu do wzajemnego położenia grup metylowych atomu 9 i 19 Si w stosunku do rdzenia. ^1H NMR dla tej grupy metylowej zlokalizowane jest przy wartości 0.3 ppm i zidentyfikowane jako dublet, co moim zdaniem nie jest słuszne, gdyż są to 2 singlety pochodzące od 2 izomerycznych układów. Analiza ^{29}Si NMR byłaby dobitnym dowodem, że tak faktycznie jest. Co więcej zastanawiam się nad kwestią umieszczenia procedury syntezy związku nr **150** w pracy, skoro nie został on wykorzystany do syntezy żadnego kompleksu.

Kolejna moja uwaga dotyczy syntezy kompleksów oznaczonych jako **129, 130, 131, 151, 153, 154** (od str. 119) z modyfikowanymi POSS. Autorka pisze, że postęp syntezy kompleksów był monitorowany za pomocą TLC i prowadzony do całkowitej konwersji wyjściowego prekursora rutenu. Zatem można z tego stwierdzenia mniemać, że skoro konwersja substratu jest 100% to wydajność izolacyjna powinna być także duża. Niezrozumiałą zatem dla mnie jest fakt, że wydajności izolacyjne są zdecydowanie niższe, na poziomie 63, 50, 44 a nawet w jednym przypadku 31%. Są to bardzo duże straty i można zadać pytanie, co jest ich źródłem? Czy niedopracowana jest metoda izolacji? Nie doszukałem się wyjaśnienia czy skomentowania tego faktu, a jest to znacząca kwestia w tej pracy, zwarzywszy na jej charakter.

Interesuje mnie także stwierdzenie dotyczące funkcjonalizowanych silseskwioxanów, tj. że zostały przekazane („donated”), przez firmę Hybrid Catalysis. Nie ma tych związków w katalogu, jako dostępnych handlowo. Jako recenzent muszę to zaznaczyć. W jaki sposób zostały w takim razie układy te pozyskane? I jak wygląda ich charakterystyka, metody syntez?

Reasumując, moja ocena pracy doktorskiej Pani mgr Justyny Czaban jest wysoka co oznacza, iż zawarte w recenzji uwagi krytyczne i polemiczne nie umniejszają jej wartości naukowej.

Wyniki badań prezentowano na wielu konferencjach naukowych (krajowych i międzynarodowych) oraz opublikowano w bardzo dobrych czasopismach. Efektem badań są także zgłoszenia patentowe co potwierdza ich innowacyjność. Nie ma więc wątpliwości, iż praca doktorska Pani mgr Justyny Czaban spełnia wszystkie formalne i zwyczajowe wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez ustawę o stopniach naukowych i wnoszę o dopuszczenie Pani mgr Justyny Czaban do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Poznań, 27 listopada 2015 r.