



UNIwersytet  
Warszawski

Wydział Chemii



Prof. dr hab. Grzegorz Litwinienko

Uniwersytet Warszawski

Wydział Chemii

Pasteura 1

02-093 Warszawa

tel. 22 5526300

fax. 22 8222380

e-mail: [litwin@chem.uw.edu.pl](mailto:litwin@chem.uw.edu.pl)

Warszawa 14 / 05/ 2018

**Recenzja rozprawy doktorskiej magistra inż. Grzegorza Zielińskiego pt.  
„Kwas mrówkowy jako źródło wodoru w sekwencji reakcji metatezy olefin i  
przeniesienia wodoru”**

przedłożonej Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pana magistra inżyniera Grzegorza Zielińskiego wykonana została pod kierunkiem prof. dra hab. inż. Karola Greli. Praca liczy 183 ponumerowane strony (oraz, na stronach nienumerowanych, wykaz skrótów i streszczenie w jęz. polskimi i angielskim), opatrzona jest 230 przypisami. Praca doktorska wykonywana była w ramach projektu OPUS Narodowego Centrum Nauki dotyczącego selektywnej metody katalitycznej redukcji wiązania podwójnego węgiel-węgiel i jej zastosowania w sekwencji z metatezą olefin.

Geneza i cel badań został sprecyzowany na stronach 1-2, gdzie czytelnik dowiaduje się o powiązaniu tematyki projektu z nurtem badań prowadzonych w grupie badawczej prof. Greli, dotyczących reakcji katalizowanych kompleksami metali przejściowych. Jednak zakres tej konkretnej pracy wykracza poza zagadnienia związane bezpośrednio z metatezą, a właściwie dotyczy połączenia metatetycznych i niemietatetycznych aktywności katalitycznych kompleksów rutenu w reakcjach katalizy tandemowej, polegającej na zastosowaniu tego samego katalizatora i w tym samym naczyniu (tzw. *one pot synthesis*) do dwóch następujących po sobie procesów: metatezy olefin oraz następującej po niej redukcji (uwodornieniu) wiązania podwójnego C=C poprzez przeniesienie wodoru (*transfer of hydrogen*, TH) od cząsteczki dawcy, jakim był kwas mrówkowy.

Część literaturowa (str. 3 -69, łącznie 66 stron), napisana jest w sposób przystępny i kompetentny. W pierwszych dwóch rozdziałach Doktorant zwięźle osadził przedmiot badań w kontekście istniejącej wiedzy dotyczącej przeniesienia wodoru i mechanizmów opisujących

te niezwykle istotne w chemii i biochemii procesy. Ta część pracy koncentruje się na opisie zjawiska oraz mechanizmach redukcji grupy karbonylowej i redukcji olefin a także na zastosowaniu kompleksów metali przejściowych (kataliza homogeniczna) jako alternatywy dla historycznie najstarszych, lecz ciągle popularnych katalizatorów kontaktowych takich jak nikiel czy pallad. W celu uzyskania pełnej panoramy procesów redukcji olefin Rozdział 2 uzupełniono o podstawowe informacje dotyczące organokatalizy oraz procesów niekatalitycznych. Jako recenzent zainteresowany mechanizmami reakcji z udziałem rodników mógłbym tylko zasugerować, że istnieje wiele procesów katalitycznych (szczególnie kataliza enzymatyczna, oraz reakcje łańcuchowe z udziałem związków cynoorganicznych), oraz niekatalitycznych (w tym spalanie, ale także reakcje kaskadowe w chemii rodników) w których redukcja odbywa się w wyniku homolitycznego rozpadu wiązań, gdy od cząsteczki reduktora przenoszony a właściwie „odrywany” jest atom wodoru a nie jon wodorkowy. Niektóre z tych procesów mają znaczenie w syntezie organicznej.

Rozdział 3 Doktorant omówił najważniejsze przykłady redukcji olefin z przeniesieniem wodoru w obecności katalizatorów rutenowych, łącząc ten wątek z zastosowaniem kwasu mrówkowego jako czynnika będącego donorem wodoru. Rozdział ten kończy sekcja opisująca reakcje hydrogenolizy, czyli redukcyjnego rozkładu cząsteczek zawierających wiązanie węgiel-heteroatom. Doniesienia literaturowe ujęte w Rozdziale 3 ograniczone są do ostatnich dwudziestu lat, co jest zaletą tego typu opracowań, są one starannie omówione i stanowią solidną podstawę do sformułowania i uzasadnienia problemu badawczego podjętego w projekcie doktorskim mgra inż. Zielińskiego. Dużym udogodnieniem dla czytelnika jest kończąca część literaturową Rozdział 4, w którym zdefiniowano pojęcia i usystematyzowano wiedzę w zakresie katalizy tandemowej, z podziałem na katalizę ortogonalną, autotandemową oraz wspomaganą. Wprowadzone przez Autora precyzyjne definicje algorytmizują rozróżnianie poszczególnych rodzajów katalizy, co pozwala na uniknięcie błędnego, wymiennego stosowania określeń *tandem catalysis*, *domino process* oraz *one-pot synthesis*.

Podsumowując zakres i jakość materiału przedstawionego w części literaturowej oraz celowość doboru poszczególnych zagadnień należy zauważyć wysoki poziom opisu istniejącego stanu wiedzy, wynikającą stąd trafną argumentację co do wyboru przedmiotu badań oraz sprawne sformułowanie i uzasadnienie problemu badawczego.

Zasadniczą część rozprawy doktorskiej, zatytułowaną „Wyniki własne” stanowią rozdziały 5-13. Pierwsza sekcja to „Wprowadzenie”, będące nawiązaniem do genezy i celu badań sprecyzowanym uprzednio we „Wstępie i celu pracy” na stronach 1-2. Doktorant nie ukrywa, że impulsem i silnym bodźcem do podjęcia badań była uprzednio zaobserwowana w tej samej grupie badawczej sekwencyjna, wielokierunkowa aktywność katalityczna kompleksu rutenu. Możliwości praktyczne jakie niesie ze sobą to zjawisko były przedmiotem pogłębionych studiów, których rezultaty dyskutowane są kolejnych rozdziałach Badań Własnych. Badania rozpoczęto od optymalizacji warunków katalitycznego przeniesienia wodoru (Rozdział 6) uwzględniając dobór katalizatora. Eksperymenty z najczęściej stosowanymi rutenowymi katalizatorami metatezy olefin I, II i III generacji doprowadziły do wyboru wiodącego katalizatora **Ru-4**, dla którego prowadzono kolejne serie syntez z udziałem różnej ilości zasady, ilości kwasu mrówkowego, badano również wpływ czasu, temperatury, charakteru rozpuszczalnika. Rozdział ten świadczy o umiejętnym przygotowaniu pola badawczego co przyczyniło się do metodologicznej poprawności prowadzonych badań i weryfikacji postawionych hipotez badawczych i prawidłowości interpretacji wyników uzyskanych w dalszych etapach realizacji projektu doktorskiego.

W Rozdziale 7 autor dyskutuje wyniki eksperymentów dotyczących metatezy z zamknięciem pierścienia. Okazało się, że następująca po metatezie i cyklizacji redukcja jest

selektywna względem wielkości układu cyklo-alkenowego, bowiem ulegają jej olefinowe pierścienie 5- i 7- członowe, lecz nie 6-członowe. Doktorant zbadał szczegółowo ten efekt i od razu z sukcesem przetestował możliwość jego wykorzystania do selektywnej redukcji grup cykloalkenowych o różnej wielkości, w tym takich, które tworzyły jedną cząsteczkę. Autor sformułował tezę, że przyczyną tego rodzaju selektywności katalizatora jest energia naprężenia pierścienia. Wyjaśnienie takie można uznać za przekonujące do pewnego stopnia, albowiem teza taka poparta jest tylko obserwacjami eksperymentalnymi dla pierścieni C-5, C-6 i C7, podczas gdy na stronie 89 są zaprezentowane literaturowe wartości energii naprężenia pierścieni dla układów od *cyklo*-C<sub>4</sub> do *cyklo*-C<sub>8</sub> co prowokuje to dalszego przetestowania tak postawionej hipotezy. Uważam również, że w tym miejscu dyskusję należałoby wzbogacić o rezultaty zamieszczonych kilka stron dalej (w Tabeli 12) eksperymentów z udziałem heterocyklicznych pierścieni o różnej wielkości. Ostatnia sekcja Rozdziału 7 to dyskusja o selektywności redukcji cykloalkenów z przyłączonymi różnymi grupami funkcyjnymi. Problematyką poruszaną w Rozdziale 8 jest redukcja pierścieni zawierających heteroatom, a alkenom acyklicznym poświęcono Rozdział 9. Rezultaty uzyskane dla alkenów acyklicznych nie prowadzą do jednoznacznych korelacji, jednak dostarczają cennych informacji o wpływie grup elektronoakceptorowych, o roli zatłoczenia sterycznego jako czynnika zwiększającego chemoselektywność, oraz o podatności grup formylowych na redukcję do alkoholi i następującą po niej estryfikację do mrówczanów.

Rozdział 10 to kontynuacja i rozszerzenie materiału eksperymentalnego omówionego w poprzedzających rozdziałach na procesy tandemowe, gdzie kolejnymi etapami są metateza olefin oraz redukcja /przeniesienie wodoru. Doktorant udowodnił, że zaproponowany ciąg reakcyjny to atrakcyjne rozwiązanie syntetyczne i w kolejnych podrozdziałach opisuje przykłady takiego tandemowego procesu zawierającego metatezę przebiegającą z zamknięciem pierścienia (rozd. 10.1), proponuje i udowadnia praktyczną przydatność tego postępowania do syntezy związków biologicznie aktywnych: bencyklanu (bloker kanałów Ca<sup>2+</sup>) oraz leku przeciwkaszlowego pentoksyweryny (rozd. 10.2). Próby syntezy tych substancji metodą „*one pot*” nie powiodły się, jednak kataliza tandemowa była skuteczna na wcześniejszym etapie, gdy zastosowano prekursor nie zawierający azotu. W ostatniej części rozdziału 10. Autor bada przydatność zaproponowanego tandemu do metatezy krzyżowej, która okazuje się mniej wdzięcznym obiektem eksperymentalnym.

Badaniu tolerancji grup funkcyjnych i chemoselektywności poświęcono Rozdział 11, w którym dokonano syntezy serii prekursorów dienowych zawierających ugrupowanie aromatyczne z odpowiednimi grupami funkcyjnymi w pozycji para, uniemożliwiając w ten sposób kontakt grupy funkcyjnej z układem 1,6-dienu. Generalnym wnioskiem płynącym z tej serii eksperymentów jest potwierdzenie wysokiej chemoselektywności procesu tandemowego –grupy funkcyjne nie ulegają niekorzystnym przemianom - wyjątkiem jest grupa karbonylowa w aldehydach (są one mniej odporne) i ketonach (bardziej odporne na warunki procesu). Rozdział ten kończy informacja o tym, że grupa karbonylowa zredukowana do hydroksylowej jest od razu estryfikowana. Szkoda że autor nie zgrupował w tym miejscu wszystkich informacji dotyczących reaktywności grupy hydroksylowej – dane w Tabeli 11, 13, 14, 15 świadczą o tym, procesy przeniesienia wodoru są neutralne dla grup hydroksylowych w fenolach i alkoholach III-rzędowych, natomiast alkohole I- i II-rzędowe ulegają estryfikacji.

Badania własne kończy Rozdział 12. Doktorant dokonuje tu weryfikacji przyjętej hipotezy badawczej dotyczącej mechanizmu przeniesienia wodoru z kwasu mrówkowego do olefiny za pośrednictwem reakcji katalitycznej. Po pierwsze, wyklucza możliwość istnienia katalizy heterogenicznej (test rtęciowy), co staje się istotne w momencie, gdy stwierdzono, że w układzie katalitycznym generowany jest cząsteczkowy wodór jako produkt rozkładu kwasu mrówkowego wobec katalizatora rutenowego. Ponadto, za pomocą techniki NMR

dokonywa detekcji wodoru rutenu (wyizolowanie nie jest możliwe) oraz rozstrzyga, że addycja wodoru nie następuje jednoetapowo, jako przyłączenie  $H_2$ , lecz jako sekwencja odwracalnych reakcji przyłączania anionu wodorowego oraz protonu, o czym świadczy stopniowo postępująca wymiana wszystkich atomów wodoru na deuter w pierścieniu, gdy donorem jest deuterowany kwas mrówkowy. Zatem redukcja następuje w wyniku cyklu złożonego z reakcji wodoru rutenu z olefiną, produktem przejściowym jest kompleks alkilrutenu wchodzący w kolejną reakcję z kwasem mrówkowym z wytworzeniem alkeny i mrówczanu rutenu ulegającego dekarboksylacji do wodoru rutenu. Rozdział 12 cechuje metodologiczna poprawność badań empirycznych prowadząca do potwierdzenia założonych hipotez badawczych a uzyskane wyniki są prawidłowo zinterpretowane.

Dokładny opis syntez, identyfikacja produktów końcowych i pośrednich oraz szczegóły metodologiczne i aparaturowe zawarte są w części eksperymentalnej, na stronach 129-178. Na podstawie tej części pracy można stwierdzić, że doktorant bardzo dobrze opanował umiejętność raportowania oraz interpretacji wyników badań w celu identyfikacji / potwierdzenia struktury otrzymanych związków. Pewnym mankamentem jest brak informacji dotyczącej formy w jakiej dodawano wodorek sodu i mrówczan sodu, co kontrastuje z bardzo precyzyjnym opisem procedury dodawania katalizatora („dodawano w jednej porcji, jako ciało stałe”) oraz brak opisu czystości stosowanego kwasu mrówkowego.

Strukturę i sposób przedstawienia pracy uważam za prawidłowy. Załączone ilustracje, zarówno w części literaturowej jak i w części eksperymentalnej są logicznym uzupełnieniem tekstu, podpisy są jednoznaczne i klarowne (jednak dziwne wydaje się umieszczanie podpisów nad wykresami zamiast pod wykresami, jak wskazuje pochodzenie słowa „podpis”). Pracę kończy spis odnośników literaturowych zawierający 230 pozycji.

W pracy nie dostrzegłem błędów metodologicznych, natomiast zdarzają się błędy stylistyczne, literówki oraz pewne niezręczne lub nazbyt optymistyczne sformułowania, z których kilka z obowiązku recenzenckiego wymienię.

Kilkukrotnie w tekście użyte jest niezręczne sformułowanie „ekonomia atomowa” będące skrótem myślowym (np. str. 3 wzbogacona dodatkowo epitetem wartościującym „niższa ekonomia atomowa” a na str. 44 zdanie: „Kwas mrówkowy posiada niską masę molową, dzięki czemu procesy redukcji z jego użyciem charakteryzują się wysoką ekonomią atomową”).

Autor nadużywa sformułowania „w przypadku” oraz „skutkuje”, często powtarzając je w niewielkich odstępach, podczas gdy to pierwsze sformułowanie można niemal zawsze bezboleśnie pominąć, a drugie zastąpić takimi czasownikami jak powoduje, wywołuje, sprawia. Fragment „zastosowanie katalizatorów na bazie rutenu” (str. 7 i 8) wywołuje niefortunne skojarzenie stylistyczne z katalizą kontaktową i stosowanymi w niej nośnikami katalizatorów. Na stronie 17 jest dwukrotnie mowa o „hydrido alkoholowanie rutenu” (powinno być „hydrido-”). Przymiotnik „niskocząsteczkowe” jest rusycyzmem, w języku polskim bardziej poprawne jest mówienie o małocząsteczkowych związkach lub o małych cząsteczkach (w kontraście do związków wielko- lub makročąsteczkowych).

Nazwisko Tiszchenko funkcjonuje w polskiej notacji, nie ma potrzeby pisać Tishchenko, ponadto, jak większość nazwisk słowiańskich, podlega w języku polskim deklinacji, zatem śmiało można pisać o reakcji Tiszchenki, a nie, jak to ma miejsce na stronie 5: „reakcje Tishchenko oraz Cannizzaro” (to drugie nazwisko nie deklinuje się, więc chyba tu leży przyczyna niezręczności). Doktorant zamiennie używa określeń heterogeniczny i heterogeny co sprawia wrażenie niezdecydowania. Poprawny termin to kataliza heterogeniczna. Str. 56: niezręczne sformułowanie w zdaniu „Możliwość przebiegu reakcji poprzez produkt eliminacji wody (odpowiedni styren) została wykluczona przez autorów”

chodzi zapewne o wykluczenie możliwości powstawania styrenu jako produktu pośredniego... Str. 68 to jednocześnie błędna pisownia oraz niejasny styl: „...aby w pełni uniknąć niepełnej konwersji...”

Na stronie 75 ciekawie brzmi zdanie: „[Standardowy (pis. oryg.)]procedura zakładała użycie wodoru sodu, jednak biorąc pod uwagę swoją wysoką reaktywność i możliwość zapłonu w kontakcie z wodą, jego zastosowanie wydaje się mało praktyczne”.

Autor wykazuje czasami tendencje do komplikowania wypowiedzi, jak np. na str. 106 zamiast napisać o tym, że odczynniki były za drogie, pisze o odczynnikach “których cena była nieproporcjonalna do ich wartości”. Wymienione powyżej potknięcia dotyczą jednak warstwy językowej i nie są powiązane z merytoryczną wartością pracy.

Dokonując ogólnej oceny rozprawy doktorskiej uważam, że podjęty przez Doktoranta temat jest ważny dla nauki i stanowi istotne jej poszerzenie, sposób rozwiązania stawianych problemów charakteryzuje się nowatorstwem a nagromadzona wiedza będzie praktycznie użyteczna. Doktorant zademonstrował umiejętność twórczego wykorzystania literatury przedmiotu do zaplanowania, zorganizowania i opracowania poprawnych metodologicznie syntez oraz do zbadania mechanizmu procesu. Autor rozprawy potrafi dostrzec i sformułować problemy badawcze oraz poszerzyć kierunek badań na każdym etapie pracy w celu dogłębnego wyjaśnienia ewentualnych niepowodzeń / rozbieżności otrzymanych rezultatów z rezultatami zakładanymi, czego przykładem jest wyjaśnienie reaktywności grupy formylowej w reakcjach przeniesienia wodoru.

Za największe osiągnięcia przedstawionej rozprawy doktorskiej uważam:

- wyjaśnienie mechanizmu przeniesienia wodoru podczas katalitycznej redukcji alkenów z zastosowaniem kwasu mrówkowego jako reduktora,
- określenie szerokiego zakresu stosowalności oraz zbadanie chemoselektywności zaproponowanej przez Doktoranta metody redukcji,
- metodologiczne opracowanie katalitycznej syntezy łączącej metatezę i następującą po niej redukcję / przyłączenie wodoru, co spełnia warunki katalizy tandemowej.

Dodatkową, ale niezwykle istotną miarą merytorycznej wartości pracy jest fakt, że część wyników została opublikowana w trzech doskonałych czasopismach z dziedziny chemii organicznej i chemii multidyscyplinarnej (*Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, *13*, 2684-2688, *Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83*, 2542-2553 oraz *Chemistry - A European Journal* **2016**, *22*, 9440-9495).

Całość spełnia wymagania stawiane tekstom raportów naukowych jak i dysertacjom stanowiącym podstawę przyznawania stopni naukowych. Rozprawa spełnia wymagania określone w art. 13 ustawy z dn. 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65/2003 poz. 595 z późniejszymi zmianami), dlatego wnioskuję o dopuszczenie Pana magistra inżyniera Grzegorza Zielińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, biorąc pod uwagę zakres badań i ważkość podejmowanych zagadnień, popartą dobrym dorobkiem publikacyjnym, stawiam wniosek o wyróżnienie tej rozprawy.

