

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. inż. Grzegorza K. Zielińskiego

„Kwas mrówkowy jako źródło wodoru w sekwencji reakcji metatezy olefin i przeniesienia wodoru”

Mgr inż. Grzegorz Zieliński wykonał pracę doktorską w zespole prof. Karola Greli, zajmującym się m.in. syntezą kompleksów metali przejściowych, które stosuje w szeroko pojętej syntezie organicznej, zwłaszcza jako katalizatory metatezy alkenów.

Wydaje się, że impulsem do rozpoczęcia prac nad sekwencją reakcji metatezy alkenów i przeniesienia wodoru była publikacja zespołu Greli (*Chem. Comm.*, **49**, 674 (2013)), w której m.in. opisano acetofenonu do 1-fenylotanolu, prowadzoną w obecności katalitycznych ilości nitronianowego kompleksu rutenu (oznaczonego w pracy jako **Ru-3**, a otrzymanego po raz pierwszy w pracy doktorskiej C. Samojłowicza w 2012 r.) i wodorku sodu, w alkoholu izopropylowym użytym w znacznym nadmiarze. „Wydaje się”, gdyż doktorant cytuje wprawdzie tę pracę (ods. 193), ale przy innej okazji. Z tekstu Zielińskiego można wnosić, że Samojłowicz zaobserwował również, iż **Ru-3** jest katalizatorem sekwencji reakcji metatezy/przeniesienia wodoru (TH) z użyciem **kwasy mrówkowego** jako donora wodoru. Ta obserwacja była punktem wyjścia do badań prowadzonych w ramach recenzowanej rozprawy. Autor postawił sobie za cel zbadanie zakresu i ograniczeń reakcji przeniesienia wodoru katalizowanej przez kompleksy rutenu z zastosowaniem kwasu mrówkowego jako donora wodoru, a także zbadanie możliwości prowadzenia tandemowej reakcji metatezy alkenów i przeniesienia wodoru. To podejście, w świetle przedstawionych wstępnych danych, otwierałoby możliwości szerokich zastosowań w syntezie organicznej – wybór tematu uważam więc za całkowicie uzasadniony.

redukcję

Doktorant rozpoczął swoje badania (opisane w rozdziale „Wyniki własne”, liczącym 54 str.) od zoptymalizowania warunków reakcji przeniesienia wodoru, stosując jako model ulubiony w zespole prof. Greli cyklopent-3-eno-1,1-dikarboksylan dietylu **3** i kwas mrówkowy jako donor wodoru. Zbadał jak wpływają na przebieg reakcji różne stosowane jako katalizatory metatezy alkenów dostępne alkilidnowe kompleksy rutenu, rodzaj zasady, czas reakcji, ilość kwasu mrówkowego, rodzaj rozpuszczalnika, temperatura itp. M.in. stwierdził, że obecność zasady, choć istotnie przyspiesza reakcję TH, nie jest niezbędna. W niektórych przypadkach obserwował powstawanie obok produktu redukcji – cyklopentano-1,1-dikarboksylanu dietylu **4** – produktu izomeryzacji wiązania podwójnego w **3** – cyklopent-2-eno-1,1-dikarboksylanu dietylu **5**. W dalszej części rozprawy przedyskutował możliwe przyczyny powstawania tego produktu. Następnie zbadał reakcję TH z udziałem wielu innych cykloalkenów, zaobserwował interesującą zależność szybkości reakcji TH od wielkości pierścienia – w optymalnych warunkach redukcji ulegały cykloalkeny pięcio- i siedmioczłonowe, a nie sześcioczłonowe. Autor stwierdza (str. 88), że „wyjaśnienie tego zjawiska nie jest trywialne”, podjął jednak próby jego wyjaśnienia, stosując starannie przemyślane eksperymenty. Na wielu przykładach wykazał, że badany przez niego proces umożliwia często chemoselektywną redukcję nienasyconych

ketonów, nitrozwiazków, sulfonów i sulfotlenków – łańcuchowych i cyklicznych. Zbadał też możliwość syntezy nasyconych związków heterocyklicznych, zawierających atomy azotu, tlenu, siarki czy krzemu.

Za najważniejsze osiągnięcie doktoranta uważam wykazanie możliwości zachodzenia tandemowych reakcji metatezy alkenów (z zamknięciem pierścienia) i przeniesienia wodoru („tandem RCM/TH”), co było logiczną konsekwencją tego, że alkilideneowe katalizatory rutenowe promują proces metatezy i przeniesienia wodoru. Autor wykorzystał ten fakt do opracowania wysokowydajnej metody syntezy pierścieni pięcio- i siedmioczłonowych odpowiednio z 1,6- i 1,8-dienów. Połączenie krzyżowej metatezy z procesem przeniesienia wodoru („tandem CM/TH”) również zakończyło się sukcesem, aczkolwiek w tym przypadku wydajności oczekiwanych produktów były nieco niższe w porównaniu z uzyskiwanymi w procesie RCM/TH.

W ostatniej części rozprawy mgr Zieliński zajął się mechanistycznymi badaniami reakcji TH z udziałem alkenów i kwasu mrówkowego jako donora wodoru. Przedstawiony mechanizm, oparty na starannie przemyślanych eksperymentach, m. in. z użyciem deuterowanego kwasu mrówkowego, jest jak sam autor ostrożnie stwierdza propozycją, w mojej opinii przekonującą.

To krótkie streszczenie wyników rozprawy nie oddaje ogromu pracy eksperymentalnej wykonanej przez doktoranta. Doświadczenia poparte są starannie i wnikliwie przeprowadzoną dyskusją. Nie mam istotnych merytorycznych uwag do tej części.

Uwagi szczegółowe do „Wyników własnych”.

Str. 70 – brakuje odsyłacza do wyników Samojłowicza, jeżeli były nieopublikowane to należało zaznaczyć, ale na następnej stronie jest mowa o „wspomnianej publikacji”.

Str. 73 – czy „modelowego cykloalkenu **3**” nie można otrzymać z estru malonowego i *cis*-1,4-dichlorobut-2-enu? Wiem, że zadaję to pytanie po raz kolejny.

Str. 75 – „Warto podkreślić, że **Ru-4** okazał się równie aktywnym katalizatorem reakcji TH, co nowo zsyntetyzowany **Ru-3**”. Jednak nigdzie nie podano wydajności procesu z udziałem **Ru-3**.

Str. 76, wykres 2 – użytą zasadą był z pewnością *t*-AmOK (Na), a nie *t*-AmOH.

Str. 81, wykres 7 – w jakim rozpuszczalniku badano wpływ temperatury na reakcję przeniesienia wodoru?

Str. 85, schemat 85 – wydaje się, że doktorant niezbyt szczęśliwie zaplanował syntezę związków **11** (jest niewolnikiem reakcji metatezy?) – osiem etapów, dwa ostatnie zachodziły z wydajnościami odpowiednio 56% i 34% (RCM). Sądzę, że lepszy wynik można by osiągnąć wychodząc z dostępnego 4-hydroksymetylocykloheksenu i estru malonowego (cztery etapy).

Str. 95 – „z udziałem obu dienów **45b** i **46b**” – powinno być **45a** i **46a**.

Str. 96, 97, 105, 124 – wolę „łańcuchowe alkeny”, nie „liniowe olefiny”.

Str. 97 – „substraty startowe” – klasyczny błąd.



Str. 101, tabela 15 i opis, pkt. 5 – wydajność 0%, konwersja 87% (lub 93%) – co się wydarzyło? Brak komentarza.

Str. 102-104 (rozdział 10.2 – Synteza bencyklanu i pentoksyweryny) – jestem przekonany, że można efektywnie „zastosować opracowane warunki reakcji tandemowej w syntezie związków biologicznie aktywnych”. Uważam jednak, że oba tytułowe związki jako modele ilustrujące powyższą tezę zostały wybrane zdecydowanie nieszczęśliwie. Literaturowe (ods. 164 i 165) syntezy są znacznie prostsze od proponowanych przez doktoranta. Związek **60c** można przecież uzyskać w reakcji Grignarda cykloheptanonu z chlorkiem benzylomagnezowym, a **63c** drogą hydrolizy produktu reakcji feniloacetonitrylu z 1,4-dibromobutanem, realizowanej w warunkach katalizy międzyczęsteczkowej.

Str. 112 – „[...] niewidoczne nieuzbrojonym okiem nanocząstki rutenu biorą udział w cyklu katalitycznym” – przydałby się komentarz.

Str. 113, wykres 10 – czas [%]

Str. 124 – „reakcje TH neutralnych oraz aktywowanych olefin”. Wolałbym odpowiednio „nukleofilowych” i „elektrofilowych” (podobnie str. 2).

W „Części literaturowej” (67 str.) ściśle związanej z tematyką realizowanych badań własnych autor przedstawił podstawowe informacje nt. reakcji przeniesienia wodoru, sporo miejsca poświęcając na omówienie mechanizmów reakcji TH z udziałem związków karbonylowych. Omawiając te zagadnienia uwzględnił również – zachowując właściwe proporcje „objętościowe” – aspekt historyczny, co uważam za chwalebne, a co nieczęsto ma miejsce w przypadku tekstów młodych autorów.

W rozdziale 2 pod nieco mylącym tytułem „Pionierskie prace nad reakcją TH” doktorant omówił głównie międzyczęsteczkowe reakcje odwodornienia/uwodornienia, przedstawił „podział reakcji przeniesienia wodoru pod względem zastosowanego katalizatora” i dość szczegółowo omówił zastosowanie kompleksów rutenu jako katalizatorów reakcji TH. Uwypuklił zalety kwasu mrówkowego jako donora wodoru w porównaniu z takimi donorami jak alkohole, węglowodory czy niektóre związki heterocykliczne.

Podoba mi się rozdział 4 „Kataliza tandemowa” (str. 58 i następne). Doktorant słusznie stwierdza, że „czasami autorzy używają zamiennie określeń *tandem*, *domino* oraz *one-pot*, opisując te same przekształcenia. Pomimo, że ta niekonsekwencja i brak precyzji są niezamierzone, to wprowadzają czytelnika w błąd i mogą skutkować wyciągnięciem niewłaściwych wniosków”. Autor dokonał podziału procesów *one-pot*, w oparciu o przykłady literaturowe uwypuklił różnice występujące między nimi. Omówił wzięty z literatury (ods. 148) algorytm pozwalający przypisać dany proces do odpowiedniej grupy procesów *one-pot*.

Materiał przedstawiony w części literaturowej dobrze zilustrowany, świadczy o bardzo dobrym rozeznaniu tematyki przez doktoranta, został opracowany kompetentnie i właściwie przedstawia aktualny stan wiedzy.

Uwagi szczegółowe do „Części literaturowej”.

Str. 4 – „W przypadku alkoholi drugorzędowych, dwa podstawniki alkilowe związane z węglem  $\alpha$  alkoholu dostarczają większej ilości elektronów” – sformułowanie bardzo niezręczne.

Str. 5 – „Wspomniane związki karbonylowe w obecności zasady mogą prowadzić do powstawania produktów reakcji aldolowej”. Pomijając niezręczność stylistyczną, skąd pochodzi zasada?

Str. 21 – nie wydaje mi się, że prawdziwe jest stwierdzenie autora: „reakcja przeniesienia wodoru z udziałem olefin jest skromnie opisana w literaturze”, chociaż oczywiście nie dysponuję ilościowymi danymi.

Str. 26 (i w innych miejscach) – Ponndorf, a nie Panndorf.

Str. 26, tabela 2 – „reakcja była prowadzona w temperaturze pokojowej przez 5 dni”. A w pozostałych pięciu przypadkach?

Str. 29, tabela 3 – „<sup>b</sup>” w wierszu 7 nie objaśnione.

Str. 30 (także 44) – metale ziem alkalicznych to tzw. wapniowce (Be, ..., Ra), autor ma na myśli metale alkaliczne (Li itd.)

Str. 36 – „azadimrówczan potasu”, na pewno nie aza, jeśli już w ten sposób to azo (sól dipotasowa kwasu azodikarboksylowego?).

Część doświadczalna napisana jest w sposób umożliwiający odtworzenie przeprowadzonych eksperymentów, identyfikacja produktów nie budzi zastrzeżeń. Autor stosuje wymiennie dwa warianty nazwiska: Schlenk i Schlenck. Nader często występuje sformułowanie „produkt został oczyszczony [...] otrzymując”. Wielokrotnie otrzymując krystaliczne związki opisane w literaturze doktorant stwierdza „dane analityczne zgodne z literaturowymi”. Oprócz podanych widm NMR należy podać literaturową i oznaczoną temperaturę topnienia.

Str. 130 – synteza estru metylowego kwasu 2-allilo-2-fenylopent-4-enowego – jakiej zasady użyto?

Str. 135, 137 – nazwy związków **72d**, **72e** i **73d** niepoprawne (... hydroksymetylo ..., a nie ... hydroksymetyleno ...).

Str. 140 – synteza **73i** – substratem był alkohol 4-acetylobenzylowy, a nie benzoesowy.

Str. 141, 143 – „zgaszono nadmiar”, „zgaszono reakcję” – żargon.

Str. 144 – synteza **42a**. W ods. 160 nie znalazłem tej procedury. Na str. 92 „Wyniki własne” autor stwierdza, że 1-allilo-2-alliloksynaftalen otrzymał w reakcji 1-allilo-2-naftolu z bromkiem allilu, prowadzonej wobec NaH w DMF, zaś na str. 144 (część doświadczalna) jako układ zasada/rozpuszczalnik stosuje mieszaninę Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> w DMF. Wszystko to jest oczywiście możliwe, ale brak konsekwencji w opisie jest wyraźny. I dlaczego stosowano dwie zasady?

Str. 145, pkt 16.4 „Synteza karbocyklicznych cyklicznych olefin” – masło maślane.

Str. 151, synteza **18** – otrzymano 0.2 g, a nie 0.20 mg.

Str. 152 – związek **21** to kwas cyklopentanokarboksylowy, a nie cyklopentylokarboksylowy.

Str. 157, pierwsza procedura od góry – otrzymano **37b**, a nie **34b**.

Str. 159 – brak temperatury wrzenia związku **11c**.



Na podkreślenie zasługuje bardzo staranna graficzna edycja pracy (dobór kolorów, jednoznaczne i czytelne schematy), czemu niestety nie towarzyszy staranna korekta – występuje znaczna ilość literówek i niekiedy niezręczności stylistycznych. Podoba mi się natomiast „artystyczne przedstawienie idei katalizy tandemowej” (str. 63) i rysunek „tandemowa reakcja metatezy alkenów/przeniesienia wodoru” (str. 99).

Wyniki badań przedstawionych w rozprawie doktorskiej zostały opublikowane w trzech publikacjach w czasopismach „z górnej półki” (*Org. Biomol. Chem.*, *Chem. Eur. J.*, *J. Org. Chem.*). Zostały też przedstawione na ośmiu konferencjach krajowych i zagranicznych. Brakuje odnośników do odpowiednich materiałów konferencyjnych, które przynajmniej w kilku przypadkach zostały opublikowane. Mgr Zieliński jest też współautorem (a nie autorem) rozdziału w monografii pod redakcją Greli „Olefin Metathesis: Theory and Practice”, opublikowanej w 2014 r. w wydawnictwie John Wiley & Sons.

Rozprawa doktorska pana mgr. Grzegorza K. Zielińskiego spełnia wymagania Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym. Wnoszę więc do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN o dopuszczenie jej autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

