



Białystok, 30.07.2018 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Adriana Sytniczuka

„Zastosowanie pochodnych estrowych kwasu oleinowego i 9-dekenowego w wybranych reakcjach metatezy”

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska magistra Adriana Sytniczuka wykonana została w Laboratorium Syntezy Metaloorganicznej, wchodzącego w skład Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych Uniwersytetu Warszawskiego, pod kierunkiem prof. dr hab. Karola Greli. Rozprawa ma formę tradycyjną – maszynopisu liczącego 150 ponumerowanych stron. Przegląd literatury dotyczącej tematyki pracy liczy 53 strony, omówienie wyników badań własnych 51 stron, a część eksperymentalna 27 stron. W pracy zacytowano 206 pozycji literaturowych, do których odnośniki znajdują się u dołu odpowiednich stron. Taki ich układ jest dość kontrowersyjny, gdyż odnalezienie odnośnika w przypadkach wielokrotnego cytowania tej samej pozycji, jest utrudnione.

Metateza olefin, pozostawała przez całe dziesięciolecia egzotyczną reakcją znaną tylko chemikom przemysłu petrochemicznego. Było to zapewne spowodowane koniecznością stosowania drastycznych warunków reakcji, brakiem wiedzy o jej mechanizmie i roli katalizatorów. Dopiero wyjaśnienie mechanizmu metatezy i wprowadzenie do użycia trwałych, wysoce efektywnych katalizatorów o zdefiniowanej strukturze pozwoliło na szerokie wykorzystanie tej reakcji w syntezie organicznej. Doktorant przedstawił w części literaturowej pracy historię odkrycia tej użytecznej reakcji i poszukiwań coraz sprawniejszych katalizatorów, którymi okazały się kompleksy karbenowe metali przejściowych. Najkorzystniejsze z aplikacyjnego punktu widzenia okazały się kompleksy rutenowe wprowadzone przez Grubbsa. Kolejne modyfikacje tych katalizatorów, polegające na zastąpieniu liganda fosfinowego przez ligand NHC, wprowadzeniu podstawnika chelatującego w ligandzie karbenowym, czy też zastosowanie w nim podstawników zmniejszających gęstość elektronową, doprowadziło do otrzymania całej gamy katalizatorów o pożądanych właściwościach i specyficznym profilu aplikacyjnym. W badaniach tych uczestniczyło wielu wybitnych chemików, a wśród nich promotor doktoranta prof. Greli. W przeglądzie literatury zostały przedstawione różne rodzaje metatezy olefin, m.in. metateza z zamknięciem pierścienia (RCM), której doktorant poświęcił najwięcej uwagi. Zostały omówione czynniki wpływające na położenie równowagi reakcji, takie jak stężenie substratów, rozpuszczalnik, temperatura, czas prowadzenia reakcji i dobór katalizatora.

Drugim tematem przedstawionym w przeglądzie literatury jest praktyczne wykorzystanie nienasyconych kwasów tłuszczowych i ich pochodnych otrzymywanych z biomasy. Doktorant skoncentrował się na omówieniu naturalnych i syntetycznych związków o zapachu piżma. Związki te to najczęściej makrocykliczne ketony i laktony, niekiedy zawierające w makrocyklicznym pierścieniu wiązanie podwójne. Mogą być one otrzymywane różnymi sposobami, jednym z nich, prawdopodobnie najkorzystniejszym, jest reakcja metatezy RCM. Pierwszym badaczem, który w 1980 roku opisał wykorzystanie tej reakcji do syntezy pochodnej makrocyklicznego laktonu, egzaltolidu, był mój kolega Didier (nie Dider jak pisze doktorant) Villemin. Jednak w tych odległych czasach zachodziła konieczność stosowania dużych ilości złożonych układów katalitycznych (WCl_6/Me_4Sn). W dobie łatwej dostępności rozmaitych dobrze zdefiniowanych katalizatorów metatezy sprawa metatycznej makrocyklizacji jest znacznie ułatwiona.

Przegląd literatury jest adekwatny do badań własnych doktoranta i stanowi doskonale wprowadzenie do lektury tego rozdziału. Należy jednak zwrócić uwagę na liczne niedociągnięcia językowe, głównie natury stylistycznej, stosowanie żargonu (np. „osiąganie tonów na poziomie 400000” – oczywiście chodzi o turnover number, czyli TON; „RCM dla **84**”, chociaż związek ten nie jest substratem, ale produktem RCM; „przy loadingu” – lepiej byłoby już „loadingu”), czasem też błędy merytoryczne, takie jak „dwukrotne zwiększenie temperatury z 60 do 110 °C” czy przegrupowanie Eschenmosera α,β -nienasyconego ketonu (pominięty został etap utleniania kwasem peroksyoctowym).

Zasadniczym celem badań własnych doktoranta było opracowanie wydajnej metody wykorzystania pochodnych kwasu oleinowego i powstałego w wyniku jego etenolizy kwasu 9-dekenowego w syntezie makrocyklicznych laktonów o zapachu piżma. Ponieważ kluczowym etapem w tej syntezie miała być reakcja RCM, należało przeprowadzić badania wstępne reaktywności wiązania podwójnego w oleinianie metylu w reakcjach metatezy. W tym celu doktorant zbadał reakcję z 2-metylo-2-butenem (nazwanej reakcją butenolizy), prowadzącej do produktów z trójpodstawionym wiązaniem podwójnym (pochodne prenyłowe), którym towarzyszyły produkty uboczne z dwupodstawionym wiązaniem podwójnym oraz produkty ich homodimeryzacji. W tym momencie pojawia się pytanie, czy nie byłoby lepiej zbadać prawdziwą reakcję butenolizy, czyli metatezę krzyżową z 2-butenem? Z powodu symetrycznej budowy tej olefiny liczba możliwych produktów reakcji zostałaby ograniczona. Doktorant przeprowadził optymalizację wybranej przez siebie reakcji z zastosowaniem katalizatora Hoveydy-Grubbsa. Zbadany został wpływ na jej przebieg temperatury reakcji, rozpuszczalnika, nadmiaru olefiny w stosunku do oleinianu metylu, a także chinonu jako dodatku do reakcji. Optymalne warunki (toluen, 40-80 °C, 1 %mol katalizatora, 5 godz.) dla wybranego katalizatora okazały się mniej korzystne dla innych katalizatorów i zachodziła wówczas konieczność zmiany warunków (obniżenie temperatury przy jednoczesnym wydłużeniu czasu reakcji). Uzyskane wyniki doktorant przedstawił w Tabeli 1, ale zastosowane w niej skróty są mylące - „know” kojarzy mi się bardziej z wiedzą niż konwersją, zaś „UM” z Urzędem Miejskim, a nie z ułamkiem molowym. Dokładnie został zbadany wpływ katalizatora na przebieg reakcji. Doktorant miał ułatwione zadanie, gdyż dysponował szeroką gamą

rutenowych katalizatorów otrzymanych wcześniej przez kolegów z laboratorium. Choć nie udało mu się jednoznacznie określić zależności między strukturą kompleksów a ich skutecznością w badanej reakcji, to jednak można było zauważyć pewne trendy. Przeprowadzone badania jednoznacznie wykazały wyższość katalizatorów drugiej generacji w metatezie krzyżowej. W przypadku katalizatorów pierwszej generacji była znacznie niższa konwersja, a dystrybucja produktów niekorzystna, z powodu znacznego udziału niepożądanych produktów homodimeryzacji. Z kolei katalizatory trzeciej generacji okazały się zupełnie nieaktywne w badanym procesie. Szczególnie korzystnie w przeprowadzonych testach wypadły katalizatory Hoveydy-Grubbsa, które wykazywały lepszą selektywność (większa wydajność produktów prenylowych) od katalizatorów typu Grubbsa i indenylidenowego. W przypadku najaktywniejszych katalizatorów, zwłaszcza nitrowej pochodnej katalizatora Hoveydy-Grubbsa drugiej generacji, możliwe było zmniejszenie załadowania katalizatora do 1000 ppm. O ile trudno mieć zastrzeżenia do strony merytorycznej badań, to ogólne wrażenie psują błędy językowe, takie jak „temperatura wżenia”, „selektywność reakcji stoi na poziomie”, „selektywność reakcji rośnie z lewej na prawą stronę”, „modyfikacje ligandu NHC”, i edytorskie – wykres 15 przed 14, następny wykres nie ma numeru i podpisu.

Zasadniczym celem przeprowadzonych badań była makrocyklizacja estrów kwasu oleinowego z długołańcuchowymi nienasyconymi alkoholami w oparciu o strategię RCM. Alkohole użyte do estryfikacji kwasu oleinowego należały do jednej z trzech grup: 6- do 10-węglowe alkohole z terminalnym wiązaniem podwójnym, długołańcuchowe alkohole z dwupodstawionym wiązaniem podwójnym w środku cząsteczki o konfiguracji Z, alkohole diterpenoidowe z grupą prenylową (trójpodstawione wiązanie podwójne). Stosowana przez doktoranta metoda estryfikacji (chlorek oksalilu, DMF w chlorku metylenu) okazała się, jak pisze sam autor, „skuteczna i elegancka”. Warunki reakcji RCM nie różniły się zasadniczo od tych stosowanych we wcześniej badanej metatezie krzyżowej oleinianu metylu. Jediną różnicą był dodatek tetrafluoro-1,4-benzochinonu w celu uniknięcia izomeryzacji wiązań podwójnych. W wyniku przeprowadzonych reakcji RCM powstawały makrocykliczne laktony o 15-19 atomach węgla. Lepsze wydajności produktu uzyskiwano, zgodnie z „teorią doktoranta” w przypadku estrów alkoholi z niepodstawionym terminalnym wiązaniem podwójnym. Estry pozostałych alkoholi ulegały makrocyklizacji z niższą wydajnością. Jednak zamiana oleinianu na ester kwasu 9-dekenowego pozwoliła otrzymać produkty cykliczne z wysokimi wydajnościami również w przypadku estrów prenylowych alkoholi.

Bardzo interesujący jest fragment pracy poświęcony makrocyklizacji połączonej z izomeryzacją. Niestety jest on napisany dość niechlujnie i w konsekwencji czytelnik nie uzyskuje istotnych informacji. Wiadomo, że katalizatory metatezy, zwłaszcza drugiej generacji, często prowadzą do izomeryzacji wiązań podwójnych. Jednak doktorant zdecydował się na zastosowanie niekarbenowego kompleksu rutenu [Ru]-**39** jako katalizatora, gdyż izomeryzuje on tylko terminalne wiązania podwójne. Zgodnie ze schematem 70 (w pracy jest błędne odniesienie do schematu 71) izomeryzacja prowadzona była w deuterowanym acetonie. Można więc przypuszczać, że chodzi o reakcję w próbówce NMR, a nie o reakcję preparatywną. W części

eksperymentalnej pracy brak jest wzmianki na temat warunków prowadzenia izomeryzacji i skali reakcji. Znacznie więcej informacji na ten temat uzyskałem dzięki zapoznaniu się z anonsonowaną w pracy publikacją w *Chem. Eur. J.* Strona edytorska pracy też pozostawia sporo do życzenia – jaki ma wzór związek 262 wspomniany w tekście, którego brakuje na schemacie? Rysunek 20 zaczerpnięty z pracy będącej aktualnie w druku (z napisami po angielsku) nie ma komentarza w tekście.

W celu uzyskania dobrej wydajności makrocyklizacji często stosuje się metodę wysokich rozcieńczeń. Jednak metoda ta jest bardzo kosztowna, a ponadto stosowanie dużych ilości chlorku metylenu czy toluenu może być szkodliwe dla środowiska. Doktorant spróbował przeprowadzić modelową makrocyklizację oleinianu Z-6-nonen-1-ylu w mało toksycznym rozpuszczalniku, jaki jest octan etylu, przy różnych stężeniach substratu. Okazało się, że reakcja w octanie etylu zachodzi zadowalająco, ale zwiększanie stężenia szybko prowadzi do spadku wydajności. Jest to spowodowane, jak wykazał doktorant, niekorzystnym położeniem równowagi substrat-produkty (ale zapis tej równowagi na Schemacie 79 jest niezbyt prawidłowy).

Procesowi makrocyklizacji z wykorzystaniem RCM towarzyszy proces oligomeryzacji (ADMET). Jednak oligomery można przekształcić w produkty makrocykliczne w procesie zwanym „backbiting”. Zainspirowało to doktoranta do podjęcia prób makrocyklizacji z jednoczesnym usuwaniem lotnych produktów reakcji (węglowodory i produkty makrocykliczne) ze środowiska reakcji. Było to możliwe przy zastosowaniu wysokowrzących węglowodorów jako rozcieńczalników, katalizatora metatezy odpornego na podwyższone temperatury (110-120 °C), odpowiedniego doboru substratu, aby jego temperatura wrzenia znacząco się różniła od makrocyklicznego produktu, co umożliwiłoby ciągłe jego usuwanie pod zmniejszonym ciśnieniem (10^{-6} – 10^{-3} mbar). W tych warunkach reakcje RCM można było prowadzić w bardzo dużych stężeniach (do 33,3% wagowych) i na stosunkowo dużą skalę. Najbardziej spektakularny rezultat uzyskano dla makrocyklizacji trzech gramów oleinianu Z-6-nonen-1-ylu przy zastosowaniu rozcieńczalnika PAO i odpornego na temperaturę (110-120 °C) katalizatora tlenylowego ([Ru]-42). Stosunkowo czysty produkt makrocykliczny powstał z wydajnością 68% (otrzymano ponad gram 16-członowego laktonu). Należy również wspomnieć o zakończonych sukcesem syntezach 17-członowego ketonu (cywetonu), 16-członowego eteru i 13-członowego *Yuzu* laktonu. Ta część pracy jest bez wątpienia najbardziej wartościowa, gdyż stanowi nowe podejście do syntezy związków makrocyklicznych i przybliżyła możliwość praktycznego wykorzystania reakcji RCM w syntezie ważnych dla przemysłu perfumeryjnego produktów. Stosowany przez doktoranta język jest bardzo obrazowy, co ułatwia czytanie pracy, choć czasem użyte sformułowania są zaskakujące (np. „słuszny manewr” czy „ukoronowanie pracy”). Muszę jednak zwrócić uwagę na dalsze mankamenty natury edytorskiej (brak odnośników do wspomnianej w pracy publikacji autorstwa Fogg i procedury Tanabe; brak komentarzy w tekście do wykresów 16 i 17).

Reasumując stwierdzam, że doktorant wykazał się dobrą znajomością nowoczesnej chemii organicznej. Praca została świetnie zaprojektowana, a uzyskane wyniki mają nie tylko wartość poznawczą, ale także duże

znaczenie praktyczne. Doktorant jest współautorem trzech publikacji w znakomitych czasopismach i dwóch zgłoszeń patentowych. Uzyskane wyniki prezentował na trzech konferencjach naukowych.

Jestem przekonany, że oceniana praca spełnia z nadmiarem ustawowe wymagania stawiane pracom doktorskim. W związku z tym wnioskuję do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego o przyjęcie rozprawy doktorskiej magistra Adriana Sytniczuka i dopuszczenie jej do publicznej obrony.

Maciek Morzycki