

Poznań, dnia 12 października 2018 roku

Recenzja pracy doktorskiej mgr Ewy Jabłonki-Gronowskiej pt. "Badanie wpływu struktury substratów na przebieg i selektywność reakcji metatezy alkenów i alkinów"

Pomimo dynamicznego i spektakularnego rozwoju katalizy małymi cząsteczkami organicznymi (tzw. "organokatalizy") zastosowanie kompleksów metali pozostaje wciąż najdogodniejszą i najbardziej uniwersalną metodą katalitycznego tworzenia nowych wiązań węgiel-węgiel lub węgiel-heteroatom. Wśród reakcji katalizowanych kompleksami metali metateza alkenów zajmuje miejsce szczególne. Opracowanie przez Grubbsa i innych, stabilnych kompleksów rutenu, pozwoliło na prowadzenie reakcji metatezy w różnych wariantach a przede wszystkim na syntezę, w łagodnych warunkach, całego spektrum produktów - od niskocząsteczkowych węglowodorów po funkcjonalizowane makrocykle. W efekcie, za prace nad metatezą Y. Chauvin, R. R. Schrock oraz R. H. Grubbs zostali uhonorowani Nagrodą Nobla w 2005 r.

W przeciwieństwie do metatezy alkenów, metateza alkinów jest znacznie rzadziej stosowana jako syntetyczna metoda z wyboru. Związane jest to ze znacznie większymi wymaganiami układów katalitycznych względem substratów i stosunkowo niewielką tolerancją grup funkcyjnych. Z drugiej strony potencjał syntetyczny tej metody, zwłaszcza w kontekście tworzenia układów makrocyclicznych, w reakcjach kontrolowanych termodynamicznie, jest nie do przecenienia.

Praca mgr Ewy Jabłonki-Gronowskiej pt. "Badanie wpływu struktury substratów na przebieg i selektywność reakcji metatezy alkenów i alkinów" została przedłożona Radzie Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego celem uzyskania stopnia naukowego doktora nauk chemicznych. Promotorem pracy jest prof. dr hab. inż. Karol Grela.

Praca mgr Ewy Jabłonki-Gronowskiej jest klasyczną dysertacją, coraz rzadziej niestety spotykaną, podzieloną zgodnie z regułami sztuki na wstęp wraz z celem pracy, przegląd literatury, omówienie wyników badań własnych, podsumowanie, część eksperymentalną i wykaz cytowanej literatury. Z recenzenckiego obowiązku dodam, że praca liczy 213 stron (wraz ze spisem treści, wykazem skrótów, bibliografią, etc.).

Dr hab. Marcin Kwit, prof. UAM
ul. Umultowska 89B, 61-614 Poznań
tel. +48 61 829 16-89
Marcin.Kwit@amu.edu.pl

www.stereochemia.amu.edu.pl

Cel, który postawiła sobie Autorka można najogólniej określić, jako zastosowanie reakcji metatetycznego zamknięcia pierścienia z następczym stereoselektywnym uwodornieniem do syntezy związku acyklicznego. Jest to sprzeczność pozorna, gdyż na etapie reakcji metatezy rzeczywiście tworzony jest pierścień. Natomiast po etapie metatezy fragment odpowiedzialny za odpowiednią preorganizację substratu jest odłączany. Pomysł na otrzymywanie związków acyklicznych na drodze cyklizacji i następczego usunięcia łącznika jest interesujący, ponieważ zawiera zalety metatezy krzyżowej i cyklizacji preorganizowanych substratów a tym samym zmienia typ reakcji: z międzycząsteczkowej na wewnątrzcząsteczkową. Daje to szanse na uniknięcie homodimeryzacji substratów, co stanowi główny problem metatezy krzyżowej.

Produktem, który stanowił cel syntez była pochodna stilbenu - kombretastatyna A4, związek pochodzenia naturalnego, o działaniu przeciwnowotworowym, naturalnie występujący w drzewie *Combretum caffrum*. W tym miejscu muszę stwierdzić, że tytuł dysertacji ze względu na dużą ogólność jest niezbyt fortunny i *de facto* wykracza poza obszary eksplorowane przez Doktorantkę. Po lekturze pracy mogę stwierdzić, że jej głównym celem (i osiągnięciem) było wykorzystanie strategii TST-RCM w metatezie, głównie alkinów, konkretnie w celu otrzymania wybranych pochodnych stilbenów i tytuł powinien odzwierciedlać treść pracy.

Autorka na wstępie formułuje szereg celów szczegółowych, w których oprócz elementów syntezy pojawiają się, na końcu zestawienia, badania teoretyczne, mające potwierdzić słuszność wybranej strategii. Oczekiwałbym, że tego typu badania *in silico*, prowadzone na układach modelowych, będą pierwszym etapem racjonalnego planowania syntezy i wskażą, który z prekursorów daje największą szansę na otrzymanie związku cyklicznego i w którą stronę powinny iść modyfikacje. Oczywiście można prace eksperymentalne realizować bazując na przesłankach literaturowych lub metodą prób i błędów. To ostatnie niekoniecznie musi być najlepszym i ekonomicznie najbardziej uzasadnionym rozwiązaniem.

Rozdział zatytułowany „Przegląd literatury” zawiera na ponad 40 stronach wprowadzenie do tematyki rozprawy. Ze względu na długą i złożoną historię tej gałęzi chemii z uznaniem wyrażam się o udanym skrócie. Autorce udało się uniknąć zbędnego powielania informacji zawartych w innych opracowaniach dotyczących reakcji metatezy, więcej uwagi poświęcając na strategię i selektywność samej reakcji. Co ciekawe, wśród cytowanej literatury nie zauważyłem monografii poświęconej metatezie autorstwa Promotora.

W tym rozdziale opisane są też metody otrzymywania alkinów. Autorka zawęziła dyskusję do reakcji, w których substratami są odpowiednie aldehydy – w domyśle takie substraty będą wykorzystywane w części eksperymentalnej.

To, czego wyraźnie brakuje w części literaturowej to uzasadnienie podjęcia badań nad syntezą tej a nie innej pochodnej stilbenowej a przede wszystkim brak opisu i komentarza do znanych syntez i właściwości kombretastatyn. Jest to tym bardziej zaskakujące, że przynajmniej w dwóch opisanych przypadkach jeden z etapów ciągu syntetycznego

stanowiła reakcja metatezy (np.: praca Hoveydy z 2013 roku i praca Watsona i Gilmoura z 2018 roku). Generalnie opisane w literaturze metody stereoselektywnego otrzymywania kombretastatyn umożliwiają otrzymywanie produktów z wysokimi wydajnościami stąd porównanie z metodą zaproponowaną przez Autorkę wydaje się kluczowe. Brakuje też krótkiego wprowadzenia do zastosowanych metod obliczeniowych a zwłaszcza do obliczeń termochemicznych stosowanych przez Autorkę w drugiej części pracy. Odesłanie Czytelnika do dokumentacji technicznej używanego oprogramowania nie jest tu najlepszym rozwiązaniem.

Część poświęcona badaniom własnym rozpoczyna się krótkim opisem zastosowanej metodyki. Początkowe badania nad metatezą krzyżową alkinów doprowadziły wprawdzie do alkinowego prekursora kombretastatyny, ale ze względu na trudności z izolacją produktu ta droga została zarzucona. W zamian, po przeprowadzeniu analizy retrosyntetycznej, Autorka zaproponowała kilka różnych dróg syntezy prekursorów kombretastatyny, na drodze reakcji TST-RCM alkinów i następczego Z-selektywnego uwodornienia na katalizatorze Lindlara.

W dalszej części opisu badań własnych, Autorka wiele uwagi poświęca syntezie alkinów i optymalizacji struktury łącznika, tak by zapewniał odpowiednio wysoki poziom preorganizacji substratu przed etapem makrocyclizacji. Jako, że etap usuwania łącznika miał w zamyśle przebiegać w łagodnych warunkach Autorka zdecydowała się na użycie pochodnych krzemu. Zastanawia mnie, czy w reakcji syntezy alkinów nie można wykorzystać reakcji Sonogashiry, stosując odpowiednie halogenki aryłowe i czy ta reakcja nie mogłaby w ogóle stanowić alternatywy dla metatetycznego zamknięcia pierścienia.

Ta część rozprawy, właściwie każdy podrozdział, napisany jest według schematu – założenia, plan, sposób realizacji i wnioski. Autorka szczegółowo analizuje wady i zalety określonego podejścia, najczęściej borykając się ze zgorą większością chemików zajmujących się syntezą, jaką jest oczyszczanie produktów reakcji. Użycie chromatografii kolumnowej, jakkolwiek standardowe dla syntezy organicznej, w przypadku otrzymywanych związków często kończył się rozkładem produktu pośredniego. Stąd nie zawsze reakcje, w których można by było oczekiwać wysokich wydajności chemicznych były najbardziej użyteczne.

Otrzymane acykliczne prekursory poddane zostały reakcji metatezy. Cykliczne produkty otrzymano ze zróżnicowanymi wydajnościami – od 0 do 66%. Cykl syntetyczny zamykała reakcja uwodornienia na katalizatorze Lindlara prowadząca selektywnie do Z-alkenu. W wyniku oczyszczania surowej mieszaniny poreakcyjnej usuwany był również łącznik, co jest bardzo szczęśliwym zbiegiem okoliczności eliminującym jeden etap z ciągu syntetycznego prowadzącego do kombretastatyny A4. Szkoda, że w podsumowaniu nie znalazło się zbiorcze przedstawienie najbardziej efektywnego, z punktu widzenia celu, ciągu syntetycznego i wreszcie nie została podana wydajność całkowita reakcji od fenolu do stilbenu.

Jakkolwiek Autorka skupia się głównie na syntezie i proponowaniu nowych dróg efektywnego otrzymywania związków, w dyskusji pojawia się analiza widm NMR określonych pochodnych. Niestety, w pracy nie zostały zamieszczone kopie widm, które ułatwiłoby

śledzenie toku rozumowania Autorki, np. o występowaniu związku **107** w postaci kilku rotamerów albo o zaniku lub pojawianiu się silnych oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych. Nie bardzo wiem, na jakiej podstawie Autorka opiera te stwierdzenia, czy np.: liczba i kształt sygnałów znalezionych na widmach NMR rzeczywiście potwierdzają istnienie kilku indywiduów, co może być przyczyna zahamowanej rotacji, itp.

Część pracy poświęconej opisowi i analizie wyników badań własnych kończy dyskusja wyników obliczeń struktur konformerów prekursorów acyklicznych, układów cyklicznych i związków modelowych. Algorytm zastosowany przez Autorkę polegał na wygenerowaniu przy pomocy dynamiki molekularnej serii startowych konformacji, które następnie zostały optymalizowane za pomocą Hamiltonianu PM6 (dla związków cyklicznych), PDDG (dla związków niecyklicznych) i metod DFT uwzględniających poprawkę empiryczną na oddziaływania dyspersyjne. Na marginesie, konkluzja, że PM6 odtwarza lepiej energie „konformacyjne” układów cyklicznych a PDDG – niecyklicznych jest trochę na wyrost, bo zgodnie z opisem z części doświadczalnej nie były stosowane krzyżowo.

Analiza wyników obliczeń prowadzi do konkluzji, że preferowane konformacje zarówno acyklicznych prekursorów jak i związków modelowych są stabilizowane oddziaływaniami $\pi \cdots \pi$ pomiędzy pierścieniami aromatycznymi. Na tej podstawie Autorka stawia tezę, że struktura substratu determinuje strukturę cyklicznego produktu, oraz, że miejsce funkcjonalizacji pierścienia aromatycznego ma decydujące znaczenie dla powodzenia reakcji. Różnice entalpii swobodnych substratów i produktów z kolei potwierdzają preferencje do tworzenia struktur cyklicznych z określonych substratów.

Lektura tej części pracy skłania do pewnych refleksji. Metoda obliczeń, którą Autorka wybrała z założenia będzie uprzywilejowywała struktury, w których będą występowały oddziaływania dyspersyjne. Zdaję sobie sprawę, że tego typu podejście jest ostatnio szeroko propagowane w chemii obliczeniowej, m. in. przez S. Grimme, jednakże wkład poprawki empirycznej do energii danego układu jest generalnie trudny do oszacowania i często jej zastosowanie ma potwierdzać powzięte *a priori* założenie.

Autorka posługuje się pojęciem najgłębszego minimum na powierzchni energii potencjalnej (PES). W domyśle odpowiada to globalnemu minimum energetycznemu w danych warunkach ciśnienia i temperatury. Stąd niezbyt szczęśliwe jest określanie konformerów charakteryzujących się względną różnicą entalpii swobodnych mniejszą od zera ($\Delta\Delta G < 0$) jako bardziej stabilnych od najgłębszego minimum na powierzchni energii potencjalnej. Generalnie mam wątpliwości czy uprawnione jest posługiwanie się pojęciem powierzchni energii potencjalnej w przypadku, gdy zmiany struktury nie były badane w sposób systematyczny.

Pomocne byłoby tabelaryczne zestawienie wyliczonych wartości energii całkowitej, entalpii i entropii dla danych warunków temperatury i ciśnienia dla badanych konformerów. Podobnie ułatwiłoby analizę wyników tabelaryczne zestawienie najważniejszych parametrów charakteryzujących obliczone struktury, czyli wybranych kątów torsyjnych, odległości międzyatomowych, etc., zwłaszcza, że wartości niektórych z nich, zdaniem

Doktorantki, różnią się od typowych. Pewną niekonsekwencją jest posługiwanie się raz pojęciem stężenia a raz ilości, czy nie lepiej po prostu posługiwać się procentową populacją danego indywiduum?

Wreszcie - co Autorka słusznie zauważa - na rozważane reakcje, poza termodynamiką mogą wpływać aspekty kinetyczne. Stąd, w sposób naturalny pojawia się pytanie – czy przy analizie tego typu reakcji nie ma zastosowania zasada Curtina-Hammeta? Szkoda, że nie zostały wyliczone stany przejściowe odpowiednich reakcji, co dawałoby pojęcie o barierach energetycznych, zdają sobie jednak sprawę, że tego typu obliczenia są trudne i czasochłonne.

Dyskusję wyników kończy rozdział poświęcony metatezie alkenów. Odnoszę wrażenie, że w większości jest to mniej lub bardziej szczegółowe tłumaczenie na język polski publikacji z 2013 r. (*Comptes Rendus Chimie*), której Pani Jabłonka-Gronowska jest współautorem. Ten rozdział, w moim odczuciu, jest dodany na siłę do tej dysertacji, której głównym celem okazała się optymalizacja warunków reakcji metatezy alkinów prowadzącej do kombretastatyny A4. Ponadto wyniki uzyskane dla tej części pracy nie popierają koncepcji dominującego wpływu na selektywność reakcji metatezy oddziaływań $\pi\cdots\pi$, preorganizujących strukturę substratu.

Następująca po dyskusji wyników część doświadczalna jest dobrze opisana, związki charakteryzowane są głównie poprzez pomiary widm protonowego lub węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego. Być może to znak czasów, w których dostęp do spektrometru NMR jest łatwiejszy niż do aparatu Boetiusa, ale w przypadku ciał stałych nie znalazłem wartości zmierzonych temperatur topnienia.

Dysertacja napisana jest językiem, wskazującym na predylekcję Autorki do zdań wielokrotnie podrzędnie złożonych. Czasami zdarzają się też lapsusy wypaczające sens zdania. Rażą niektóre zwroty, które są kalkami z języka angielskiego, jak chociażby epoksydacja, dihydroksylacja albo dysproporcjonacja (na usprawiedliwienie Autorki dodam że odnośnie pisowni tego ostatniego są rozbieżności pomiędzy słownikiem a encyklopedią PWN). Podobnie niepotrzebne wydaje się używanie skrótów typu RT na oznaczenie temperatury pokojowej. Autorka zapomina, że większość rzeczowników w języku polskim się deklinuje a „tabela” nie jest tu wyjątkiem.

Praca mgr Ewy Jabłonki-Gronowskiej mogłaby być interesującym przyczynkiem do stworzenia nowej, ogólnej metody syntezy związków acyklicznych w wyniku reakcji metatetycznego zamknięcia pierścienia z wykorzystaniem tymczasowych łączników. Niestety, trudności syntetyczne a zwłaszcza opisane w literaturze metody stereoselektywnej syntezy stilbenów o aktywności biologicznej każą wątpić w szersze zastosowanie opisywanego podejścia do syntezy tej klasy związków. Chyba pomysł na tę tematykę narodził się zbyt późno. Nie neguję tutaj wkładu pracy, bo część dysertacji opisująca zmagania Autorki z materiałem pokazuje, że Doktorantka jest przygotowana do samodzielnej pracy naukowej, stawia cele ogólne i szczegółowe, znajduje sposoby ich realizacji a wreszcie krytycznie dyskutuje otrzymane wyniki.

Niestety, poza jedną wzmiankowaną wcześniej publikacją nie znalazłem innych prac autorstwa Pani mgr Ewy Jabłonki-Gronowskiej.

Biorąc pod uwagę wkład pracy, nie najłatwiejszą chemię realizowaną przez Autorkę stwierdzam, że oceniana praca spełnia warunki stawiane przez Ustawę o Stopniach i Tytułach Naukowych, co upoważnia mnie do skierowania wniosku do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego o dopuszczenie mgr Ewy Jabłonki-Gronowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Uwagi do rozprawy zamieściłem w treści recenzji. W trakcie publicznej obrony oczekiwałbym również krytycznego porównania drogi syntetycznej obranej przez Autorkę z opisanymi w literaturze przedmiotu syntezami kombretastatyny A4.

Marcin Kozłowski