



Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Ewy Jabłonki-Gronowskiej

pt.: „Badanie wpływu struktury substratów na przebieg i selektywność
reakcji metatezy alkenów i alkinów”

Rozprawa doktorska mgr Ewy Jabłonki-Gronowskiej wykonana została pod kierunkiem prof. dr hab. Karola Greli w Laboratorium Syntezy Metaloorganicznej, w ramach studiów doktoranckich Wydziału Chemii UW. Przedstawiona mi do recenzji dysertacja liczy 213 ponumerowanych stron, w tym wstęp oraz przegląd literaturowy zajmują 50 stron, opis badań własnych wraz z podsumowaniem 87 stron i końcowa część eksperymentalna 41 stron. Ponadto zamieszczony jest spis 243 pozycji literaturowych odnoszących się do omawianych w pracy zagadnień. Rozprawa, posiadająca układ typowy dla prac doktorskich dotyczących syntetycznych aspektów chemii organicznej, a przy tym – co warto podkreślić – nienaganną szatę graficzną, dotyczy zaprojektowania i otrzymania nieznanych dotąd łączników oraz sprawdzenia zakresu ich stosowalności w syntezie złożonych cząsteczek, w której kluczowymi etapami byłyby procesy metatezy alkinów i alkenów.

Tak więc, opisane w recenzowanej pracy badania mgr Ewy Jabłonki-Gronowskiej pozostają w ścisłym związku z tematyką badawczą, realizowaną od szeregu lat przez grupę badawczą prof. Karola Greli, należącą do czołowych na świecie ośrodków zajmujących się tą tematyką. Właśnie z uwagi na niezwykle szerokie możliwości aplikacyjne metatezy olefin, Yves Chauvin, Robert Grubbs i Richard Schrock uhonorowani zostali w 2005 r. nagrodą Nobla za badania nad tymi procesami, uważanymi za jedne z ważniejszych reakcji chemii organicznej.

Przedstawię teraz moją opinię o kolejnych częściach recenzowanej pracy. Na samym początku tekstu znajduje się zestaw skrótów stosowanych w tekście dysertacji, po którym Doktorantka w krótkiej części wstępnej przedstawiła problemy związane ze stosowaniem metatezy, koncentrując się na uzyskiwaniu mieszaniny izomerycznych *E/Z*-produktów oraz powstawaniu dimerów w metatezie krzyżowej (**CM**). Fakt, że przynajmniej część z tych problemów nie występuje – z dość oczywistych względów – w procesach metatezy z zamknięciem pierścienia (**RCM**) został przez badaczy zauważony dość dawno. Oczywiście w tym przypadku odgrywa rolę czynnik entropowy i preferowana reakcja pomiędzy wiązaniami wielokrotnymi z tej samej cząsteczki. Zastosowanie tymczasowych, łatwych do późniejszego

usunięcia łączników, przekształca poniekąd reakcję **CM** w **RCM**. O ile w metatezie alkenów ta intrygująco prosta (przynajmniej w założeniu) strategia była opisana w nielicznych pracach, w metatezie alkinów niemal nie zaistniała. Biorąc te wszystkie fakty pod uwagę, Doktorantka postawiła sobie szereg celów badawczych sprowadzających się, jak to już wspomniałem powyżej, do zaplanowania i otrzymania nowych łączników, które następnie przetestowane zostałyby w procesach metatezy alkinów i alkenów, prowadzących do złożonych cząsteczek.

Następnie, w rozdziale „Przegląd literatury” Doktorantka opisała pokrótce historię odkrycia metatezy, ustalenie mechanizmu różnych wariantów tego procesu oraz dokonała przeglądu stosowanych katalizatorów, zwracając przy tym szczególną uwagę na metatezę alkinów. Omówione następnie zostało zastosowanie tymczasowych łączników silanowych typu -OSiO-, -OSiC- i -CSiC- w metatezie z zamknięciem pierścienia (**TST-RCM**), wraz ze wskazaniem problemów związanych z niską stabilnością termiczną połączenia Si-C i jego reaktywnością. Autorka opisała następnie wybrane metody syntezy alkinów. W sformułowaniu „wybrane” zawarta jest oczywiście pewna dowolność podjęcia decyzji, które procesy warte są omówienia, pewne jednak zdziwienie budzi fakt nieuwzględnienia w tym rozdziale bardzo użytecznej, wydajnej i prostej w wykonaniu metody konwersji aldehydów (ketonów zresztą też) do alkinów z zastosowaniem trimetylosililodiazometanu (T. Shioiri, T. Aoyama, *J. Synth. Org. Chem. Japan*, 54, 1996, 918). Krótkie omówienie procesów hydrosililowania alkinów kończy *Przegląd Literatury*.

We wstępie do rozdziału *Badań Własnych* Doktorantka formułuje swe cele syntetyczne i zakreśla strategię ich osiągnięcia. Tak więc, stosując opracowaną w ostatnich latach strategię **TST-RCM** (metatezę z zamknięciem pierścienia wykorzystującą łącznik silanowy), postanowiła dokonać syntezy stilbenów, a dokładniej – stilbenów o szkielecie węglowym *kombrestatyn*, związków naturalnych o działaniu przeciwnowotworowym. Z uwagi na to, że handlowo dostępne łączniki nie spełniały wymagań postawionych przez Autorkę, postanowiła je otrzymać na drodze odrębnych syntez. Co istotne, połączenie łącznika z cząsteczką (czy też cząsteczkami) postanowiła zrealizować nie tylko poprzez grupy funkcyjne (fenolowe w tym przypadku) ale również przez bezpośrednie połączenie z węglami pierścienia aromatycznego. Eksperymenty swe Doktorantka słusznie zaczęła od modelowej reakcji – metatezy krzyżowej alkinów (**ACM**) **71** i **76**, charakteryzujących się znacznym podobieństwem struktury, a różniących się ilością eterowych podstawników w pierścieniach fenylowych propynylobenzenów. Zmieniając proporcje tych substratów uzyskała, zgodnie z oczekiwaniem, mieszaninę produktu metatezy krzyżowej {prekursora *kombrestatyny* A4 [74]} i produktów homodimeryzacji. Następnie Autorka przeprowadziła analizę retrosyntetyczną, w której rozważała m.in. syntezę alkinów, jak również strukturę zastosowanych łączników, miejsca ich przyłączenia do alkinów i łatwość ich

usuwania w uzyskanych produktach metatezy. W wyniku tej analizy zdecydowała, że najbardziej odpowiednimi grupami funkcyjnymi łącznika, służącymi do jego połączenia z aromatycznym atomem węgla, byłyby pochodne krzemowe. Jeśli natomiast chodzi o wykorzystanie obecnych w cząsteczce alkinu fenolowych grup hydroksylowych, można je połączyć z łącznikiem wiązaniami eterowymi, estrowymi i silanowymi. Kontynuując analizę Autorka uznała, że najbardziej odpowiedni byłby łącznik posiadający na jednym końcu grupę karboksylową, a na drugim silanową, bądź też posiadający jednakowe grupy silanowe na obu końcach.

Następnie, Doktorantka przystąpiła do syntez substratów, zabezpieczając fenolowe grupy hydroksylowe w wyjściowych benzaldehydach w postaci eterów TBS i testując różne warunki tego procesu. Zabezpieczone związki poddała dwuetapowemu procesowi Coreya-Fuchsa, uzyskując najpierw z dobrymi wydajnościami pośrednie dibromoalkeny, a następnie przekształcając je (po metylowaniu) w zaplanowane propynylobenzeny. Symetryczny propynylobenzen [76] Doktorantka otrzymała również z lepszą wydajnością w reakcji Bestmana-Ohiry, natomiast do otrzymania bromo alkinu [95] zastosowała kolejną metodę – reakcję Seyfertha-Gilberata; w tym przypadku niezbędne było otrzymanie najpierw acetofenonowego substratu [98]. Po usunięciu w niektórych otrzymanych propynylobenzenach siliolowych grup ochronnych, Doktorantka uzyskała odpowiednie związki z wolnymi fenolowymi grupami hydroksylowymi i użyła je do dobudowania odpowiedniego łącznika na drodze estryfikacji chlorkiem kwasowym posiadającym długi łańcuch węglowodorowy zakończony terminalnym wiązaniem podwójnym. Wiązanie to następnie poddała reakcji hydrosililowania, starannie optymalizując warunki tego procesu. Z uwagi na nietrwałość produktów, wydajności podane w Tabeli X, odnoszą się do produktów następczej ich reakcji z fenolem [100]. Jest to nieco mylące, bo np. nie wiadomo skąd się wzięła wysoka (83%) wydajność produktu [102] na Schemacie 50; jeśli były to warunki opisane na dole str. 98, trzeba tam było umieścić odnośnik do tego Schematu. Po połączeniu [102] z fenolem [100], Doktorantka uzyskała już pierwszy związek [103] zawierający dwa ugrupowania alkinowe połączone łącznikiem „estrowo-silanowym”. Przy tej okazji dyskutuje na str. 100 i 101 przewidywaną trwałość tego związku, odnosząc się do trwałości podobnych pochodnych eterów siliolowych; bez żadnej szkody dla pracy fragment ten mógłby być znacznie krótszy. Na uznanie zasługuje natomiast kolejne optymalizowanie procesu sililowania fenolu [100], jak również jego analogu [99] z wolną grupą hydroksylową w pozycji *meta*; w tym drugim przypadku produktem był związek [104].

Kolejne związki zawierające ugrupowania propynylobenzenowe połączone łącznikami Doktorantka uzyskała w wyniku reakcji [102] z *orto*-litowanym związkiem [76]. Tak więc, powstały z wysoką wydajnością (również dzięki optymalizacji warunków reakcji) produkt [107]

miał już łącznik połączony z układem aromatycznym wiązaniem Si-C. Interesującą obserwacją jest skomplikowane widmo protonowe tego związku, które wskazuje na zahamowaną rotację niektórych wiązań tej bardzo zatłoczonej przestrzennie cząsteczki.

Nieco odmienną strategię syntezy zastosowała Doktorantka w celu uzyskania związku [108], posiadającego dwa ugrupowania propynylobenzenowe połączone w pozycji *orto* (poprzez wiązania Si-C) krótszym, symetrycznym łącznikiem. Wykorzystała tu zarówno *orto*-litowanie obu substratów [76] i [95], jak również reakcję z allilochlorodimetylosilanem i hydrosililowanie. Również w przypadku tej syntezy, Doktorantka przeprowadziła optymalizację warunków poszczególnych procesów.

Po zakończonej sukcesem syntezie czterech zaplanowanych propynylobenzenów zawierających łączniki silanowe {[103], [104], [107] i [108]} Doktorantka przystąpiła do kluczowej części swej pracy - badań nad metatezą tych alkinów. Warunki tego procesu były analogiczne do zastosowanej przez Nią podczas otrzymania prekursora *kombretastyny* A4 [72] w reakcji ACM. Okazało się, że najlepszą (66%) wydajność metatezy zamknięcia pierścienia CM [produkt 114] uzyskała dla związku [107] z *orto* łącznikiem estrowo-silanowym. Substrat [104] z analogicznym *meta* łącznikiem utworzył cykliczny produkt [113] z 48% wydajnością, podczas gdy pozostałe substraty pozostały niezmiennione. Analizując te wyniki, Autorka słusznie wskazuje na znaczne różnice w geometrii substratów metatezy, które skutkować muszą odmiennymi naprężeniami powstających (lub mających powstać) pierścieni i oddziaływania sterycznymi w stanach przejściowych. Dyskusję dotyczącą konwersji związku [107] do [114] na stronie 117 czyta się jednak z trudnością, na co znaczny wpływ mają dość długie i niezbyt poprawne stylistycznie zdania. Do pozytywnych wyników przeprowadzonych reakcji metatezy niewątpliwie zaliczyć można stabilność łączników silanowych w warunkach tego procesu oraz brak produktów ubocznych reakcji dimeryzacji/oligomeryzacji.

W kolejnym etapie swych badań Doktorantka zajęła się cyklicznym produktem metatezy – związkiem [114] – redukując mu wiązanie potrójne przy zastosowaniu katalizatora Lindlara i uzyskując oczekiwany produkt [75] o *Z*-konfiguracji podwójnego wiązania – czyli docelową *kombretastynę* A4. Przy analizowaniu przebiegu tego wodorowania Doktorantka stwierdziła obecność w mieszaninie reakcyjnej kwasu [116]; ten produkt pośredni miałby następnie ulegać rozpadowi podczas chromatografii. Dla recenzenta dość nieoczekiwana jest hydroliza ugrupowania estrowego zachodząca podczas wodorowania, nawet gdyby – jak uzasadnia to Doktorantka – w mieszaninie reakcyjnej (rozpuszczalnikiem był absolutny metanol) mogłyby być śladowe ilości wody. Jeśli dodatkowy sygnał protonu przy 5.54 ppm miałby potwierdzać utworzenie kwasu (?) i fenolu (fenolowe OH?), należało wykonać widmo protonowe w obecności D₂O, a ponadto zarejestrować także widmo IR. Nasuwa się tu jeszcze jedna uwaga –

szkoda, że Doktorantka nie wykonała tych „post-metatecznych” przekształceń także ze swym drugim, cyklicznym produktem metatezy – związkem [113].

Kolejna część recenzowanej pracy dotyczy badań teoretycznych, które Doktorantka podjęła - jak wynika ze wstępu do podrozdziału 5.1.9. – aby wyjaśnić wyniki eksperymentalne. Píše w tym miejscu, że „wiedza o strukturze reagentów i oddziaływaniach w nich występujących ... może posłużyć do bardziej racjonalnego doboru i projektowania łączników...”. Wypada się z tym zgodzić, recenzent jest entuzjastycznym zwolennikiem wspomagania syntezy organicznej modelowaniem i obliczeniami teoretycznymi. Rozdział ten czyta się z zainteresowaniem, przyjęte przez Doktorantkę założenia są rozsądne, a uzyskane wyniki obliczeń geometrii i względnej energii najstabilniejszych konformerów nie nasuwają uwag krytycznych. Nasuwa się jednak nieodparcie pytanie – czy nie należało tych badań i obliczeń przeprowadzić **przed** zaplanowaniem i przystąpieniem do syntezy połączonych łącznikami propynylobenzenów? Jeśli bowiem obliczenia dla hipotetycznego związku cyklicznego [112] – tego, który nie utworzył się w wyniku metatezy substratu [103] - wskazują, że ma on (cytuję):

- „bardzo wysoką energię”,
- „ugrupowanie C-C≡C-C nie jest liniowe”, a
- „osie pierścieni aromatycznych są nienaturalnie skręcone względem siebie”,

to każdemu, jak sądzę nasuną się wątpliwości, czy nie warto było poświęcić swój czas na próbę otrzymania związku, który charakteryzowałby się bardziej odpowiednimi parametrami. Inne wyniki obliczeń Doktorantki wskazują bowiem, że w przypadku energetycznie uprzywilejowanego konformera związku cyklicznego [113] – tego, który utworzył się w wyniku metatezy substratu [104] – mamy już taką sytuację, że (cytuję):

- „pierścienie aromatyczne oraz wiązanie potrójne leżą w jednej płaszczyźnie”, a
- „łańcuch alkilowy w łączniku przyjmuje konformację analogiczną do łańcucha alkilowego w nasyconych węglowodorach”.

Kończąc komentowanie tego „obliczeniowego” rozdziału pracy mam jeszcze jedną uwagę – dlaczego Doktorantka nie przeprowadziła obliczeń dla otrzymanego przez siebie substratu metatezy [108] i jego „spodziewanego” produktu metatezy, związku [115]? Czy już wstępne wyniki obliczeń nie wskazały aby, że cykliczny związek [115] charakteryzowałby się tak wysoką energią, że jego powstanie z góry można było wykluczyć?

Końcowym, ciekawym etapem badań Doktorantki była weryfikacja odmiennej koncepcji i strategii syntezy interesujących ją układów. Biorąc pod uwagę wyniki badań teoretycznych, wskazujących, że silne oddziaływania π - π w konformacjach „zwiniętych” propenylobenzenów połączonych łącznikami są znacznie silniejsze niż w przypadku dimerów benzenu, Doktorantka

postanowiła przebadać metatezę styrenów połączonych łańcuchem disiloksanowym. Wykorzystała do tego celu pochodne allilobenzenu {[119], [121], [123] i [125]}, których aniony potraktowała 1,3-dichloro-1,1,3,3-tetrametylo-disiloksanem. Badając reakcje metatezy powstałych z bardzo dobrymi wydajnościami symetrycznych disiloksanów zastosowała handlowo dostępne katalizatory. Najlepsze wydajności produktów stilbenowych zapewniał katalizator rutenowy [117]. Metatezie ulegały tylko związki disiloksany [120] i [126], nie posiadające *orto* podstawników alkoksylowych w pierścieniach benzenowych; powstające produkty stilbenowe miały *E*-konfigurację. Wyniki metatezy dwukomponentowej {wykonanej z mieszaniną [120] i [126]} wskazały, że reakcja taka przebiega zarówno wewnątrz- jak i międzycząsteczkowo.

Po zwięzłym podsumowaniu wyników i równie zwięźle przedstawionymi wnioskami, zaczyna się starannie napisana *Część doświadczalna*, w której - oprócz opisów obliczeń i doświadczeń - Doktorantka umieściła dane widmowe otrzymanych związków. Z uznaniem należy podkreślić zamieszczenie sygnałów widm ^1H i ^{13}C , a także wysokorozdzielczych (choć nie we wszystkich przypadkach) widm masowych, dowodzących prawidłowości przypisanych struktur.

Praca napisana jest na ogół poprawnym językiem, jednak czytelnik napotyka czasami wyjątkowo niezgrabne stylistycznie zdania, takie jak np.:

na str. 21, zaczynające się od "Najczęściej stosowaną grupą..."

Dość irytujące jest też częste stosowanie skrótów, np. „h” i „ekw”, pojawiające się nie tylko w części eksperymentalnej. Mamy więc na str. 67 zdanie: „Po 2h do mieszaniny reakcyjnej dodaje się aldehyd (1,2 ekw.) w MeOH, a reakcja przebiega dodatkowe 8h.”, a na str. 110 zdanie: „Wszystkie reakcję zakończyłam po 1h.”

Z obowiązku recenzenta wymienię teraz kolejne usterki omawianego przeze mnie tekstu: str. 31, Schemat 6. Jeśli związek [14] ma strukturę $\text{M}\equiv\text{R}^1$ to jest szereg błędów we wzorach na lewej stronie schematu: zamiast R^2 powinno być R^1 .

str. 35, punkt A. Wzór ogólny kompleksów alkilidenowych wolframu i molibdenu powinien być zapisany jako $(\text{RO})_3\text{M}\equiv\text{CR}$

str. 47, Schemat 15. Do czego odnosi się nadmiar enancjomeryczny (np. 96%) i stosunek enancjomerów (np. 69:31)?

str. 66, Schemat 34. Na dole schematu powinna być strzałka oznaczająca struktury rezonansowe, a nie stan równowagi.

str. 86, wiersz 8 i 9 od góry. Zamiast: „pochodne [71], [99], [100], [92]” powinno być: „pochodne [71], [76], [93], [94]”.

str. 88 i 90. Jeśli struktura uzyskanego produktu na Rysunku 17 jest prawidłowa, to jego nazwa podana pod Tabelą VII prawidłowa nie jest; powinno być: *tert*-butylo[2-metoksy-4-metylo-5(prop-1-yn-1-ylo)fenoksy]dimetylosilan”.

str. 93, Schemat 48. Na schemacie jest numer związku [95] jako jednego z substratów ale nie ma oznaczeń podstawników; nie ma także odpowiedniego produktu (zarówno na schemacie, jak i w Tabeli VIII).

str. 95. Biorąc pod uwagę, że jest to praca doktorska, zdanie „Pirydyna dzięki swym...” nie było tu potrzebne.

str. 111, Schemat 57. Oba wzory [109] i [110] są nieprawidłowe.

Recenzowana dysertacja doktorska zawiera bogaty i interesujący materiał eksperymentalny. Na podkreślenie zasługuje duża fachowość Doktorantki w planowaniu eksperymentów oraz interpretacji uzyskanych wyników. Fakty te wskazują, moim zdaniem, na pełną dojrzałość naukową Autorki. Na duże uznanie zasługuje przeprowadzenie przez Nią optymalizacji szeregu reakcji, tak ważnych dla powodzenia przeprowadzanych syntez. Jestem przekonany, że wyniki przeprowadzonych przez Doktorantkę badań i obserwacje podczas nich poczynione, wzbogacają naszą wiedzę o fascynujących procesach metatezy.

W konkluzji stwierdzam z całym przekonaniem, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska spełnia wszystkie wymagania stawiane przez Ustawę o Stopniach i Tytule Naukowym z dnia 14 marca 2003 roku oraz wnoszę o dopuszczenie mgr Ewy Jabłonki-Gronowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa, 31.10.2018 r.



Prof. dr hab. Rafał R. Siciński

tel. (+48) 22 55226252
e-mail: rasici@chem.uw.edu.pl

