



INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Profesor dr hab. Dorota Gryko

01-224 Warszawa

ul. Kasprzaka 44/52

Tel. (22) 343 20 51

Fax.: (22) 632 66 81

Email: dorota.gryko@icho.edu.pl

Warszawa 01.09.2019

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ ZATYTUŁOWANEJ:

'IZOCYJANKI JAKO ZMIATACZE METALI'

przedłożona przez mgr. Grzegorza Szczepaniaka Radzie Naukowej Wydziału Chemii

Uniwersytetu Warszawskiego w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Reakcja metatezy olefin od wielu lat cieszy się niesłabnącym zainteresowaniem chemików organicznych i nie bez przyczyny. Określa ona reakcje, w których z dwóch wiązań podwójnych selektywnie tworzy się jedno wiązanie typu $C(sp^2)-C(sp^2)$. Najbardziej istotne z nich to metateza olefin prowadząca do zamknięcia pierścienia (*ring closing metathesis – RCM*), metateza krzyżowa (*cross metathesis - CM*) oraz polimeryzacja z otwarciem pierścienia olefin cyklicznych (*ring opening metathesis polymerization - ROMP*). Przemiany te zachodzą zazwyczaj bardzo wydajnie, w łagodnych warunkach oraz w obecności różnych grup funkcyjnych. Z tego powodu znalazły one zastosowanie w syntezie związków naturalnych, w chemii polimerów i są wykorzystywane przez przemysł chemiczny, a w szczególności farmaceutyczny. Ogromny potencjał tej reakcji nie został jeszcze w pełni wykorzystany, ponieważ jak dotąd prawie wyłącznie stosuje się katalizatory rutenowe, a obowiązujące normy dotyczące dopuszczalnej zawartości metali ciężkich w substancjach aktywnych są bardzo restrykcyjne. Dlatego też jednym z istotnych kierunków badań jest poszukiwanie efektywnych, a jednocześnie tanich metod usuwania pozostałości kompleksów rutenu.

Przedstawiona mi do recenzji praca mgr. Grzegorza Szczepaniaka dotyczy właśnie tego problemu. Należy jasno stwierdzić, że tematyka podjęta przez doktoranta jest ważna i bardzo ciekawa. Badania naukowe doktorant prowadził w latach 2012-2018, w Laboratorium Syntezy Metaloorganicznej pod opieką naukową prof. dr. hab. inż. Karola Greli, uznanego autorytetu w tej dziedzinie.

W szczególności, celem pracy, chociaż nie zdefiniowanym przez doktoranta, było opracowanie efektywnej i skalowalnej metody usuwania śladów katalizatorów z produktów otrzymanych w reakcji metatezy olefin.

W ciągu 6 lat pracy Doktorant zgromadził materiał badawczy, wystarczający do przygotowania rozprawy doktorskiej, na którą składają się trzy publikacje oryginalne, które zostały opublikowane w czasopiśmie chemicznym o zasięgu międzynarodowym charakteryzujących się wysokim współczynnikiem oddziaływania (w *Organic Process Research & Development*, *Green Chemistry* i

ChemSusChem). W zasadzie, praca doktoranta podlegała już bardzo dogłębnej analizie recenzentów i zyskała ich aprobatę. Fakt ten świadczy o wysokim poziomie otrzymanych przez doktoranta rezultatów, ich nowości i oryginalności. Również w opinii recenzenta nowatorstwo i jakość opisanych badań są na najwyższym światowym poziomie.

W pracach doktorskich złożonych z monotematycznego cyklu publikacji, obowiązkiem recenzenta jest ocena wkładu pracy Doktoranta i jego samodzielności. Obecnie prace mono- czy dwuautorskie zdarzają się bardzo rzadko, tak jest również i w tym przypadku. Prace wchodzące w skład rozprawy są wieloautorskie, przy czym wszyscy współautorzy prac dostarczyli wymagane oświadczenia. Na podstawie dostarczonych informacji stwierdam, że mgr Szczepaniak był autorem koncepcji badań i samodzielnie wykonał większość eksperymentów. Mimo stosunkowo niewielkiego doświadczenia naukowego samodzielnie przygotował manuskrypty swoich prac. W zasadzie odnosi się wrażenie, że inni autorzy głównie brali udział w dyskusji wyników i korekcie manuskryptów lub wykonali pomiary ICP-MS.

Praca mgr. Szczepaniaka, mimo że jest zbiorem monotematycznych publikacji, zawiera obszerny przegląd literaturowy oraz krótki komentarz do badań własnych. Rozpoczyna ją rozdział 'Cel i założenia pracy' i tu muszę stwierdzić, że jest to najślabsza część tej rozprawy. Autor nakreśla problem zanieczyszczeń metalami przejściowymi, wskazuje na konieczność usuwania ich z produktów, a na przykładzie *Axitinibu*, leku przeciwnowotworowego produkowanego przez firmę Pfizer podkreśla czynnik ekonomiczny procesu oczyszczania. Niestety, nie doszukałam się chociażby jednego zdania stwierdzającego, że celem badań doktoranta było, jak domniemywam z treści pracy, opracowanie metody usuwania śladowych ilości kompleksów rutenu z produktów powstających w reakcji metatezy olefin.

Wstęp literaturowy (55 stron) krótko podaje podstawowe informacje na temat reakcji metatezy olefin – mechanizm reakcji, stosowane katalizatory i warunki prowadzenia reakcji. Zdecydowanie najistotniejsze, z punktu widzenia pracy doktoranta, informacje umieszczone zostały w podrozdziale stanowiącym o strategiach usuwania pozostałości kompleksów rutenu z produktów reakcji metatezy. Bardzo dobrze wprowadza on czytelnika w tematykę badań i pozwala na ocenę jego dokonań na tle istniejącej wiedzy. Ten fragment części literaturowej został podzielony na podrozdziały, których podstawą są sposoby uzyskiwania produktów o wysokiej czystości. Taki sposób podziału jest bardzo logiczny i pozwala łatwo zorientować się w kierunkach badań nad tym zagadnieniem. Po tej lekturze czytelnik jest gotowy do zapoznania się z badaniami mgr. Szczepaniaka, chociaż może nie do końca. Podczas lektury pracy cały czas zastanawiałam się jak niski poziom Ru jest dopuszczalny i akceptowalny. Na pewno zależy to od wielu czynników, przeznaczenia produktu reakcji, faktu czy jest to produkt finalny czy pośredni. Ponadto, przy ocenie metody oczyszczania bierze się nie tylko zawartość metali przejściowych, ale również czas i koszt takich operacji. Zapewne finalnie zostaje wybrana ta, w której został osiągnięty pewien kompromis, zresztą problem ten jest często podkreślany przez doktoranta w opisie badań własnych.

W 2007 roku grupa Divera (*Org. Lett.* **2007**, *9*, 1203-1206) wykazała, że polarne izocyjanki bardzo dobrze wiążą się z katalizatorami rutenowymi dając kompleksy, które nie katalizują reakcji metatezy olefin, a jednocześnie ze względu na swoją polarność łatwo je oddzielić od produktów reakcji.

Opierając się na tym odkryciu mgr Szczepaniak twórczo rozwinął ten kierunek badań i zaproponował nową generację 'zmiataczy' izocyjankowych zawierających w swej strukturze trzeciorzędowy atom azotu. Wprowadzenie atomu azotu do struktury 'zmiatacza' nie tylko zwiększyło ich polarność i moc wiązania z żelazem krzemionkowym, ale również korzystnie wpłynęło na ich właściwości fizykochemiczne – drastyczne zmniejszenie lotności, a co za tym idzie brak silnego zapachu typowego dla izocyjanków.

Oczyszczanie produktów reakcji z zastosowaniem najefektywniejszego diizocyjanku opartego na strukturze piperazyny umożliwiło obniżenie zawartości rutenu do ilości poniżej 10 ppm. Po tym początkowym odkryciu doktorant dopracowywał metody usuwania śladowych ilości rutenu. Wykazał, że jeśli reakcja metatezy zostanie przeprowadzona w obecności tzw. Ru-katalizatorów 'samozmiatających' to ilość Ru w otrzymanych produktach będzie niższa niż 5 ppm. Ponadto jeśli w procesie przerobu zostanie dodany kwas solny lub cytrynowy to proces oczyszczania nie wymaga stosowania żelaza krzemionkowego. W tym miejscu, z czystej ciekawości naukowca, chciałabym się dowiedzieć na jakiej podstawie dokonuje się wyboru kwasu do takiego przerobu.

Inna technika, opracowana przez doktoranta, polegająca na jednoczesnym zastosowaniu 'samozmiatającego' Ru-katalizatora, izocyjankowego 'zmiatacza' drugiej generacji i żelaza krzemionkowego zapewnia otrzymanie produktów z zawartością Ru poniżej 0.25 ppm. Biorąc pod uwagę łatwość procesu oczyszczania i skalowania, to jest to wynik naprawdę imponujący.

W swoich badaniach doktorant wykazał, że stosując metodę z dodatkiem kwasu można jednocześnie obniżyć zawartość związków rutenu i palladu do poziomu odpowiednio 1.17 i 0.79 ppm. To bardzo ciekawy kierunek badań, szczególnie, że reakcje katalizowane palladem są dużo częściej wykorzystywane w przemyśle chemicznym. W pracy zabrakło mi eksperymentów, w których usuwano by wyłącznie katalizator palladowy. Czy przeprowadzono badania oczyszczania produktów reakcji Suzukiego od pozostałości katalizatorów palladowych? Czy wiadomo coś na ten temat?

Warto również podkreślić, że te same związki mogą być stosowane do nieodwracalnego przerywania reakcji metatezy olefin, co wynika z faktu, że izocyjanki silnie kompleksują ruten, a powstałe kompleksy są nieaktywne.

W podsumowaniu doktorant optymistycznie, ale nie bez podstawy, stwierdza, że opracowane przez niego metodologie mogą znaleźć zastosowanie w usuwaniu innych metali bloku d – Cu, Au, Ni, Rh czy Ir. Czy są już jakieś podstawy eksperymentalne potwierdzające to stwierdzenie?

Chociaż w toku prac doktorant zsyntetyzował wiele związków, to większość z nich była związkami opisanymi w literaturze, niewątpliwie przyspieszyło to prace badawcze, gdyż eliminowało żmudny proces pełnej analizy produktów. Jednak mimo to, z przyjemnością zauważyłam, że w przypadku nowych związków ich czystość potwierdzana była analizami elementarnymi. Rzadki to przypadek we współczesnych publikacjach.

Praca została napisana poprawnym językiem a szata graficzna jest bardzo przejrzysta. Niestety autor nie uniknął sformułowań żargonowych, błędów gramatycznych i literówek, chociaż nie jest ich dużo. Potwierdzając dokładne przeczytanie pracy i z obowiązku recenzenta wyliczę tylko kilka z nich:

Strona 24 - *reakcja MO jest przesunięta na korzyść produktów; prac mechanistycznych i obliczeniowych;*

Strona 25 – *pierścieni makrocyklicznych, które charakteryzują się skomplikowaną architekturą.* Co autor miał na myśli mówiąc o architekturze: budowę, strukturę, konformację itd.? Samo słowo architektura, według słownika języka polskiego określa - sztukę projektowania, wznoszenia i artystycznego kształtowania budowli; wydział na wyższej uczelni poświęcony studiom z tego zakresu; strukturę logiczną komputera lub systemu komputerowego - żadne z nich nie pasuje do opisu budowy cząsteczki;

Strona 30 – *przewodzenie MO na powietrzu jest możliwe;*

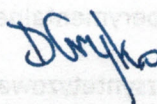
Strona 40 – *za pomocą tej strategii; Czy strategii pozwala coś otrzymać?*

Strona 95 – trochę zdziwił mnie termin '*teleskopowa sekwencja RCM/Suzuki-Miyaura*', okazało się jednak, że jest to kalka z angielskiego i określa sekwencję reakcji, które nie wymagają izolowania związków pośrednich. Wydaje mi się, że stwierdzenie to nie jest najlepsze, biorąc pod uwagę znaczenie słowa teleskop według słownika języka polskiego.

Podsumowując całość dokonań Doktoranta, pragnę stwierdzić, że są one doskonałą kontynuacją badań prowadzonych w zespole prof. Greli i twórczym ich rozwinięciem. Jakość zaplanowanych eksperymentów jak i sposób ich wykonania świadczą o dojrzałości naukowej mgr. Szczepaniaka. Niewątpliwie jest on doskonale wykształconym chemikiem organikiem.

Zamieszczone uwagi nie umniejszają mojej bardzo dobrej opinii o przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej mgr. Grzegorza Szczepaniaka. W mojej opinii prezentuje ona bardzo interesujący materiał badawczy i spełnia, ponad wszelką wątpliwość, wymagania ustawowe (Ustawa z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym, Dz. U. Nr 65 z 2003 roku z późniejszymi zmianami) jak i zwyczajowe stawiane rozprawom doktorskim i wnoszę do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego o dopuszczenie jej autora mgr. Grzegorza Szczepaniaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę bardzo wysoki poziom naukowy przeprowadzonych badań będący podstawą recenzowanej rozprawy, z lekkim wahaniem ze względu na bardzo długi czas poświęcony odbywaniu studiów doktoranckich, wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr. Grzegorza Szczepaniaka przez Radę Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego.



Prof. Dr hab. Dorota Gryko