

Prof. dr hab. Józef Mieczkowski

Warszawa, dn. 18.10.2018r.

Pracownia Syntezy Nanomateriałów Organicznych i Biomolekuł

Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego

mieczkow@chem.uw.edu.pl

RECENZJA

Rozprawy mgr Marty Malinowskiej pt.: „Sole imidazolinowe z grupami nitrowymi – synteza i zastosowanie” przedstawiona Radzie Wydziału Biologiczno – Chemicznego Uniwersytetu w Białymstoku celem uzyskania stopnia naukowego doktora nauk chemicznych.

Reakcje metatezy są niezwykle ważne w ogólnej syntezie organicznej. Wykorzystując te reakcje możemy dokonać przemian niemożliwych do wykonania na innej drodze. Pierwszą reakcją metatezy opisano w 1954r. i była to polimeryzacja norbornenu. W 1964r. opisano reakcje dysproporcjonowania olefin w obecności katalitycznych układów karbonylków molibdenu i wanadu. Była to reakcja dysproporcjonowania propenu, w której zaobserwowano powstawanie etylenu oraz 2-butenu. Badacze zaproponowali prawdopodobny mechanizm procesu, który zakładał powstawanie układu cyklobutan-kompleks metalu, jednak ze względu na brak przekonujących dowodów odrzucono ten mechanizm. Taki rezultat był spowodowany użyciem katalizatorów słabo zdefiniowanych pod względem strukturalnym w układach homo- i heterogenicznych. Dynamiczny rozwój reakcji metatezy nastąpił w latach 80-tych ubiegłego wieku, gdy opublikowano zdefiniowany strukturalnie katalizator Schrocka. Wadą otrzymanych kompleksów katalizujących reakcje metatezy była ich niezwykła wrażliwość na wilgoć i tlen. Zaletą zaś była możliwość syntezy czteropodstawionych olefin. Z czasem pojawiły się kolejne generacje katalizatorów, takie jak: katalizator rutenowy Grubbsa, katalizator Hoveydy – Grubbsa. Modyfikacje strukturalne dotyczyły zmiany ligandów w sferze koordynacyjnej rutenu. Istotną zmianą w konstruowaniu nowych typów katalizatorów było zastępowanie jednego z ligandów fosfinowych w katalizatorze Grubbsa

przez stabilny N-heterocykliczny karben (Grubbs 1999). Wprowadzenie takiego ligandu spowodowało zwiększenie trwałości kompleksu i względną odporność na czynniki zewnętrzne. Zmiany strukturalne katalizatora dotyczyły także wprowadzenie w strefę koordynacyjną rutenu układu indelidynowego. Tak zaprojektowany katalizator pozwalał na otrzymanie czteropodstawionych wiązań podwójnych.

Poszukiwaniom nowych, efektywniejszych katalizatorów dla reakcji metatezy poświęcona jest rozprawa pani mgr Marty Malinowskiej zatytułowana „Sole imidazoliniowe z grupami nitrowymi – synteza i zastosowanie” wykonana na Wydziale Biologiczno – Chemicznym w Białymstoku pod kierunkiem prof. dr hab. Jacka Morzyckiego.

Rozprawa napisana jest w sposób klasyczny i składa się ze zdefiniowanego celu pracy, bardzo obszernej części literaturowej (243 pozycje), badań własnych, podsumowania i części eksperymentalnej. Cel pracy został wyraźnie zdefiniowany i polegał na syntezie soli imidazoliniowych z grupami nitrowymi w wybranych pozycjach. Tak otrzymane związki posłużyły jako ligandy do konstrukcji katalizatorów dla reakcji metatezy, a następnie – w drugim etapie – do przetestowania tak otrzymanych kompleksów w reakcjach metatezy. Kluczową kwestią była synteza nowych N-heterocyklicznych karbenów. Pobocznym, ale ważnym kierunkiem badań było przetestowanie wybranych soli – pochodnych steroidowych pod kątem aktywności biologicznej.

Moje wcześniejsze uwagi dotyczące ważności metatezy w syntezie organicznej w pełni uzasadniają podjęcie takiego ambitnego kierunku badań. Część literaturowa dotyczy przeglądu symetrycznie i niesymetrycznie podstawionych soli imidazoliniowych. Kolejno omawiane zagadnienia dotyczą syntezy trwałych N-heterocyklicznych karbenów, triazol-5-ylidenowych oraz karbenów triazolyl-2-ylidenowych. Kolejno doktorantka dokonała przeglądu literaturowego dla reakcji metatezy przebiegających z udziałem karbenowych kompleksów rutenu i palladu (na zerowym stopniu utlenienia Pd⁰). Są to powszechnie stosowane reakcje w syntezie organicznej, takie jak: kondensacja benzoinowa, reakcja Stettera, metatyczne otwarcie i zamknięcie pierścienia, sprzęganie Hecka, reakcje Suzuki – Miyaury, Negishi, Sonogashiry i Stielego. W przeglądzie literaturowym poświęcono rozdział katalizatorom indeliniowym I, II i III generacji. Na podstawie przytoczonych doniesień literaturowych stwierdzam, że doktorantka doskonale opanowała wiedzę o syntezie katalizatorów do syntezy metatetycznej, szczególnie takich, które zawierają w swojej strukturze N-heterocykliczne karbeny, a także samej reakcji metatezy. Ta szczegółowa wiedza pozwoliła doktorantce na zaproponowanie własnych pomysłów syntetycznych.

W pierwszym etapie badań własnych doktorantce powiodło się otrzymanie sześciu związków – soli imidazoliniowych zawierających w swojej strukturze grupę nitrową lub grupy nitrowe. Otrzymane sole podstawiono niesymetrycznie podstawnikami mezytylowymi i nitroarylowymi, w wielu przypadkach optymalizując przebieg reakcji tworzenia soli. Nie powiodło się otrzymanie soli z podstawnikiem 2,6-dinitrofenylowym, być może ze względu na duże zatłoczenie przestrzenne. W etapie drugim prac doktorantka zaplanowała syntezę asymetrycznych pochodnych nitroindenozyli i mezytyloindenozyli. Ten etap badań nastęrczył doktorantce, moim zdaniem, najwięcej kłopotów, ale jednocześnie pozwolił na wykazanie się umiejętnościami syntetycznymi oraz poszukiwanie nowych dróg syntezy, a także zdobycie umiejętności modyfikacji założeń syntetycznych. W wyniku podjętych badań doktorantka otrzymała sól imidazoliniową z podstawnikiem nitrometylowym. Otrzymała również szereg steroidowych pochodnych imidazolu, które przetestowano pod kątem aktywności biologicznej. Integralną częścią badań doktorantki były próby wykorzystania otrzymanych soli imidazoliniowych do wytworzenia N-heterocyklicznych karbenów, które posłużyły dalej, jako ligandy w kompleksach metatetycznych katalizatorów rutenowych. Niestety próby wprowadzenia karbenów heterocyklicznych syntetyzowanych uprzednio, potencjalnych katalizatorów dla reakcji metatezy olefin, nie powiodła się. Próby syntezy nowych katalizatorów z soli nitrofenylowych nie doprowadziły do uzyskania pożądaných produktów. Podobnie katalizator z ligandem nitrobenzylowym okazał się zbyt wrażliwy na czynniki zewnętrzne (woda, tlen). Dopiero wykorzystanie katalizatorów indolidynowych zawierających także podstawniki nitrobenzylowe doprowadziły do otrzymania katalizatorów oznaczonych w pracy jako związki 114a i 114b aktywnych w reakcji metatezy olefin. Otrzymane związki były odporne na wpływ czynników zewnętrznych. Otrzymano również katalizator metatezy z ligandem azotanowym N-mezytyloimidazoliniowym, który był trwały w warunkach standardowych i wykazywał aktywność w reakcji metatezy po aktywacji roztworem kwasu solnego.

Syntezy wyżej wymienionych związków (114a i 114b) oraz syntezy ostatniego związku (120) uważam za najważniejsze osiągnięcia doktorantki.

Opracowany profil aplikacyjny dla związku 120 był przydatny w reakcji metatezy nawet w roztworach wodnych. Otrzymane pochodne steroidowe (102 - 107) wykazywały interesujące właściwości biologiczne, w szczególności przeciwbakteryjne dla wybranych szczepów bakterii oraz przeciwgrzybiczne.

Zazwyczaj w tym miejscu recenzji pora na uwagi krytyczne ale tych praktycznie nie ma.

Praca napisana jest poprawną polszczyzną, posiada staranną szatę edytorską. Przedstawione przez doktorantkę wyniki badań są dobrze udokumentowane, poprawność struktur otrzymanych związków potwierdzona metodami spektroskopowymi i nie budzą one moich wątpliwości. Dyskusja wyników prawidłowa. Rozprawa zawiera dużo oryginalnego materiału eksperymentalnego a część wyników już opublikowano (5 publikacji, 1 zgłoszony patent).

Reasumując moją recenzję stwierdzam, że przedstawiona rozprawa spełnia zarówno zwyczajowe jak i ustawowe wymagania stawiane rozprawom doktorskim i rekomenduję Radzie Wydziału Biologiczno – Chemicznego w Białymstoku nadanie pani mgr Marcie Malinowskiej tytułu doktora nauk chemicznych.

Józef Mieczkowski

