ZACHODNIOPOMORSKI UNIWERSYTET TECHNOLOGICZNY W SZCZECINIE

Wydział
Technologii i Inżynierii
Chemicznej

Szczecin, 15.04.2018

dr hab. Jacek Sośnicki, prof. nadzw.
Katedra Chemii Organicznej i Chemii Fizycznej
Zakład Chemii Organicznej

Recenzja pracy doktorskiej mgr inż. Agaty Melanii Goszczyńskiej zatytułowanej **„Reduktywne aminowanie kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych i ich pochodnych. Zastosowanie procesu w syntezie związków heterocyklicznych"**

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska Pani mgr inż. Agaty Melanii Goszczyńskiej została wykonana w Instytucie Technologii Chemicznej Organicznej, Wydziału Technologii i Inżynierii Chemicznej Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie pod promotorską opieką dr hab. inż. Haliny Kwiecień, prof. nadzw.

Celem pracy doktorskiej mgr inż. Agaty Melanii Goszczyńskiej było opracowanie praktycznej metody syntezy estrów metylowych kwasów 2-(2-fenyloamino-fenoksy)alkanowych, opartej na reduktywnym aminowaniu 2-formylofenoksylowych substratów poprzez zasady Schiffa lub azyny. Dodatkowym celem pracy było wykorzystanie opracowanej metody do otrzymania związków heterocyklicznych opartych na szkielecie benzo[1,4]oksazepin-3-onu. Autorka, będąc świadoma potencjalnych właściwości biologicznych syntezowanych związków, postanowiła, że zostaną one zbadanie pod kątem działania bakteriobójczego, pestycydowego i biobójczego, tak więc istotnym celem pracy było otrzymanie pochodnych aktywnych biologicznie.

Należy podkreślić, że podjęcie badań w zakresie opracowania metody syntezy pochodnych kwasów 2-(2-fenyloaminofenoksy)alkanowych metodą aminowania redukcyjnego jest ważne zarówno z chemicznego, jak i technologicznego punktu widzenia. Dwufunkcyjny charakter tych związków stwarza duże możliwości w wykorzystaniu ich właściwości chemicznych w syntezie związków organicznych o bardziej złożonej budowie i nowych interesujących właściwościach biologicznych. Opracowanie nowej technologii w tej dziedzinie może być przyczynkiem do jej szerszego zastosowania w syntezie związków bioaktywnych, do zmniejszenia kosztów ich wytwarzania, a tym samym do zwiększenia

zainteresowania ich produkcją przez przemysł farmaceutyczny. Podjęta tematyka wpisuje się zatem w aktualną problematykę poszukiwania nowych rozwiązań technologicznych. Należy dodać, że praca jest kontynuacją tematu badawczego eksplorowanego w Zakładzie Syntezy Organicznej i mocno wpisuje się w zainteresowania naukowe promotorki.

Pod względem formalnym oceniana dysertacja ma układ klasyczny i zawiera wszystkie elementy charakteryzujące poprawnie przygotowane dysertacje. W jej skład wchodzą następujące elementy: streszczenie, wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń, wprowadzenie, część literaturowa, cel i zakres badań, omówienie wyników, podsumowanie i wnioski, cześć doświadczalna oraz spis literatury, spis rysunków, schematów i tabel. Całość liczy 217 stron. Do pracy został dołączony rozdział dotyczący dorobku naukowego Doktorantki. Praca napisana jest w sposób zwięzły, poprawnym językiem. Na wyróżnienie zasługuje strona graficzna pracy, gdyż obfituje ona w wysokiej jakości rysunki, fragmenty widm i schematy reakcji. Rysunki są dobrze dobrane i umieszczone w odpowiednim miejscu, co znacznie ułatwia orientowanie się w omawianych zagadnieniach. Zaproponowane rozdziały nie budzą moich zastrzeżeń, jakkolwiek uważam, że cel i zakres badań przedstawiony na 59 stronie, powinien być napisany w całości jako plan przyszłych zamierzeń, a nie jako streszczenie tego, co już zostało zrobione.

W pierwszych dwóch rozdziałach części teoretycznej Doktorantka przedstawiła zwięzłe kompendium wiedzy na temat redukcyjnego aminowania związków karbonylowych oraz znaczenia tej metody w syntezie związków heterocyklicznych. Z dość obszernego materiału źródłowego Doktorantka dokonała wyboru, pokazując najważniejsze elementy przemawiające za stosowaniem metody jedno- i dwuetapowej, omówiła też stosowane reduktory i syntezę wybranych układów heterocyklicznych. W trzecim rozdziale Doktorantka przedstawiła aktywność biologiczną kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych i ich pochodnych, a także zastosowanie wspomnianych związków w syntezie skondensowanych układów heterocyklicznych o aktywności biologicznej. Moim zdaniem wybór zagadnień jest w pełni uzasadniony i bardzo dobrze koresponduje z tematem rozprawy doktorskiej, a ponadto bardzo dobrze wprowadza czytelnika w główne zagadnienia rozprawy.

W części pt. „Badania własne" Pani mgr inż. Agata Goszczyńska omówiła wyniki jednoetapowego reduktywnego aminowania kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych i ich estrów. Badania te zaczęła od szeroko zakrojonej syntezy substratów metodami opisanymi w

literaturze naukowej. Otrzymała 11 estrów podstawionych różnymi grupami alkilowymi w pozycji α w stosunku do grupy karbonylowej oraz opcjonalnie funkcjonalizowanych w pierścieniu benzenowym grupą nitrową w pozycji C-4 oraz grupą metoksylową w pozycji C-6. Otrzymała także dwa kwasy w wyniku hydrolizy. Wydajności tych reakcji były dobre. Ten fragment pokazuje, jak dużo pracy włożyła Doktorantka w przygotowanie materiału do docelowych syntez. Badając jednoetapowy proces aminowania redukcyjnego Doktorantka stosowała jako układy redukujące: triaceoksyborowodorek sodu (STAB), wodór nad katalizatorem palladowym osadzonym na węglu oraz Zn w kwasie octowym. W przypadku zastosowania triacetoksyborowodorku sodu dokonała daleko idącej optymalizacji reakcji modelowej, zmieniając szereg parametrów mogących wpływać na wydajność, którą oznaczała za pomocą chromatografii gazowej. Takie działanie jest jak najbardziej poprawne w badaniach reakcji organicznych i cieszy fakt, że udało się Doktorantce znaleźć optymalne warunki. Dla uzupełnienia podanych informacji warto byłoby jednak dodać, jaką względną metodą analityczną oznaczono ilości otrzymywanego aminoestru 7a za pomocą GC. Istotne w dalszych działaniach było to, że znalezione optymalne warunki pozwoliły otrzymać produkt 7a oraz 6 kolejnych związków z dobrymi wydajnościami liczonymi na wydzielony produkt. Uważam jednak, że przy opisie tych reakcji, pokazanych na stronie 66, oddzielnie podawanie wydajności w Tabeli 2 jest zbędne, gdyż, wystarczyłoby te dane umieścić na schemacie 14. W dalszych badaniach Doktorantka stwierdziła, że również zastosowanie wodoru nad palladem lub cynku w kwasie octowym daje produkty aminowania redukcyjnego z dobrymi wydajnościami, lecz metody te mają ograniczone zastosowanie dla pochodnych zawierających grupy nitrowe. W kolejnej części pracy synteza aminoestrów została przeprowadzona metodą dwuetapową z wydzieleniem pośrednich imin. Doktorantka dokonała oceny i porównania jednoetapowej i dwuetapowej metody syntezy aminoestrów oraz wyciągnęła z tego wnioski, pokazujące wady i zalety obu metod, z którymi można się zgodzić. Stosując opracowane wcześniej warunki, Doktorantka przeprowadziła aminowanie redukcyjne kwasu 2-(2-formylofenoksy)butanowego i otrzymała odpowiedni aminokwas. Badając ten produkt metodą GC-MS Doktorantka zauważyła, że ulega on spontanicznej cyklizacji w komorze nastrzykowej. Obserwacja ta stała się przyczynkiem – do moim zdaniem – najciekawszego fragmentu badań, a mianowicie do syntezy pochodnych benzoksazepin-3-onu. Jeden z fragmentów badań nad syntezą tego właśnie układu dotyczył redukcji azyn z utworzeniem NH-funkcjonalizowanych związków, inny zaś opierał się na zasadowej

hydrolizie aminoestru połączonej ze spontaniczną cyklizacją wewnątrzcząsteczkową. Ze względu na słabą nukleofilowość grupy fenyloaminowej cyklizacja nie była trywialna i Doktorantka poświęciła wiele czasu na znalezienie optymalnych warunków tych przemian. Zauważyła, że synteza w wyniku aminolizy modelowego aminoestru prowadzi do N-fenylowych pochodnych bez rozpuszczalnika w wysokiej temperaturze, a najlepiej z dodatkiem żelu krzemionkowego. Proces ten wymagał jednak precyzyjnego kontrolowania temperatury ze względu na łatwy rozkład produktów, co – jak sadzę – skłoniło Doktorantkę do zastosowania mikrofal jako alternatywnego źródła energii. Wstępne próby poczynione na modelowym aminoestrze przyniosły pozytywny wynik w eksperymencie z zastosowaniem $ZnCl_2$ jako kwasu Lewisa. Ciekawe są też rezultaty aplikacji opracowanej metody z zastosowaniem promieniowania mikrofalowego w obecności $ZnCl_2$ do pochodnych z grupami metoksylowymi w pierścieniu fenyloaminowym oraz grupami nitrowymi i metoksylowymi w pierścieniu fenoksylowym, z których wynika, że podstawniki wpływają na przebieg reakcji, co zobrazowano na schemacie 35. Ten fragment pokazuje godne pochwały dążenie Doktorantki do sięgania po nowe techniki eksperymentalne, jednakże w przypadku zauważenia ciekawego efektu podstawnikowego byłoby wskazane podjęcie próby wyjaśnienia lub interpretacji obserwowanego zjawiska.

Badania biologiczne w dużej mierze potwierdziły przewidywaną aktywność biologiczną wielu otrzymanych związków, które celowo wyposażono w grupy nitrowe lub/i metoksylowe. W ocenie wyników badań biologicznych Doktorantka słusznie zauważyła, że zróżnicowana aktywność bakteriobójcza może być związana z lipofilowością otrzymanych związków. Szkoda jednak, że nie poparła tej tezy próbą skorelowania wartości MIC z wartościami parametru lipofilowości (np. log P), które dość łatwo można wyznaczyć praktycznie lub teoretycznie. Taka próba być może pozwoliłaby w przyszłości znaleźć strukturę o optymalnej lipofilowości.

Nieodłączną częścią każdej pracy dotyczącej syntezy organicznej jest analiza strukturalna otrzymanych związków. Doktorantka w swojej pracy również taką analizę przeprowadziła, stosując metody spektroskopowe oraz metodę chromatografii gazowej połączonej ze spektrometrią mas (GC-MS). Ogólne wrażenie dotyczące tych fragmentów pracy jest pozytywne, gdyż pokazuje duże zaangażowanie Doktorantki również na tym polu, jej dbałość o szczegóły oraz umiejętny dobór metody analitycznej do rozwiązania danego

problemu. Przykładem może być znalezienie sygnału NH w widmach ^{1}H NMR w wyniku wytrząsania z D_2O, przeprowadzenie reakcji w probówce NMR, zastosowanie spektroskopii Ramana do układów symetrycznych, czy też zastosowanie techniki ^{13}C-DEPT NMR. Godne pochwały są także próby analizy fragmentacji masowej.

Moje uwagi dotyczące tej części pracy nie są krytyką, lecz mają raczej charakter dyskusyjny i są następujące:

1) Doceniając dążenie Doktorantki do wyjaśnienia kwestii wiązań wodorowych w otrzymanych cząsteczkach uważam, że analiza wykonana metodą IR, polegająca na porównaniu położeń pasm grupy protonoakceptorowej w ciele stałym i roztworze jest działaniem zbyt daleko idącym, gdyż zmiany grupy protonoakceptorowej z natury są niewielkie, ponadto różne położenie pasma dla ciała stałego i dla cieczy może być wynikiem upakowania w sieci krystalicznej tego pierwszego.

2) Chwaląc Doktorantkę za dokładne przypisania sygnałów rezonansowych NMR, sugerowałbym jednak, żeby nie dzielić szerokiego sygnału ^{1}H NMR grupy NH na dwie połówki po 0.5 H, a dany sygnał opisywać jako szeroki singlet (broad singlet, br s), a także żeby unikać opisu „nierozdzielony dd" dla sygnału, który „zawiera" dwie podobne stałe sprzężenia. W tym przypadku należało podjąć próbę wyznaczenia stałych sprzężenia, a w przypadku, gdyby to się nie udało, należałoby opisać ten sygnał jako multiplet.

3) W opisie widm ^{13}C NMR należy unikać żargonu typu „sygnały węgli" i używać moim zdaniem bardziej poprawnego sformułowania „sygnały pochodzące od atomów węgla".

Przechodząc do oceny rozdziału prezentującego spis literatury, w którym łącznie zacytowano 264 pozycje, należy stwierdzić, że wybór cytowanych publikacji jest dobrze przemyślany i wskazuje na dobrą znajomość dostępnych źródeł literaturowych w przedmiotowej tematyce. Zdecydowana większość cytowanych prac została opublikowana w ostatnich dwóch dekad.

Ponieważ praca ma charakter technologiczny, dlatego chciałbym poprosić Doktorantkę o wyjaśnienie dwóch kwestii z tego obszaru. Pierwsza dotyczy schematu ideowego na stronie 85. Wydaje mi się, że dodanie do mieszaniny poreakcyjnej wody – czyli rozpuszczalnika, który nie był medium reakcji, a w którym produkt reakcji się nie rozpuszcza – wskazuje na proces wytrącania, a nie rozcieńczania – proszę o komentarz w tej sprawie.

Drugie pytanie dotyczy zmiany skali reakcji. Na podstawie własnych obserwacji wiem, że już 10-krotna zmiana skali reakcji powoduje zmiany w wydajnościach. W związku z tym nasuwa mi się pytanie, czy Doktorantka wykonywała reakcje w różnej skali i jakie były tego efekty. Informacji takiej w pracy nie znalazłem.

Z obowiązku recenzenta zmuszony jestem wymienić jeszcze kilka nieścisłości pojawiających się w pracy. Uważam, że nazywanie borowodorków sodu wodorkami metali może być mylące, gdyż nazwa ta jest zarezerwowana dla związków, w których wstępuje wiązanie metal-wodór. Moim zdaniem lepiej jest używać pełnej nazwy lub związki te nazywać kompleksowymi wodorkami metali. Na stronach 59 i 61 reakcja eteryfikacji fenolu przeprowadzona „zmodyfikowaną metodą Williamsona" nazywana jest kondensacją, a przecież jest to typowa reakcja substytucji nukleofilowej. Na stronie 77, 1 i 3 wers od dołu zamiast słowa „amfilion" powinno być słowo „amfijon". Na stronie 119, 19 wers od góry: sądzę, że zamiast słowa „heterogeniczny" należało użyć słowa „heterocykliczny". Na stronie 123, 12 wers od góry wydaje mi się, że zamiast słowa „dehydrującym" powinno być słowo „dehydratującym". Na schemacie 17, po addycji do grupy karbonylowej atom azotu przyjmuje ładunek ujemny, powinien być dodatni. Na schemacie 23 zamiast H_3O^- powinno być H_3O^+. W tabeli 8, związek 7l: zamiast H_2 powinno być H. Na rysunku 38 (str. 91) pokazana równowaga reakcji chemicznej nie jest zgodna z jej stechiometrią.

Mimo tych drobnych usterek i niedociągnięć chciałbym podkreślić, że rozprawa przygotowana jest na dobrym poziomie naukowym. Wyniki badań wskazują, że Autorka zrealizowała postawione sobie cele, bardzo dobrze opanowała kunszt eksperymentatorski, wykazała się dużą sprawnością i samodzielnością w przeprowadzaniu syntez organicznych i analiz strukturalnych. Poczynione uwagi nie umniejszają zatem pozytywnej oceny merytorycznej.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani mgr inż. Agaty Goszczyńskiej stanowi indywidualne rozwiązanie uzyskane w ramach procesu naukowego i spełnia wymogi ustawy z dnia 14 marca 2003 roku „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach w zakresie sztuki" (Dz. U. nr 65, poz. 595). Wnioskuję zatem do Rady Wydziału Technologii i Inżynierii Chemicznej ZUT w Szczecinie o dopuszczenie Pani mgr inż. Agaty Melanii Goszczyńskej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jacek Sobiński