



Wydział Chemiczny
Katedra Technologii Chemicznej Organicznej i Petrochemii

Prof. dr hab. inż.
Anna Chrobok
Profesor

Gliwice, 05.09.2021

Recenzja

rozprawy doktorskiej Pani mgr Joanny Malarz

pt. „Związki allilowe w syntezie tripodstawionych izoksazolin”

Przedłożona do oceny dysertacja została wykonana przez Panią mgr inż. Joannę Malarz na Wydziale Nauk Ścisłych i Technicznych, w Instytucie Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach. Praca powstała w zespole Pana prof. dr hab. inż. Stanisława Krompca. Promotorem pomocniczym doktoratu był Pan dr hab. inż. Sebastian Pawlus, prof. UŚ.

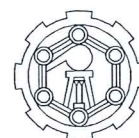
Tematyka pracy doktorskiej dotycząca wykorzystania związków allilowych w syntezie 2-izoksazolin jest kontynuacją badań prowadzonych w zespole Pana prof. Krompca od wielu lat. Jest związana z realizacją dwóch grantów badawczych finansowanych przez NCN, kierowanych przez Pana prof. Krompca.

Związki zawierające pierścień izoksazolinowy mają różnorodne zastosowania, a wiele z nich jest aktywna biologicznie. Naturalnie występujące izoksazoliny o możliwym działaniu przeciwnowotworowym są wytwarzane przez gąbki morskie. Z uwagi na swoje własności biologiczne mogą być potencjalnymi lekami wobec szerokiego spektrum mikroorganizmów, pasożytów czy też komórek nowotworowych. Być może najczęściej spotykanymi produktami zawierającymi izoksazoliny są leki weterynaryjne stosowane w celu zapobiegania inwazji pcheł u psów. Dodatkowo zawierają je środki terapeutyczne używane w leczeniu cukrzycy oraz zapobiegające powstawaniu zakrzepów. Tak więc poszukiwania efektywnych metod syntezy izoksazolin jest niezwykle istotne.

Politechnika Śląska
Wydział Chemiczny
Katedra Technologii Chemicznej Organicznej i
Petrochemii

ul. Krzywoustego 4, 44-100 Gliwice
+48 32 237 29 17/+48 32 237 10 32 (fax)
anna.chrobok@polsl.pl

NIP 631 020 07 36
ING Bank Śląski S.A. o/Gliwice 60 1050 1230
1000 0002 0211 3056



Rozprawa doktorska została podzielona tradycyjnie na 3 zasadnicze części: część teoretyczną obejmującą 51 stron, część badawczą zawierającą 96 stron i 235 stronicowy rozdział zawierający część eksperymentalną. Pracę kończy rozdział dotyczący podsumowania wyników.

Część literaturowa dysertacji obejmuje charakterystykę reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenków nitryli do pochodnych alkenów, która uważana jest za podstawową i uniwersalną metodę otrzymywania izoksazolin. W drugim rozdziale zawarto opis metod syntezy izoksazolin oraz ich zastosowanie w chemii organicznej i biomedycznej. Przedstawiono otrzymywanie izoksazolin w reakcjach cykloaddycji międzymolekularnej, w tym z udziałem kwasów Lewisa oraz cykloaddycji wewnątrz-molekularnej lub w innych reakcjach. Kolejny rozdział opisuje proces izomeryzacji olefin z uwzględnieniem katalizy zasadowej jak i z udziałem kompleksów rutenu. Ostatnim, jednak bardzo istotnym zagadnieniem obejmującym problematykę badań zawartych w pracy doktorskiej jest metateza olefin. Doktorantka przedstawia popularnie używane katalizatory rutenowe metatezy wraz z katalizatorem Hoveydy-Grubbsa II generacji oraz reakcję homometatezy.

Czytając ten rozdział można stwierdzić, że Doktorantka cytując 298 aktualnych pozycji literaturowych dokonała bardzo przejrzystego i krytycznego przeglądu stanu wiedzy w przedmiotowym temacie. Cytowania umieszczone w całej pracy wynoszą 434 pozycje. Wydaje się, że można było bardziej krytycznie dobierać cytowania lecz ogrom i różnorodność reakcji opisanych w doktoracie w pełni do tego upoważniają. Wszystkie zamieszczone we wstępie informacje są niezbędne do podjęcia dyskusji nad wynikami pracy, tak więc stanowią integralną część rozprawy. Rozdział ten czytałam z zaciekawieniem, omawiane zagadnienia są wspaniale zilustrowane schematami, które w sposób metodyczny ułatwiają czytelnikowi podążanie za omawianą literaturą. Trochę zabrakło mi własnego spojrzenia Doktorantki na przedstawiane dane literaturowe, krótkich komentarzy i podsumowania stanu wiedzy opisanej w literaturze. Czytając tą część pracy nasunęły mi się następujące pytania: jaka jest rola rozpuszczalnika w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej? Jaką rolę mogą pełnić ciecze jonowe w syntezie izoksazolin?

Omówienie wyników zawiera uporządkowany opis badań przeprowadzonych przez Doktorantkę, których przebieg jest dokładnie opisany w części doświadczalnej. Praca poświęcona jest otrzymywaniu 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenków nitryli do funkcjonalizowanych alkenów. Użyte w pracy dipolarofile

uzyskano używając związków allilowych (o ogólnym wzorze $QCH_2CH=CH_2$) w reakcji migracji wiązania podwójnego ($QCH=CHCH_3$), w reakcji homometatezy ($QCH_2CH=CHCH_2Q$) oraz w tandemie reakcji homometateza - izomeryzacja ($QCH=CHCH_2CH_2Q$) i izomeryzacja - homometateza ($QCH=CHQ$). Tak więc, aby rozpocząć właściwe badania Doktorantka w pierwszym etapie badań musiała otrzymać kilkadziesiąt substratów, w tym pochodne benzaldoksymów, tlenki benzonitryli, związki allilowe o ogólnym wzorze $QCH_2CH=CH_2$ oraz $QCH_2CH=CHCH_2Q$, układy O-, N-, C- i but-1-enu o ogólnym wzorze $QCH=CHCH_2CH_2Q$. Warto podkreślić, że wiele spośród tych związków nie były jak dotąd znane i opisane w literaturze. Ciekwa jest innowacyjna metoda otrzymywania eteru (Z)-fenylo-(1-propenyloвого) oraz sulfidu (E + Z)-fenylo-(1-propenyloвого) w reakcji izomeryzacji, przebiegająca w obecności katalizatora PT 18-korona-6 oraz zasady KOH. Proszę o zaproponowanie mechanizmu tej reakcji.

W kolejnej części badań Doktorantka przeszła do syntezy 5-O- oraz 4-O-podstawionych izoksazoli w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej mało trwałych aromatycznych tlenków oraz trwałych aromatycznych tlenków nitryli do eterów arylo-(1-propenyloowych) oraz alkilowo-(1-propenyloowych). W trakcie badań zaobserwowano, że tlenki nitryli, mogą ubocznie ulegać ubocznej reakcji dimeryzacji. Następnie opisana została synteza 5-N- oraz 4-N-podstawionych izoksazolin w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej trwałych tlenków benzonitryli do układów N-(1-propenyloowych) oraz 5-C- oraz 4-C-podstawionych izoksazolin w reakcji cykloaddycji 1 tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu do układów C-(1-propenyloowych).

Doktorantka pokazała, że reakcje cykloaddycji 1,3-dipolarnej aromatycznych tlenków podstawionych benzonitryli do eteru (E+Z)-fenylo-(1-propenyloвого) zachodzą w większości przypadków w sposób regioselektywny. Jednak nie można było na podstawie porównania stosunku izomerów produktów reakcji ze stosunkiem izomerów konfiguracyjnych E/Z dipolarofila zaproponować jednoznaczny mechanizm reakcji. Natomiast w przypadku cykloaddycji 1,3-dipolarnej 2,6-dichlorobenzonitrylu, 2,4,6-trimetylobenzonitrylu czy 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu do eterów (E+Z)-1-propenyloowych jest ona w pełni regioselektywna, co może potwierdzać uzgodniony, jednoetapowy mechanizm reakcji.

W przypadku reakcji cykloaddycji trwałych aromatycznych tlenków (tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu, tlenku 2,4,6-trimetylobenzonitrylu oraz tlenku 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu do N-(1-propenylo) amidów wykazano, że nie zachodzą w sposób regioselektywny, otrzymano 5-N- oraz 4-N-podstawione izoksazoliny. Podobnie w przypadku

cykloaddycji tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu do układów C-(1-propenylowych) otrzymywano 5-C- oraz 4-C-podstawione izoksazoliny. Natomiast cykloaddycja aromatycznych tlenków nitryli do 5-(1-propenylo)-2,2'-bitiofenu zachodzi w sposób regioselektywny. W wyniku tej reakcji otrzymano wyłącznie 3-arylo-5-(2,2'-bitiofen-5-ylo)-4-metyloizoksazoliny. Kolejna metoda syntezy izoksazolin w reakcji cykloaddycji tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu do sulfidu (E + Z)-fenylo-(1-propenylo) nie zachodzi w sposób regioselektywny.

Ciekawą techniką zastosowaną w ramach pracy doktorskiej jest wysokie ciśnienie - 1,2 ($\pm 0,2$) GPa. Stosując takie warunki Doktorantka opracowała metodę syntezy 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin z wysoką wydajnością, w krótkim czasie reakcji. Ciśnienie nie miało jednak wpływu na regio- oraz stereoselektywność reakcji.

Inną metodą, w kaskadowej reakcji: homometateza - izomeryzacja -cykloaddycja 1,3-dipolarna Doktorantka otrzymała również 3,4,5-tripodstawione izoksazoliny. Dodatkowo otrzymane zostały trans-3,4,5-tripodstawione izoksazoliny w cykloaddycji aromatycznych tlenków nitryli do 1,2-dipodstawionych pochodnych etenu.

Doktorantka podjęła się również wykonania prób aromatyzacji 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin. Reakcja aromatyzacji układu modelowego – (cis+trans)-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny, zakończyła się sukcesem, natomiast w reakcji aromatyzacji 5-O- oraz 5-N-podstawionych izoksazolin nie uzyskano odpowiednich 5-O- oraz 5-N-podstawionych izoksazoli, tylko 3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metyloizoksazol. Odwodornienie 5-C-podstawionych izoksazolin powodowało powstawanie 5-C-podstawionych izoksazoli.

W ostatnim ważnym kroku Doktorantka poddała badaniom wybrane związki pod kątem aktywności przeciwgrzybiczej wobec szczepów patogennych grzybów. Badania wykazały wysoką aktywność przeciwgrzybiczą badanych związków, w przypadku niektórych nawet wyższą niż flukonazolu, cyprofloksacyny, izoniazylu czy pirazynamidu.

Ważnym aspektem pracy była również rzetelna i skrupulatna analiza właściwości fizykochemicznych uzyskanych produktów (^1H NMR, ^{13}C NMR, 2D-NMR, IR, HRMS). Warto podkreślić ogrom związków otrzymanych przez Doktorantkę i jej zdolności analityczne oraz systematykę w dokumentacji wyników.

Pracę doktorską kończy rozdział podsumowanie i wnioski, który w sposób bardzo szczegółowy podsumowuje wszystkie wykonane w ramach doktoratu wyniki. Zabrakło znowu podsumowania, szkoda, bo Doktorantka ma czym się pochwalić.

Podsumowując, do największych osiągnięć pracy doktorskiej należy:

- opracowanie metod otrzymywania układów O-, N-, C- oraz S-(1-propenyłowych); 1,4-dipodstawionych pochodnych but-2-enu; 1,4-dipodstawionych pochodnych but-1-enu; benzaldoksymów, trwałych tlenków nitryli oraz niektórych związków allilowych,
- opracowanie metod syntezy izoksazolin w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenków nitryli generowanych *in situ* z oksymów do eteru fenylo-(1-propenyłowego),
- opracowanie metod syntezy izoksazolin w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej trwałych aromatycznych tlenków nitryli do układów O-, N-, C- oraz S-(1-propenyłowych),
- opracowanie metod syntezy pochodnych izoksazolin w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej trwałych aromatycznych tlenków nitryli do 1,4-dipodstawionych pochodnych but-2-enu, 1,4-dipodstawionych pochodnych but-1-enu oraz 1,2-dipodstawionych etenu;
- opracowanie metod syntezy izoksazolin w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu do pochodnych alkenów, prowadzonej w warunkach wysokiego ciśnienia,
- potwierdzenie użyteczności otrzymanych związków poprzez badania biologiczne 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin.

W dobie troski o środowisko i zrównoważonego rozwoju, już we wczesnym stadium projektowania syntezy należy zwrócić uwagę na zasady zielonej chemii, toksyczność reagentów i środków pomocniczych, w tym rozpuszczalników i katalizatorów oraz na niską odpadowość czy niskie nakłady energetyczne. Badania dotyczące prób pogodzenia dwóch ważnych aspektów: ekonomicznego i środowiskowego są niesłychanie ważne. Zaproponowane w doktoracie nowe metody syntetyczne nie zostały pod tym kątem przeanalizowane. A przecież Doktorantka wybiera w swoich pracach chociażby reakcję metatezy czy technikę katalizy przeniesienia międzyfazowego, które są znane jako szandarowe przykłady przyjaznych dla środowiska rozwiązań. Może zabrakło w podsumowaniu kilku słów odniesienia do tego problemu. Jak przedstawione badania wpisują się w zrównoważony rozwój?

Dorobek naukowy Doktorantki jest udokumentowany dobrymi publikacjami z listy JCR. Doktorantka od 2009 roku jest współautorem 14 publikacji, 19 patentów oraz jednego zgłoszenia patentowego. Prezentowała wyniki swoich badań w formie 15 posterów oraz komunikatów na konferencjach krajowych oraz międzynarodowych.

Doktorantka odbyła 3 miesięczny staż w Sieci Badawczej Łukasiewicz - Instytut Metali Nieżelaznych w Gliwicach oraz krótki pobyt na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza na

Wydziale Chemii w ramach programu stypendialnego TWING - Transfer Wiedzy Nauka – Gospodarka. Należy podkreślić, iż część patentów, w których Doktorantka jest współautorem powstała we współpracy z Instytutem Metali Nieżelaznych. Świadczy to o wysokiej apikalności prowadzonych badań. Doktorantka jest współautorem 8 prac badawczo-rozwojowych. Brała czynny udział w realizacji aż 7 dużych projektów krajowych i dodatkowo 7 projektów unijnych. W dwóch z nich pełni rolę kierownika etapu. Świadczy to o jej dużych umiejętnościach badawczych i organizacyjnych. Była również wykonawcą w 4 pracach naukowo-badawczych zleconych przez KGHM Polska Miedź S.A.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa jest przykładem dobrze zaplanowanej i rzetelnie wykonanej nowatorskiej pracy. Doktorantka wykazała się umiejętnością prowadzenia pracy badawczej, znajomością spektroskopowych metod analitycznych oraz w sposób poprawny formułowała wnioski na podstawie obszernego i wartościowego materiału doświadczalnego. Dodatkowo, w mojej ocenie wyniki pracy są bardzo ważne dla przyszłych praktycznych zastosowań. Przy redakcji tak dużej pracy nie sposób uniknąć kilku pomyłek literowych, niemniej jednak jest ich niewiele (gdzie nie gdzie brakuje kropek, słów w spisie treści, czasem też przecinki są postawione w niewłaściwych miejscach).

Na podstawie oceny pracy doktorskiej Pani mgr Joanny Malarz, pt. „Związki allilowe w syntezie tripodstawionych izoksazolin” stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom doktorskim określone w art. 16 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (tekst jedn. Dz. U. z 2017 r., poz. 1789). Zgodnie z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. przepisy wprowadzające ustawę stanowią, że przewody doktorskie, (...), wszczęte i niezakończone przed dniem wejścia w życie ustawy, o której mowa w art. 1, są przeprowadzone za zasadach dotychczasowych, z tym, że jeżeli nadanie stopnia doktora, (...), następuje po dniu 30 kwietnia 2019 r. stopień (...) nadaje się w dziedzinach i dyscyplinach kreślonych w przepisach wydanych na podstawie art. 5 ust. 3tej ustawy. Tak więc wnioskuję do Rady dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Śląskiego o przyjęcia pracy i dopuszczenie Pani mgr Joanny Malarz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

