



Politechnika Łódzka

Instytut Technologii Polimerów i Barwników

Prof. dr hab. inż. Jolanta Sokołowska

Łódź, 12 VII 2017 r.

RECENZJA

**rozprawy doktorskiej Pana mgr. Marcina Szali
zatytułowanej**

*„Funkcjonalizacja wybranych pochodnych chinoliny w oparciu o reakcje typu
aromatycznej substytucji elektrofilowej”*

Rozprawa doktorska Pana mgr. Marcina Szali została zrealizowana na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii w Instytucie Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach pod kierunkiem dr. hab. inż. Jacka Nycza. Celem niniejszej dysertacji była funkcjonalizacja wybranych pochodnych chinoliny na drodze podstawienia elektrofilowego prowadząca do otrzymania wielu nowych związków chemicznych, potwierdzenie ich struktury chemicznej dzięki zastosowaniu metod spektroskopowych takich jak: ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, ^{19}F -NMR, IR, UV-Vis i spektrometrii masowej, obliczeń kwantowo-chemicznych, badań krystalograficznych oraz badań elektrochemicznych.

Chemia związków heteroaromatycznych cieszy się od dawna dużym zainteresowaniem ze względu na możliwości wykorzystania ich m. in. w farmacji, technologii barwników oraz, w ostatnich czasach, w elektronice. W szczególności pochodne chinoliny znajdują szerokie zastosowanie z powodu właściwości przeciwmalarycznych, przeciwbakteryjnych, przeciwgrzybiczych, właściwości chelatujących, etc. Stąd zainteresowanie funkcjonalizacją pochodnych 8-hydroksychinoliny jest niezwykle ważnym przedsięwzięciem, prowadzącym do otrzymania związków o nieznanych jeszcze właściwościach. Rozprawa doktorska przedstawiona została na 160 stronach maszynopisu i składa się na nią osiem wyraźnie rozdzielonych rozdziałów. Dwa pierwsze to Cel pracy i Część literaturowa, kolejne to Badania własne, Podsumowanie, Część doświadczalna, Literatura oraz Wykaz stosowanych skrótów.

Całość pracy wieńczy Dorobek naukowy Doktoranta. Dysertacja ma więc układ typowy dla prac z dziedziny chemii lub technologii chemicznej. Szata graficzna pracy jest wzorowa. Cytowana bibliografia (226 pozycji) obejmuje szeroki zakres czasowy z uwzględnieniem pozycji XIX-wiecznych aż do najnowszych, co świadczy o aktualności tematyki niniejszej pracy.

Recenzowana praca poświęcona jest funkcjonalizacji pochodnych chinoliny na drodze reakcji podstawienia elektrofilowego S_EAr , chociaż jak wiadomo w jej przypadku możliwa jest również transformacja chemiczna wg mechanizmu podstawienia nukleofilowego S_NAr . W Części literaturowej przedstawiono syntezę chinoliny i jej pochodnych, jej właściwości i możliwości zastosowania oraz omówiono mechanizmy reakcji podstawienia elektrofilowego, w tym reakcje wymiany izotopowej H/D, nitrozowania i nitrowania, sprzęgania z solami diazoniowymi, arylowania Friedela - Craftsa, formylowania na przykładzie reakcji Vilsmeiera – Haacka i Reimera – Tiemanna oraz karboksylowania Kolbego – Schmitta.

W ramach podjętych prac syntetycznych otrzymano 75 pochodnych chinoliny, spośród których znakomitą większość stanowiły jej pochodne podstawione w pozycji 8. W pracy wykorzystano zmodyfikowaną przez Masato Matsugi reakcję Skraupa-Doebnera-Millera, polegającą na ogrzewaniu w temperaturze wrzenia wybranych pochodnych anilin z α , β -nienasyconymi związkami karbonyłowymi (aldehyd krotonowy oraz akrylowy) w układzie dwufazowym składającym się z roztworu kwasu solnego oraz toluenu. Otrzymane związki (18) scharakteryzowano stosując metody spektroskopowe (1H -NMR, ^{13}C -NMR, ^{19}F -NMR, IR, GC/MS) oraz porównując temperatury topnienia, w przypadku związków znanych. Udowodniono, że na wydajność syntezy pochodnych chinoliny metodą Skraupa-Doebnera-Millera wpływa charakter elektronowy podstawników użytej aniliny, zawada steryczna obecnych w niej podstawników oraz rodzaj zastosowanego α , β -nienasyconego związku karbonylowego. Stwierdzono, że im większy objętościowo podstawnik w pozycji 5 chinoliny tym gorsza wydajność syntezy. Podobnie jest, gdy w pozycji 7 chinoliny znajduje się podstawnik halogenowy. Niższą wydajność syntezy stwierdzono także w przypadku, gdy w pozycji 2 pierścienia chinoliny występuje wodór, a nie grupa metylowa, co wiąże się z rodzajem użytego α , β -nienasyconego związku karbonylowego. Dla wybranych związków przeprowadzono badania elektrochemiczne oraz obliczono gęstość elektronową poszczególnych atomów.

W kolejnej części badań syntetycznych podjęto próbę deuterowania pochodnej 8-hydroksy-2-metylochinoliny. Deuterowanie przeprowadzono na trzy sposoby: za pomocą roztworu KOD/D₂O, D₂SO₄/D₂O oraz stosując zmodyfikowaną metodę Skraupa – Doebnera - Millera

zastępując kwas solny, D_2SO_4 w D_2O . Otrzymane wyniki przedyskutowano w kontekście analizy widm masowych, widm 1H -NMR i ^{13}C -NMR zsyntezowanych produktów i stwierdzono selektywność przeprowadzonych reakcji.

W kolejnej części prac syntetycznych przeprowadzono reakcję nitrowania i nitrozowania 8-hydroksy-2-metylochinoliny. W przypadku nitrowania stosowano klasyczne warunki reakcji, w której użyto mieszaninę nitrującą składającą się ze stężonego kwasu siarkowego (VI) i stężonego kwasu azotowego (V) oraz temperaturę nie wyższą niż $5^\circ C$. Stwierdzono, że grupy nitrowe wchodzą w pozycje 5 i 7 chinoliny, co powiązano z najwyższą gęstością elektronową tych atomów węgla. Otrzymany związek zastosowano jako ligand w chemii koordynacyjnej miedzi(I). W ramach badań podstawowych zbadano również widmo emisji otrzymanego związku, określono wydajność kwantową emisji oraz czas jej życia.

Z kolei, w reakcji nitrozowania prowadzonej w temperaturze $15^\circ C$ jako reagenty zastosowano wodny roztwór kwasu siarkowego (VI) oraz roztwór azotanu (III) sodu i stwierdzono, że podstawienie grupy nitrozowej nastąpiło wyłącznie w pozycji 5 szkieletu chinoliny. Należy podkreślić, że otrzymane związki nitrowe i nitrozowe mogą być potencjalnie wykorzystane do syntezy odpowiadających im amin.

Kolejna część prac badawczych obejmowała syntezę 26 związków azowych otrzymanych na bazie 8-hydroksy-2-metylochinoliny. Reakcję diazowania prowadzono w klasycznych warunkach w wyniku czego otrzymano odpowiednie sole diazoniowe, które poddano sprzęganiu z 8-hydroksy-2-metylochinoliną w alkalicznym środowisku wodno-etanolowym. Sprzęganie zachodziło w pozycję 5, czyli w pozycję para do grupy hydroksylowej. Jedynie w przypadku zastosowania charakterze składnika czynnego (sól diazoniowa) pochodnej pirydyny stwierdzono za pomocą GC/MS powstawanie dwóch produktów sprzęgania w pozycję 5 i 7, przy czym ilość drugiej pochodnej była niezwykle mała. Jednocześnie w badaniach krystalograficznych stwierdzono, że produkt reakcji sprzęgania soli diazoniowej 2,6-dimetyloaniliny z 8-hydroksy-2-metylochinoliną może być zastosowany jako ligand rutenu, kiedy to występuje w formie azowej i renu, w przypadku którego występuje w formie hydrazonowej. Jednakże tych obserwacji nie udało się potwierdzić za pomocą 1H -NMR. Dopiero analiza widm UV-Vis pozwoliła w pewnym stopniu domniemywać obecność formy hydrazonowej oraz tautomerii aci-nitro, ale w mojej opinii badania te wymagają dalszej analizy przy zastosowaniu różnych rozpuszczalników oraz być może obliczeń kwantowo-chemicznych. Barwniki azowe otrzymane w niniejszej pracy zastosowano do barwienia poliestru oraz zbadano ich odporność na działanie światła. Najwyższą odpornością (7) odznaczał się barwnik zawierający w składniku czynnym grupę nitrową, najniższą z kolei

odporność miał barwnik, będący pochodną aniliny. Te obserwacje są zgodne ze stanem wiedzy dotyczącej fotostabilności barwników azowych na włóknie poliestrowym.

W kolejnej części pracy poświęcono się syntezie produktów acylowania 8-metoksychinoliny i 8-metoksy-2-metylochinoliny. W tym przypadku stosowano pochodne zawierające zablokowaną grupę hydroksylową, aby uniknąć reakcji O-acylowania. Synteza produktów reakcji acylowania Friedela - Craftsa polegała w pierwszym etapie na rozpuszczeniu chlorku glinu w nitrobenzenie, a następnie dodaniu chlorku benzoilu. Po wygenerowaniu odczynnika elektrofilowego wprowadzono 8-metoksychinolinę lub 8-metoksy-2-metylochinolinę. Reakcja prowadzona była w temperaturze wrzenia w atmosferze argonu. Po rozdzieleniu fazy organicznej od wodnej i jej zobojętnieniu surowy produkt ekstrahowano a następnie oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej. Jednakże wydajność reakcji acylowania nie była zbyt wysoka i mieściła się w przedziale 20-30%. Otrzymane związki zostały scharakteryzowane za pomocą metod spektroskopowych takich jak $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, GC-MS i potwierdziły acylowanie w pozycji 5 szkieletu chinoliny.

W kolejnym etapie badań podjęto próbę formylowania pochodnych chinoliny na przykładzie reakcji Vilsmeiera-Haacka (DMF, POCl_3 , chloroform) oraz Reimera-Tiemanna ($\text{KOH}/\text{H}_2\text{O}$, MeOH, CHCl_3). Stwierdzono, że pierwsza z wymienionych reakcji zachodzi z powodzeniem tylko w przypadku pochodnych chinoliny podstawionych w pozycji 6 grupą N, N-dimetylową, natomiast druga daje trudne do wyizolowania produkty podstawione zarówno w pozycji 5 jak i 7. W ostatniej części badań otrzymano 5 pochodnych karboksylowych wywodzących się z pochodnych 8-hydrokso-2-metylochinoliny podstawionych grupami funkcyjnymi w pozycji 5 i 6 szkieletu chinoliny. W pierwszym etapie generowano sól pochodnej 8-hydrokso-2-metylochinoliny z użyciem *tert* - butanolanu potasu i THF, jako środowiska reakcji. Następnie, po odparowaniu THF dodano DMF i w temperaturze 110–115 °C wprowadzono gazowy ditlenek węgla. Po zobojętnieniu mieszaniny reakcyjnej roztworem kwasu solnego otrzymany produkt oczyszczono na drodze krystalizacji. Reakcja ta znana pod nazwą Kolbego - Schmitta prowadzi do podstawienia w pozycję 7 chinoliny. Otrzymany kwas 8-hydrokso-2-metylochinolino-7-karboksylowy i jego dwie pochodne zbadano pod kątem luminescencji - określono ich wydajność kwantową emisji oraz czas jej życia.

Otrzymane pochodne wykorzystano, jako ligandy w chemii koordynacyjnej miedzi (I) oraz rutenu (II).

W podsumowaniu pragnę zaznaczyć, że realizacja tej pracy wymagała od Doktoranta umiejętności wykorzystania wiedzy interdyscyplinarnej niezbędnej do rozwiązania problemów związanych z ustaleniem i potwierdzeniem struktury otrzymanych, w większości

nowych, związków. Wart podkreślenie jest fakt, że podjęte przez Pana mgr. Marcina Szalę próby syntezy wielu nowych, nieopisanych dotychczas związków z uwzględnieniem możliwości ich praktycznego wykorzystania stanowią istotny element nowości naukowej i przyczyniają się do rozwoju syntezy chemicznej, chemii analitycznej, krystalografii i technologii chemicznej. Nie dostrzegłam również w niej zbyt wielu błędów edytorskich. Ponadto, chciałabym podkreślić wartość naukową i utylitarną zrealizowanej pracy, co częściowo potwierdzone zostało faktem opublikowania niektórych już osiągnięć i zgłoszeń patentowych. Doktorant jest współautorem 11 publikacji oraz współtwórcą 3 zgłoszeń patentowych. Część z tych osiągnięć związana jest bezpośrednio z tematyką omawianej pracy. Doktorant jest także współautorem komunikatów konferencyjnych. Ponadto należy zaznaczyć, że sposób zaplanowania badań, forma przedstawienia wyników oraz ich analiza świadczą o wysokich kompetencjach naukowo-badawczych Doktoranta oraz o właściwym przygotowaniu Go do pracy naukowej.

Pomimo znaczącej wartości naukowej pracy nie mogę zgodzić się z pewnymi stwierdzeniami w niej zawartymi.

Należy do nich m. in. stwierdzenie ze str. 28, sugerujące, że barwniki spożywcze należą do związków toksycznych. W tym miejscu pragnę wyjaśnić, że wszystkie barwniki tzw. spożywcze są szczegółowo zbadane pod kątem toksyczności i te, w tym cytowana w pracy m. in. Tartrazyna z pewnością do takich nie należy, poza faktem, że jej obecność w produktach spożywczych wymaga informacji producenta, że należy ona do barwników działających alergizująco. Ponadto, istotne jest, że w literaturze naukowej, w tym publikacjach dotyczących barwników, zalecane jest stosowanie nomenklatury z tzw. Colour Indexu, czyli np. w przypadku w/w Tartrazyny należy stosować nazwę C. I. Food Yellow 4. To samo dotyczy również innych barwników, gdzie dopuszczalne jest stosowanie nazw zwyczajowych (historycznych), pisanych z dużej litery, co w pracy nie miało miejsca.

Kolejna uwaga dotyczy zdania zawartego w pracy na str. 31, gdzie stwierdzono, że tautomeria pochodnych związków fenolowych jest bardziej skomplikowana, ponieważ „obserwujemy formy azo – enolowe oraz hydrazono – ketonową”. W istocie, równowaga azo - hydrazo obserwowana jest głównie w przypadku pochodnych benzenoazohydroksynaftalenu i w tym kontekście można ją rozważać w przypadku pochodnych 8-hydroksychinoliny. Natomiast w przypadku hydroksylowych pochodnych azobenzenu ma ona miejsce w szczególnych przypadkach, np. w przypadku zawady sterycznej lub w przypadku wpływu podstawników, obecnych w składnikach czynnych lub biernych. Uwagi te jednak nie umniejszają wartości

pracy i recenzent nie oczekuje na nie odpowiedzi w trakcie obrony, niemniej jednak powinny być one wzięte pod uwagę w dalszej działalności publikacyjnej Doktoranta.

W podsumowaniu stwierdzam, że na podstawie oceny pracy doktorskiej Pana mgr. Marcina Szali zatytułowanej „Funkcjonalizacja wybranych pochodnych chinoliny w oparciu o reakcje typu aromatycznej substytucji elektrofilowej” uważam, że recenzowana dysertacja spełnia wszystkie wymogi ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z 16 kwietnia 2003 roku, wraz z późniejszymi zmianami, wnioskuję o przyjęcie pracy i przeprowadzenie dalszych etapów przewodu doktorskiego.

