



Lublin, 16.08.2017

RECENZJA

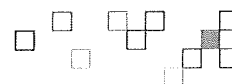
pracy doktorskiej mgr Marcina Szali, zatytułowanej "Funkcjonalizacja wybranych pochodnych chinoliny w oparciu o reakcje typu aromatycznej substytucji elektrofilowej", wykonanej w Instytucie Chemii Uniwersytetu Śląskiego pod kierunkiem dr hab. Jacka Nycza

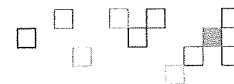
Związki heteroaromatyczne stanowią bardzo bogaty dział chemii organicznej, zarówno pod względem syntetycznym jak i aplikacyjnym. Wprowadzenie heteroatomu do układu aromatycznego, m. in. azotu, tlenu, siarki czy fosforu daje możliwość generowania ogromnej ilości związków organicznych o zróżnicowanych właściwościach fizykochemicznych czy bioaktywnych. Daje to niewyobrażalne wręcz możliwości wykorzystania tego typu połączeń w przemyśle, farmacji, czy w inżynierii nowoczesnych materiałów. Jednym z ważniejszych przedstawicieli związków heteroaromatycznych jest chinolina i jej pochodne, będąca formalnie produktem połączenia benzenu i pirydyny. Szkielet chinoliny może być zlokalizowany w wielu produktach pochodzenia naturalnego a jeden ze związków zawierający ten fragment, a mianowicie chinina, spełnił niebagatelną rolę w zwalczaniu malarii już w XVII wieku. Obecnie, fragment chinoliny znaleźć można w strukturze leków, środków do zwalczania szkodników i patogenów, barwnikach a dodatkowo w materiałach optoelektronicznych. Dlatego też obranie za cel pracy doktorskiej badania nad reaktywnością i zastosowaniem 8-hydroksychinoliny i jej pochodnych wydaje się mieścić w nurcie współczesnej chemii organicznej.

Praca doktorska ma klasyczny podział na część literaturową, badania własne oraz część eksperymentalną. Dodatkowo, Doktorant umieścił w końcowej części doktoratu kopie publikacji, których był współautorem, przy czym zastosował tutaj podział na publikacje, w których wykorzystano materiał znajdujący się w rozprawie doktorskiej oraz publikacje spoza tematyki.

Część literaturowa poświęcona została omówieniu w pierwszej kolejności krótkiego rysu historycznego dotyczącego odkrycia i pierwszego wykorzystania pochodnych chinoliny. W dalszej kolejności Doktorant przeszedł do omówienia w sposób bardzo skrótowy metod syntezy chinoliny i jej analogów skupiając się przede wszystkim na omówieniu reakcji Skraupa i jej rozwinięciu, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmu reakcji. Poza omówieniem tej reakcji, Doktorant wzmiankował jedynie o innych metodach syntezy omawianych związków heteroaromatycznych przedstawiając ogólny zarys reakcji Friedländera, Pfitzingera czy Niementowskiego. Następnie Doktorant przeszedł do omawiania reaktywności pochodnych chinoliny w reakcji aromatycznej substytucji elektrofilowej w każdym przypadku odnosząc ją do dostępnych danych literaturowych dotyczących pochodnych 8-hydroksychinoliny. Omawiane reakcje to reakcje wymiany izotopowej, reakcje nitrowania i nitrozowania, reakcje sprzęgania z solami diazoniowymi, reakcje acylowania Friedela-Craftsa oraz nieco odmiennych co do mechanizmu reakcji Reimera-Tiemanna, Vilsmeiera-Haacka oraz Kolbego-Schmidta.

Część badań własnych Doktorant rozpoczął od opracowania syntezy szeregu pochodnych chinolin, przede wszystkim takich zawierających podstawnik hydroksylowy w pozycji 8. W tym celu zastosował





reakcję Skraupa-Doebnera-Millera otrzymując serię związków heteroaromatycznych z odpowiednich amin aromatycznych i α,β -nienasyconych aldehydów. Docelowe związki otrzymał z różnymi wydajnościami wahającymi się w przedziale 21-84%. Doktorant pokusił się o wyjaśnienie rozbieżności w reaktywności poszczególnych substratów i wymienił czynniki mające Jego zdaniem wpływ na wydajność reakcji. Dla szeregu związków została wykonana analiza rentgenostrukturalna oraz przeprowadzone zostały badania elektrochemiczne.

Po uzyskaniu szeregu wyjściowych chinolin Doktorant rozpoczął badania nad reaktywnością tego typu związków w reakcji substytucji elektrofilowej skupiając na początku swoją uwagę nad reakcją wymiany izotopowej H/D a substratem była 8-hydrokso-2-metylocholina. Doktorant dla porównania przeprowadził wymianę izotopową zarówno w warunkach zasadowych jak i w warunkach kwaśnych. W pierwszym przypadku uzyskał produkt, w którym wymianie uległy wyłącznie atomy wodoru grupy CH_3 , natomiast w środowisku kwaśnym obserwował On tworzenie izotopomerów, w których wymianie ulegały atomy wodoru w pozycjach 5 i 7. Dodatkowo, Doktorant przeprowadził syntezę Skraupa dla wybranej chinoliny w środowisku $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$, co miało na celu otrzymanie perdeuterowanej chinoliny. Jednak w warunkach reakcji zaszła jedynie niecałkowita wymiana atomów wodoru na atomy deuteru.

Kolejnymi reakcjami zbadanymi przez Doktoranta były reakcje nitrowania i nitrozowania, przy czym przeprowadzone one zostały tylko dla 8-hydrokso-2-metylocholinoliny. Na podstawie tych eksperymentów zasugerował On różny przebieg reakcji nitrowania i nitrozowania. Pierwsza ulega głównie reakcji podwójnego nitrowania w pozycjach *orto* i *para* względem grupy hydroksylowej podczas gdy nitrozowanie zachodzi wyłącznie w pozycji *para*.

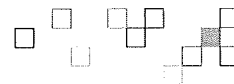
Dużą część swojej pracy Doktorant poświęcił na zbadanie reaktywności otrzymanych przez siebie chinolin wobec soli diazoniowych. W tym celu przeprowadził On serię syntez wychodząc z różnych pochodnych chinoliny oraz różnych amin aromatycznych. Dalsze badania polegały na analizie miejsca tworzenia wiązania pomiędzy chinoliną a solą diazoniową za pomocą spektrometrii mas oraz w niektórych przypadkach na drodze analizy rentgenostrukturalnej a także na badaniach elektrochemicznych otrzymanych związków. Na przykładzie otrzymanych przez siebie związków azowych Doktorant zajął się zbadaniem potencjalnej tautomerii azo-enolowej oraz hydrazono-keetonowej, co udało się potwierdzić za pomocą techniki UV-Vis. Dodatkowo, Doktorant zbadał zachowanie się otrzymanych przez siebie związków azowych pod kątem zmian ich właściwości spektroskopowych w środowiskach o różnym pH. Jako ciekawe rozszerzenie tego fragmentu badań należy wspomnieć o próbie wykorzystania otrzymanych związków azowych do barwienia włókien z tworzywa sztucznego, a otrzymane wyniki wskazują na możliwą aplikację tych związków jako barwników.

W dalszej części pracy Doktorant opisuje wyniki badań nad reakcją acylowania Friedela-Craftsa, gdzie poddał dwie pochodne 8-hydroksychinoliny z zabezpieczoną grupą OH reakcji z chlorkiem benzoilu otrzymując produkty acylowania w pozycji 5.

W pracy znalazło się również omówienie reaktywności dwóch pochodnych chinoliny oraz jednej pochodnej 8-hydroksychinoliny w reakcji Vilsmeiera-Haacka. W pierwszym przypadku produktami były związki posiadające grupę formylową w pozycji 5, natomiast w drugim przypadku Doktorant otrzymał ciekawy produkt formylowania zarówno węgla 5 jak i przekształcenia podstawnika metylowego w pozycji 2 prowadząc do trójcyklicznego produktu. Niestety, brak jest w pracy próby wyjaśnienia tworzenia się tego produktu ponieważ nie jest on do końca produktem kondensacji jak chce Doktorant.

Dla porównania, Doktorant przeprowadził syntezę formylowych pochodnych chinoliny na drodze reakcji Reimera-Tiemanna. W tym przypadku obserwował tworzenie się produktów formylowania zarówno w pozycji 5 jak i pozycji 7. Rozszerzeniem tego fragmentu badań było otrzymanie kilku zasad Schiffa oraz ich analizy rentgenostrukturalnej.

Ostatnią reakcją zbadaną przez Doktoranta była reakcja Kolbego-Schmitta. Poddał on tej reakcji szereg pochodnych 8-hydroksychinoliny otrzymując w niektórych przypadkach odpowiednie kwasy



karboksylowe. Doktorant przedstawił wyjaśnienie dla braku produktu reakcji w kilku przypadkach. Ciekawym rozwinięciem tego fragmentu badań było wykorzystanie disiarczku węgla jako elektrofila, co pozwoliło Doktorantowi otrzymać odpowiednie kwasy ditiokarboksylowe, z notabene wyższymi wydajnościami aniżeli odpowiednie kwasy karboksylowe.

Reasumując tę część recenzji mogę stwierdzić, że Doktorant bardzo dobrze opanował warsztat syntezy chinolin metodą Skraupa-Doebnera-Millera, jak również syntezy soli diazoniowych z otrzymanych przez siebie związków heteroaromatycznych. Ciekawym aspektem świadczącym o możliwości wykorzystania wyników badań zamieszczonych w rozprawie doktorskiej jest fragment dotyczący wybarwienia włókien za pomocą otrzymanych przez Doktoranta związków azowych. Do niewątpliwych pozytywów można zaliczyć również przeprowadzone przez Doktoranta badania elektrochemiczne oraz spektroskopowe, co pozwala wysnuć pewne przypuszczenia dotyczące wykorzystania tego typu połączeń w chemii materiałowej. Z czysto chemicznego punktu widzenia należy także wspomnieć o podjętej przez Doktoranta próbie usystematyzowania wiedzy na temat kierunku reakcji substytucji elektrofilowej w pochodnych chinoliny, głównie 8-hydroksychinoliny. Na koniec chciałbym podkreślić ogromną wręcz ilość publikacji, których współautorem jest Doktorant. Na chwilę obecną jest ich 11, z czego w siedmiu zawarty jest częściowo materiał z pracy doktorskiej. Posiadanie tak dużego dorobku na tym etapie kariery naukowej jest bardziej niż imponujące, co z pewnością jest także zasługą Promotora.

Poza przedstawianiem niewątpliwych pozytywów obowiązkiem Recenzenta jest także wskazania niedociągnięć w pracy. Pierwszą kwestią jest tytuł rozprawy doktorskiej, który moim zdaniem jest przynajmniej mylący. Tytuł wskazuje na pracę syntetyczną tymczasem znaczna część badań własnych poświęcona jest badaniom spektroskopowym, elektrochemicznym, analizie rentgenostrukturalnej oraz badaniom nad tautomerią. Z kolei badania, których po tytule należało się spodziewać częstokroć są zaledwie wzmiankowane. Przykładowo, reakcja wymiany wodoru na deuter przeprowadzona jest na przykładzie jednej chinoliny, podobnie jak reakcja nitrowania i nitrozowania. Reakcja acylowania omówiona została na dwóch przykładach tak jak i reakcja Vilsmeiera-Haacka. Moim zdaniem budowanie uogólnień i teorii na podstawie tak nielicznej grupy związków jest mocno ryzykowne. Z drugiej strony, potencjał takich transformacji jak reakcja acylowania czy też reakcje formylowania pozostał z syntetycznego punktu widzenia niewykorzystany, gdyż można byłoby na przykładach syntezy konkretnych związków już wykorzystywanych w przemyśle lub farmacji pokazać użyteczność uzyskanych w trakcie badań obserwacji.

Odnosząc się do kwestii czysto chemicznych nie mogę do końca zgodzić się z tłumaczeniem Doktoranta odnośnie niskich wydajności chinolin posiadających podstawnik halogenowy w pozycji 7 (str. 50). Zdaniem Doktoranta za niską wydajność takich produktów odpowiada obniżone gęstość elektronowa w pozycji *para* względem podstawnika halogenowego przy czym efekt ten jest wynikiem wyłącznie mezomerii układu. Niestety, tak samo niską wydajność Doktorant uzyskał w przypadku chinoliny posiadającej w pozycji 7 grupę CH₃, która przejawia właściwości elektrodonorowe. Co więcej, w przypadku chinolin posiadających atom halogenu przy węglu 5 oprócz ujemnego efektu mezomerycznego występuje również ujemny efekt indukcyjny co powinno powodować dalsze obniżenie wydajności produktów, co nie ma miejsca. Wydaje mi się, że wytłumaczenie tego zjawiska jest nieco bardziej skomplikowane aniżeli to podawane przez Doktoranta, przy czym pewną rolę mogą tu odgrywać oddziaływania elektrostatyczne pomiędzy grupą OH/karbonylową a atomem halogenu. Stwierdzenie "duży wpływ na wydajność reakcji odgrywał promień atomowy halogenu" jest chyba zbyt dużym "żargonizmem".

Reakcja nitrowania przeprowadzona przez Doktoranta spowodowała utworzenie produktu posiadającego wbudowane dwie grupy nitrowe w pozycjach 5 i 7. Niestety, brak jest w rozprawie informacji, czy była podjęta próba wprowadzenia w sposób selektywny tylko jednej grupy nitrowej, co dałoby dodatkową informację co do preferowanego kierunku pierwszego ataku elektrofila.

Interesująca z perspektywy reaktywności była obserwacja, iż jeden ze związków azowych w różny sposób koordynował metale przejściowe (ruten i ren) na dowód przedstawiając odpowiednie struktury. Z



tego co się orientuję atomy wodoru są dodawane *a priori* do struktury na podstawie wyliczonych wartości długości wiązań atomów cięższych. Właśnie tych informacji nie byłem w stanie znaleźć w rozprawie doktorskiej a powinny przynajmniej podstawowe wartości znaleźć w tekście czy tabeli.

Badania nad tautomerią związków azowych Doktorant prowadził przy pomocy badań UV-Vis. W żadnym przypadku nie była dyskutowana możliwość występowania dodatkowych pasm ze względu na izomerię wokół wiązania N=N. Myślę, że dobrze byłoby przynajmniej wspomnieć o takiej możliwości. Wydaje mi się również, że kwestię tautomerii można byłoby dość łatwo potwierdzić otrzymując analog z zabezpieczoną grupą OH i wykonując odpowiednie analizy.

Reakcja Vilsmeiera-Haacka omawiana przez Doktoranta w jednym przypadku dostarczyła bardzo ciekawego produktu reakcji, który Doktorant tłumaczy reakcją kondensacji a następnie cyklizacji. Mam problem z wyobrażeniem tego mechanizmu a, niestety, wytłumaczenie powstawania takiego związku przy pomocy odpowiedniego mechanizmu nie znalazło się niestety w rozprawie. Dodatkowo, uzyskanie tak ciekawego produktu aż prosiło o sprawdzenie innych analogów i zbadanie ewentualnie ich reaktywności, jednak nie znalazłem żadnej informacji na ten temat.

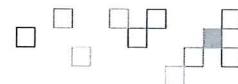
Ciekawa obserwacja dotyczyła reakcji Kolbego, w której dwutlenek węgla został wymieniony na dwutlenek siarki, co pozwoliło otrzymać odpowiednie kwasy ditiokarboksylowe. Pomijając już kwestię problemów z wydzielaniem wszystkich kwasów (zarówno karboksylowych jak i ich analogów siarkowych), które można byłoby z łatwością wyeliminować poprzez derywatyzację, brakuje mi tutaj jakiegokolwiek próby wytłumaczenia tak charakterystycznego przesunięcia atomu węgla a grupie ditiokarboksylowej.

Chciałbym również omówić kwestię edytorsko-językową rozprawy. Pierwszą kwestią jest sposób przedstawiania przez Doktoranta wyników. Doktorant przyjął bardzo dziwną strategię ograniczenia do minimum informacji podawanych na schematach kosztem ich bardzo dokładnego opisywania w tekście. Przykładem tutaj może być omawianie reakcji acylowania Friedela-Craftsa ze stron 81-82. Doktorant najpierw dokładnie opisał w tekście procedurę, chociaż dużo lepszym na to miejscem jest część eksperymentalna, potem przedstawił schemat, na którym poza strukturami właściwie niczego nie było a na koniec dołączył tabelę z dwoma wynikami. Wydaje mi się, że część poświęconą omówieniu badań własnych można byłoby zagospodarować dużo bardziej efektywnie prowadząc dyskusję na konkretny temat a dokładny opis eksperymentu zamieścić w części eksperymentalnej.

Kolejną kwestią bardzo utrudniającą śledzenie dyskusji w rozprawie jest brak numerów związków na schematach. Taki zabieg bardzo ułatwiłby Doktorantowi powiązanie schematów z tekstem i ułatwiłoby analizę materiału. Dziwne jest natomiast, że tylko niektóre ze związków "zasłużyły" na posiadanie własnego numeru, co wskazuje na pewną niekonsekwencję piszącego.

Podobnym ułatwieniem w czytaniu pracy byłoby wstawienie wzorów związków do widm UV-Vis a nie ograniczenie się do wpisania numeru związku. Wertowanie pracy w celu odnalezienia tabeli z numerem i wyobrażenie jego budowy nie wpływało pozytywnie na efektywne wczytywanie się w zagadnienia.

Oprawa graficzna pracy wykonana jest bardzo starannie, natomiast co do treści to niestety Doktorant nie ustrzegł się pewnych naleciałości wynikających najprawdopodobniej z żargonowego omawiania wyników badań. Takie stwierdzenia jak "moc donorowa" (str. 12), "podstawniki z dużymi zawadami przestrzennymi" (str. 15), "zakwaszonych roztworach azotanów" (str. 25), "ulegać konwersji Z i E" (str. 31), "Tak wygenerowana sól diazoniowa wkraplana jest..." (str. 33), "bardzo aktywnym pierścieniem fenolanu" (str. 39), "w warunkach kwaśnej katalizy" (str. 58), "zdeuterowana pochodna" (str. 58), "wyhodowałem dobrej jakości monokryształy" (str. 69), "grupa aldehydowa" (str. 83), "oczyszczałem za pomocą aparatu Soxhleta" (str. 99) itd., rzeczywiście mogą być używane w mowie potocznej w laboratorium, jednak nie powinny one znaleźć się w rozprawie doktorskiej. Poza tym, Doktorant ma skłonność do szczegółowego omawiania rzeczy już bardzo dobrze poznanych (patrz dyskusję na temat tworzenia kationów diazoniowych, str. 29-30) oraz podawania bardzo ogólnych informacji bez zbędnego zagłębiania się w szczegóły (patrz początek rozdziału 2.4.5 dotyczącego reakcji formylowania).



Pomimo krytycznych uwag przedstawionych powyżej uważam, że rozprawa doktorska przygotowana przez mgr Szalę jest pracą wartościową uzupełniającą dotychczasowy stan wiedzy dotyczący reaktywności niektórych pochodnych chinoliny oraz wskazującą na potencjalne zastosowanie w praktyce przedstawionych w pracy związków. Dlatego też będę wnosił do Wysokiej Rady o dopuszczenie rozprawy do dalszych etapów przewodu doktorskiego i nadanie stopnia doktora mgr Marcinowi Szali.

Strona | 5

Łączę wyrazy szacunku