

Prof. dr hab. inż. Krzysztof Wojciechowski
Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

Warszawa, 8 lutego 2016 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej zatytułowanej

Badania nad syntezą i właściwościami *N*-arylo-*C*-nitroazoli

przedstawionej Radzie Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej
przez mgr inż. Martę Kurpet

Chemia związków heterocyklicznych, która obejmuje zarówno metody syntezy układów heterocyklicznych, jak i ich modyfikacje, jest ciągle rozwijającą się dziedziną chemii organicznej. Zainteresowanie związkami heterocyklicznymi skupia się na poszukiwaniu nowych środków leczniczych, środków ochrony roślin, nowych materiałów dla optoelektroniki, opracowywaniu prostszych, bardziej efektywnych metod syntezy znanych związków znajdujących zastosowania praktyczne oraz na opracowywaniu metod syntezy nowych układów heterocyklicznych.

W nurcie tym mieści się recenzowana rozprawa, która stanowi kontynuację badań prowadzonych na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej pod kierunkiem promotora Profesora Jerzego Suwińskiego. W pracy zostały przedstawione wyniki badań syntezy i niektórych właściwości fizykochemicznymi *N*-aryloazoli podstawionych w pierścieniu heterocyklicznym grupą nitrową.

Rozprawa doktorska mgr inż. Marty Kurpet obejmuje 223 strony maszynopisu podzielonego zgodnie z przyjętymi zwyczajami na trzy podstawowe części: przegląd literatury (30 stron), dyskusję wyników własnych (114 stron) i eksperymentalną (39 stron). Te trzy części są uzupełnione wprowadzeniem obejmującym cel pracy, podsumowaniem oraz spisem 251 pozycji cytowanego piśmiennictwa.

Cel pracy został przedstawiony jasno na pierwszych stronach rozprawy.

Część literaturowa wprowadza w tematykę badań własnych i pozwala na właściwą ocenę uzyskanych wyników na tle osiągnięć innych badaczy. Przegląd literatury, przedstawiony przez Doktorantkę, jest bardzo bogaty i zebrany materiał został już częściowo wykorzystany w artykule przeglądowym na temat syntezy C-nitro-*N*-fenyloazoli opublikowanym w *Chemistry of Heterocyclic Compounds* w 2012 r., którego Doktorantka jest współautorką.

Zanim przystąpię do szczegółowego omawiania wyników własnych Autorki przedstawię ogólną uwagę dotyczącą ich prezentacji. Uważam, że wyniki własne powinny być prezentowane w pierwszej osobie liczby pojedynczej, ewentualnie w pierwszej osobie liczby mnogiej we fragmentach wykonywanych ze współpracownikami. Natomiast stosowany przez Doktorantkę styl bezosobowy utrudnia, a czasami uniemożliwia, ocenę uzyskanych wyników, zwłaszcza w dyskusji odnoszącej się do wyników innych autorów.

Wyniki własne dotyczą badań nad syntezą *N*-aryloazoli - pirazolu, imidazolu, 1,2,3- i 1,2,4-triazoli- podstawionych w różnych pozycjach pierścienia heterocyklicznego grupą nitrową. W odróżnieniu od syntezy nitropochodnych *N*-H i *N*-alkiloazoli, które można otrzymać w wyniku nitrowania azoli i ich alkilowych pochodnych, nitrowanie pierścienia pięciocłonowego *N*-aryloazoli stwarza szereg problemów, związanych z konkurencyjnym nitrowaniem podstawnika *N*-arylowego.

Badania własne opisane przez Doktorantkę są oparte na obszernym i zróżnicowanym materiale doświadczalnym, część z nich, dotycząca *N*-arylowania *N*-H azoli kwasami aryloboronowymi została opublikowana w *Beilstein Journal of Organic Chemistry* w 2013 roku. Ponieważ wyniki tej części pracy zostały poddane wnikliwej ocenie redakcyjnej recenzent niniejszej rozprawy ma ułatwione zadanie. Innymi metodami wykorzystanymi przez Autorkę do bezpośredniego arylowania azoli były ich reakcje z solami diarylojodoniowymi lub z fenylotrifluoroboranem potasu. Z powodzeniem udało się również przeprowadzić syntezy 1-arylo-4-nitroimidazoli w przebiegających według mechanizmu ANRORC reakcjach 1,4-dinitroimidazolu z aminami aromatycznymi. Interesującą częścią rozprawy jest opis badań reakcji cykloaddycji *N*-(2-nitroetylo)morfoliny z azydkami aryłowymi prowadzącej do pochodnych 1-arylo-4-nitro-1,2,3-triazoli. Reakcja ta jest rzadkim przykładem bezpośredniej syntezy nitropochodnych związków heteroaromatycznych ze związków acyklicznych. Badania opisane przez Autorkę są rozwinięciem procedur opisanych w

odsyłaczach [103] i [251]. Inny przykład podobnej reakcji jest opisany w europejskim zgłoszeniu patentowym EP 400 842 A1 z 1990 roku. Pojawiło się tutaj, niewykorzystane przez Autorkę, pole do badań nad zastosowaniem w tej reakcji innych tego typu enamin pochodnych dialkiloamin bądź innych cyklicznych amin drugorzędowych. Wkładem Autorki w badanie tego zagadnienia są obliczenia dotyczące oddziaływań orbitali HOMO-LUMO w reakcji cykloaddycji dipolarnej azydków z *N*-(2-nitroetenyl)morfoliną.

Druga część wyników badań własnych poświęcona jest wyznaczeniu pewnych parametrów fizykochemicznych przydatnych w projektowaniu struktur związków chemicznych o potencjalnej aktywności biologicznej, zwłaszcza w projektowaniu nowych środków terapeutycznych. Jednym z takich parametrów jest współczynnik podziału danego indywiduum chemicznego pomiędzy *n*-oktanol i wodę, jakkolwiek mogą być stosowane również inne rozpuszczalniki organiczne. Współczynnik ten daje wstępną ocenę zdolności indywiduum chemicznego do przenikania przez błony biologiczne. Mgr Kurpet wyznaczyła eksperymentalnie współczynniki podziału dla otrzymanych 25 pochodnych nitroazoli metodą wytrząsania, a dla 61 pochodnych metodą chromatografii cienkowarstwowej na fazach odwróconych. Oznaczone współczynniki podziału zostały porównane z obliczonymi na podstawie dostępnych piętnastu programów komputerowych wykorzystujących algorytmy o różnym stopniu złożoności. Większość tych obliczeń dawała wyniki znacznie odbiegające od uzyskanych eksperymentalnie i jedynie kilka programów dawało wyniki zbliżone do wyznaczonych w danej grupie związków. Potwierdza to, że w dalszym ciągu chemia organiczna jest dziedziną eksperymentalną.

Trzecia część wyników własnych poświęcona jest badaniom elektrochemicznym wybranych nitroazoli. Badania te zostały zasugerowane hipotezą jednoelektronowej redukcji tego typu związków w procesach enzymatycznych przebiegających w mikroorganizmach. Aktywność biologiczna tego typu nitropochodnych jest prawdopodobnie związana z powstawaniem rodnikojonów i ich przemian. Przydatną metodą w badaniach redukcji nitrozwiązków jest woltamperometria cykliczna, która została zastosowana przez Doktorantkę do wyznaczenia potencjałów redukcji wybranych pochodnych *N*-fenylo-3-nitropirazolu, 1-fenylo-2-nitroimidazolu, 1-fenylo-4-nitroimidazolu, 1-fenylo-4-nitro-1,2,3-triazolu i 1-fenylo-3-nitro-1,2,4-triazolu.

Część eksperymentalna jest zaprezentowana poprawnie, podane opisy eksperymentów powinny umożliwić odtworzenie procedur. Biorąc pod uwagę, że syntezy znanych azydków arylowych z soli diazoniowych i azydków metali alkalicznych są dobrze udokumentowane w literaturze, kilkustronicowy opis ich syntezy w wynikach własnych (str 104-107) i w części eksperymentalnej (str. 196-200) uważam za zbędny. Ewentualnie wystarczyłoby podać właściwości związków nieopisanych w literaturze. Podany odsyłacz [215], według którego otrzymywano te związki jest dość egzotyczny.

Z obowiązku recenzenta muszę zwrócić uwagę na pewne nieścisłości i potknięcia, które uszły uwadze Autorki podczas przygotowywania rozprawy:

Schematy 35 i 51 – błędnie użyta podwójna strzałka na oznaczenie form tautomerycznych.

Na str. 40 i w tytule Tabeli 5 jest „winyli” powinno być „alkenów”

W opisie reakcji przedstawionej na Schemacie 57 Autorka podaje odsyłacz [207] do pracy Grassivaro, Rossi i Stradi w *Synthesis* **1986**, 1010, która dotyczy podobnej reakcji 2,2-bis-(N-morfolino)-1-nitroetyleny, odpowiedniejszy byłby odsyłacz [251].

Częste w tekście zbitki słowne np. str. 42 „ azoliz”, powinno być „azoli z”, str. 43 „aporównanie” powinno być „a porównanie”, str. 49 „logPod” powinno być „logP od”, str. 146 „podstawieniana”, „wtabeli”i inne.

Str. 59 powinno być „Jako pierwsze próby prowadzono reakcje...”

W opisie reakcji do Schematu 52 błędnie użyta nazwa reakcji. Powinno być „nukleofilowe podstawienie aromatyczne” zamiast „sprzęganie”.

Zdarzają się również sformułowania niepoprawne, np. na str. 112 „...obserwowany jest brak wpływu tego typu oddziaływania...”, powinno być raczej „...nie stwierdzono wpływu tego typu oddziaływania...”

Odsyłacz [251] odnosi się do Schematu 24 i tam również powinien być zaznaczony.

Wiele uwagi Doktorantka poświęciła ustaleniu struktur otrzymanych pochodnych. Niestety, rysunki widm NMR, zwłaszcza dwuwymiarowych, są mało czytelne. Można było wykorzystać całą szerokość strony. Szkoda, że Autorka nie dołączyła do pracy płyty CD ze źródłowymi plikami FID widm rejestrowanych związków, które hobbyści, jak recenzent, mogliby opracować przy pomocy

dostępnych programów komputerowych (Spinworks, ACDLab). Podobna uwaga dotycząca słabej czytelności wykresów odnosi się do zamieszczonych rysunków krzywych woltamperometrycznych oraz obrazków zrzutów ekranowych wyników obliczeń współczynnika podziału programami komputerowymi.

Krytyczne uwagi nie pomniejszają zasadniczej wartości pracy, lecz w przyszłości powinny stanowić bodziec do bardziej skrupulatnej korekty przygotowywanych tekstów.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr inż. Marty Kurpet stanowi interesujące i wartościowe opracowanie z dziedziny chemii związków heterocyklicznych i zasługuje na wysoką ocenę.

Stwierdzam, że przedstawiona rozprawa spełnia wszystkie warunki określone w obowiązującej ustawie o tytule naukowym i stopniach naukowych i wnoszę o dopuszczenie mgr inż. Marty Kurpet do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

K. Wojciechowski