

Dr hab. inż. Teodozja M. Lipińska, prof. UPH  
Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny w Siedlcach (UPH )  
Wydział Nauk Ścisłych, Instytut Chemii  
O8-110 Siedlce  
e-mail: [teodozja.lipinska@uph.edu.pl](mailto:teodozja.lipinska@uph.edu.pl)  
tel: 728 324 909

Siedlce, 07.04.2018 r.

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

***Promotor: dr hab. inż. Halina Kwiecień, prof. ZUT w Szczecinie***

Synteza związków organicznych, zwłaszcza heterocyklicznych, mająca na celu odkrywanie nowych farmaceutyków i związków biobójczych dla rolnictwa jest ciągle rozwijającym się obszarem badań chemików. Poszukiwanie nowych, wysokowydajnych i *proekologicznych* (zielonych) procedur syntetycznych prowadzących do znanych i nowych molekuł organicznych o rozbudowanej architekturze, wzorowanej na budowie stosowanych w praktyce związków biologicznie czynnych (jako strukturach wiodących) to żmudna ale sprawdzona droga do odkrywania nowych specyfików. Do tego nurtu prac metodologicznych należą badania będące przedmiotem rozprawy doktorskiej Pani mgr inż Agaty Melanii Goszczyńskiej. Stanowią one kolejny etap poszukiwań w tematyce realizowanej od wielu lat w Zakładzie Syntezy Organicznej i Technologii Leków na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej ZUT w Szczecinie w zespole Promotora rozprawy, Pani prof. Haliny Kwiecień, która stosuje estry kwasów 2-halogenoalkanowych do funkcjonalizacji związków aromatycznych w kierunku otrzymania półproduktów do syntezy skondensowanych układów heterocyklicznych, takich jak benzofurany, benzooksazymy, benzoooksoazepiny, zawierające różnorodne podstawniki mogące modyfikować właściwości fizykochemiczne, a tym samym aktywność biologiczną produktów.

W przedstawionej do recenzji pracy Doktorantka opisuje wyniki badań nad zastosowaniem kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych i ich estrów (otrzymanych z 2-halogenoalkanianów i aldehydu salicylowego) w procesie reduktywnego aminowania grupy aldehydowej za pomocą

1) amin aromatycznych, Doktorantka badała procesy:

-Bezpośredni proces wielokomponentowy (one pot) z użyciem reagentów głównych: podstawionego benzaldehydu i aminy aromatycznej w środowisku reduktorów takich jak triacetoksyborowodorku sodu (STAB), wodoru w obecności katalizatora heterogenicznego (Pd/C) oraz z zastosowaniem pyłu cynkowego w kwasie octowym. Doktorantka wykazała, że najbardziej efektywną i „zieloną procedurą” jest zastosowanie uwodornienia katalitycznego, natomiast pył cynkowy daje reakcję uboczne z substratami zawierającymi w swej strukturze grupę nitrową. Na uwagę zasługuje pozytywny wynik selektywnego aminowania redukcyjnego grupy aldehydowej w kwasach 2-(2-formylofenoksy)alkanowych.

-W procesie dwuetapowym otrzymywano najpierw z dobrą wydajnością iminy jako preparaty do badań aktywności biologicznej. Redukcja imin daje te same produkty o budowie arylo-benzyloamin co otrzymywane w procesie bezpośredniego aminowania redukcyjnego, aczkolwiek wydajność sumaryczna jest niższa niż w procesie „one pot”.

2) Aminowanie za pomocą hydrazyny prowadziła Doktorantka zachowując stechiometrię prowadzącą do reagowania dwóch cząsteczek aldehydu z jedną cząsteczką hydrazyny. Utworzone azyny podstawione symetrycznie były wyodrębniane i poddawane redukcji, dla przeprowadzenia której najbardziej efektywny okazał się amalgamatu glinu. Wyodrębnionymi produktami nie były jednak aminy pierwszorzędowe, ale oczekiwane cykliczne związki finalne: 2-alkilo-4,5-dihydro-1,4-benzooksazepin-3(2*H*)-ony (prostsza nazwa niż używana w pracy) powstałe w wewnątrzcząsteczkowej aminolizie grupy estrowej.

Doktorantka postawiła sobie ambitny cel otrzymania 2-alkilo-4,5-dihydro-1,4-benzooksazepin-3(2*H*)-onów o bardziej rozbudowanej strukturze, podstawionych grupą nitrową i/lub metoksyową w pierścieniu benzenowym oraz 1,4-oksazepinowym (*N*-arylo pochodne) poprzez cyklizację półproduktów aminoestrowych otrzymanych na drodze aminowania redukcyjnego 2-(2-formylofenoksy)alkanianów za pomocą amin aromatycznych. Wyniki badań Doktorantki pokazują, że cyklizacja aminoestru w tym wypadku jest reakcją trudną i może być przeprowadzona dwoma metodami: w procesie termicznej hydrolizy alkalicznej estru, bądź w procesie wewnątrzcząsteczkowej aminolizy estru katalizowanej kwasem Lewisa ( $ZnCl_2$ ) przy zastosowaniu kontrolowanego wspomaganie mikrofalowego. Ta druga procedura wymaga jednak dalszej optymalizacji dla podwyższenia wydajności i zwiększenia skali procesu.

Doktorantka opisała w rozprawie interesujące wyniki badań aktywności bakteriobójczej, grzybobójczej i owadobójczej wybranych związków finalnych i produktów przejściowych.

Cel pracy, określony w jej tytule, został osiągnięty z dużym nadstatkiem. Wyniki doświadczalne zostały opublikowane w czterech publikacjach w czasopiśmie o światowej

cyrkulacji, są przedmiotem dwóch patentów i dziesięciu wystąpień konferencyjnych (w tym jedno wystąpienie ustne na konferencji międzynarodowej).

Całość rozprawy jest skonstruowana w sposób prawidłowy, spójny i przejrzysty.

Część literaturowa stanowi 20 % objętości i jest napisana interesująco i z prawidłowym cytowaniem klasycznej i najnowszej literatury.

Omówienie badań własnych (str 58-145 – ok. 45 % objętości) zaczyna się od pokazania celu i zakresu badań. Przedstawiony tu „Schemat 10. Schemat ogólny przeprowadzonych w pracy syntez” jest bardzo potrzebny aby czytelnik mógł śledzić kolejne etapy omawianych dalej badań doświadczalnych. Autorka w sposób profesjonalny opisuje metodologie optymalizacji syntez, przedstawia w tabelach zakres badań i struktury otrzymanych molekuł, a także pokazuje dane spektroskopowe ( $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, MS) i ich interpretację dla jednego przykładu z każdej kolejnej grupy uzyskiwanych produktów przejściowych i związków finalnych. Kolejny rozdział to przedstawienie sposobu i wyników określenia właściwości biologicznych wybranych pochodnych. Rozdział ten pokazuje, że badania aktywności biologicznej mogą być dalej rozszerzane.

Część doświadczalna napisana jest bardzo profesjonalnie. Zawiera ona procedury syntez pozwalające powtórzyć eksperymenty oraz dane identyfikacyjne otrzymanych związków.

Spis literatury zawiera 264 pozycje (w większości prace oryginalne opublikowane w XXI w), cytowane w sposób prawidłowy i pełny, łącznie z tytułami artykułów.

Szeroki zakres badań i opracowanie wyników przedstawione w rozprawie jest interesujące i poprawne. Jako chemik organik patrzący z boku widzę jednak uchybienia gramatyczne i merytoryczne, które mogą być przedmiotem dyskusji. Oto niektóre z nich:

1. W pracy używana jest wielokrotnie fraza: „reduktywne aminowanie formyloestrów i aniliny z użyciem reduktorów” X, Y Z.; „reduktywne aminowanie benzaldehydu i amoniaku” –str 23”. Uważam, że lepiej byłoby użyć zwrotu: selektywne aminowanie reduktywne grupy aldehydowej formyloestrów za pomocą aniliny w obecności reduktorów X, Y Z; reduktywne aminowanie benzaldehydu za pomocą amoniaku. To przecież formyloester jest głównym substratem i jego grupa aldehydowa ulega aminowaniu w reakcji z aminą. Tak właśnie wyraziła się doktorantka na str. 24, co dowodzi, że rozumie zagadnienie, ale często używa tzw skrótów myślowych.
2. Dyskusja o mechanizmie reakcji grupy karbonylowej aldehydu z aminą jest przedstawiona zarówno w części teoretycznej jak i praktycznej, a mimo to nie

pokazuje w pełni roli katalizatora i zależności od pH. Dlaczego przy pH=1 i przy pH=10 reakcja nie zachodzi ?

3. Dyskusyjne jest używanie pojęcia „redukcja za pomocą metali rozpuszczalnych”. Takich określeń dla aktywnych metali używa się w monografii H. Housae (tłum z j. ang 1979 r) i w literaturze w języku angielskim „dissolving metals” Uważam, że lepiej używać pojęcia „metale aktywne” jako reduktory związków organicznych.
4. Przykłady błędów powstałych zapewne przez rozartagnienie: „wyjściowe substraty - str. 28; „(E)-2but-2-enal” str. 27; pomyłka w numeracji związków: struktura nr 13 na Schemacie 10 zyskuje reprezentantów 14a-c na str 113 i w części doświadczalnej.
5. W pracy znalazłam błędy gramatyczne: interpunkcyjne i składniowe, które nie utrudniają jednak zrozumienia tekstu. Najbardziej rażącym uchybieniem jest zaczynanie zdań od spójników chociaż i aczkolwiek np „Aczkolwiek, (+ proste zdanie opisowe); - str 29, 31, 32, 33, 34, 35, 68 Spójniki te, w języku polskim, łączą zdania lub wyrażenia o treści przeciwstawnej np.: Praca doktorska napisana jest poprawnie, aczkolwiek zawiera drobne błędy merytoryczne i gramatyczne.

Uważam, że rozprawa doktorska stanowi bardzo szeroki materiał do kontynuacji publikowania otrzymanych wyników i wtedy wskazane jest uzupełnić dane o odnośniki literaturowe dla znanych związków, a o analizę elementarną lub HR MS dla nowych.

Podsumowując stwierdzam, że recenzowana praca doktorska stanowi dzieło dojrzałe i bardzo wartościowe. Doktorantka wykazuje dobrą orientację zarówno w literaturze z obszaru badań, jak i w szeroko pojętej chemii i technologii organicznej co świadczy o jej wysokich predyspozycjach i uzdolnieniach praktyczno-technologicznych. Widoczne są zainteresowania autorki pracy w kierunku poszukiwania związków biologicznie aktywnych, potencjalnych farmaceutyków i środków ochrony roślin. Doktorantka jest dojrzałym chemikiem, o czym świadczy fakt podjęcia badań w dziedzinie nowych materiałów funkcjonalnych dla zastosowań medycznych w projekcie LIDER przyznanym przez NCBR.

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska Pani mgr inż. Agaty Melanii Goszczyńskiej spełnia wszelkie kryteria ustawowe, ilościowe i jakościowe, stawiane rozprawom doktorskim i wnioskuję do Rady Wydziału Technologii i Inżynierii Chemicznej Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

T. Lipińska