Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Wydział Matematyczno-Przyrodniczy
Instytut Chemii

Dr hab. inż. Barbara Gawdzik, prof. UJK
Instytut Chemii
Wydział Matematyczno-Przyrodniczy
Uniwersytet Jana Kochanowskiego
ul. Świętokrzyska 15G
25-406 Kielce
tel. 41 3497016
email: b.gawdzik@ujk.edu.pl

Kielce 14.02.2019

Ocena Pracy doktorskiej Pani mgr inż. Karoliny Anny Kuli

pt. „Synteza nowych nitropodstawionych analogów dihydropirazolu na drodze 1,3-dipolarnej cykloaddycji"

Podstawę opracowania stanowi uchwała Rady Wydziału Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej z dnia 16 stycznia 2019 r.

Zasadniczym celem recenzowanej rozprawy doktorskiej mgr inż. Karoliny Anny Kuli była synteza strukturalnych analogów nitrodihydropirazolu na drodze 1,3-dipolarnej cykloaddycji prowadzonej z wykorzystaniem (*E*)-3,3,3-trichloro-1-nitroprop-1-enu oraz wybranych pochodnych diarylodiazometanu i C-arylo-N-(4-bromofenylo)-nitryloiminowych.

Przedstawiona do recenzji 117 stronicowa praca doktorska została zredagowana zgodnie z przyjętymi standardami. Dysertacja zasadniczo podzielona jest na trzy części: teoretyczną, omówienie wyników badań i doświadczalną. Ponadto praca zawiera wstęp, wykazy: stosowanych skrótów, cytowanej literatury i dorobku naukowego, wnioski, a także streszczenia w języku polskim, angielskim i rosyjskim.

Uniwersytet Jana Kochanowskiego
Wydział Matematyczno-Przyrodniczy
25-406 Kielce, ul. Świętokrzyska 15
tel.: 41 349 62 30, fax: 41 349 62 33
e-mail: wmp@ujk.edu.pl

SEKRETARIAT WIiTCh
Wpłynęło dnia 472/2019
L.Dz. 15 LUT. 2019

Część literaturową poprzedza wykaz stosowanych skrótów oraz wstęp, w którym Autorka zwróciła uwagę na aktywność biologiczną tytułowych dihydropirazoli oraz metody ich otrzymywania. Sądzę, że przedstawiona zwięźle rola grupy nitrowej oraz trichlorometylowej i możliwość syntezy połączeń zawierających w swej strukturze obie te grupy funkcyjne na drodze reakcji cykloaddycji, była inspiracją do podjęcia badań nad opracowaniem efektywnej i uniwersalnej metody otrzymywania tytułowych pochodnych dihydropirazoli.

Podjęcie przez Doktorantkę tego typu badań jest aktualne i w pełni uzasadnione, szczególnie wobec potrzeb opracowania nowych efektywnych metod otrzymywania i funkcjonalizacji heterocyklicznych związków biologiczne aktywnych. Powszechnie znanym jest fakt, że na aktywność biologiczną istotnie wpływają właściwości grupy funkcyjnej oraz struktura przestrzenna cząsteczki.

Nie znajduję jednak uzasadnienia dlaczego Autorka we wstępie (na stronie 9 i 10) informuje z jakich części składa się jej praca doktorska, zwłaszcza że zgodnie z przyjętymi normami wcześniej (na stronie 6) zamieściła spis treści. Natomiast zabrakło mi właśnie w tej części pracy jasno sprecyzowanego celu, który znajduje się dopiero na początku rozdziału IV zatytułowanego „Omówienie wyników badań".

W części literaturowej zatytułowanej „Studium literaturowe" Pani mgr inż. Karolina Kula przedstawiła wybrane struktury biologiczne aktywnych pirazolin, podając ich właściwości jak również przykłady zastosowania jako substancji czynnych między innymi w preparatach farmaceutycznych i środkach ochrony roślin. W oparciu o doniesienia literaturowe opisała metody otrzymywania heterocyklicznych połączeń, zawierających w swej strukturze pierścień pirazolowy. Na kolejnych stronach podała przykłady syntezy pochodnych pirazolowych na drodze reakcji: 1,3-dipolarnej cykloaddycji, wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji, dekompozycji pirazolidyn oraz cyklokondensacji α,β-nienasyconych związków karbonylowych i 1,3-bialkilowania 1,3-dihalogenopropanu prowadzonych z udziałem fenylohydrazyny. Dopełnieniem tego opracowania jest przedstawienie zastosowania (*E*)-3,3,3-trichloro-1-nitroprop-1-enu jako użytecznego substratu w reakcjach 1,3-dipolarnej cykloaddycji a także w [4+2] i [2+2] cykloaddycji.

Oceniając tę część pracy jako recenzent jestem zobowiązana zwrócić uwagę na błędy popełnione w nomenklaturze opisywanych związków. Na stronie 17 związek **32** nazwany jest „difenylonityliminą" zamiast „difenylonitryloimina", w związku **35** podstawnik

Uniwersytet Jana Kochanowskiego
Wydział Matematyczno-Przyrodniczy
25-406 Kielce, ul. Świętokrzyska 15
tel.: 41 349 62 30, fax: 41 349 62 33
e-mail: wmp@ujk.edu.pl

cykloheksylowy nosi nazwę „cyklohesylo-". W nazwie związku **37** na stronie 21 brak numerów atomów węgla przy których znajdują się trzy atomy chloru. Ponadto na tej samej stronie rażącym błędem jest napisanie trihalogenometylenowe przez „ch", ten sam błąd został konsekwentnie powtórzony na stronie 30. W nazwie produktów reakcji [4+2] cykloaddycji **82** i **82'**, przedstawionej na schemacie 30 (strona 28) brak informacji na temat położenia podwójnego wiązania węgiel-węgiel. Związki, którym zostały przypisane kolejne numery: **76**, **77**, **79**, **79'** i **80** są to pochodne cykloheksenu a nie heksenu jak podaje Autorka dysertacji. Błędnie również zostały nazwane produkty **86** i **86'** otrzymane w wyniku reakcji [4+2] cykloaddycji przedstawionej na schemacie 32 (strona 29), a także związki: **92**, **93**, **94**, **95** i **96**, których strukturę znajdujemy odpowiednio na schematach: 33, 34, 35, 36 i 37. Niejednokrotnie w tekście pracy pojawiają się anglojęzyczne zwroty (np. intermediat na stronie 70, czy nitronat na stronie 61).

W tabelach 14 (strona 31) i 15 (strona 32) schemacie 38 i 39, na których zostały zaprezentowane przykłady reakcji cykloaddycji [2+2] z udziałem 2-morfolinocyklopent-1-enu, znajduje się symbol R podczas gdy w pierścieniu morfolinowym jest symbol X. Komentarz do schematu 29 (strona 27) nie wyjaśnienia, które z produktów cykloaddycji [4+2] są regioizomerami, a które stereoizomerami. Odniosłam także wrażenie, że mylnie zostało użyte słowo „konwersja" w odniesieniu do wydajności reakcji. Ponadto proszę o wyjaśnienie co Doktorantka rozumie pod nieznanym mi dotąd pojęciem „addent". Niezbyt trafnym a nadużywanym w tekście całej dysertacji jest wyrażenie „reakcja realizuje się" oraz „wpierw".

Podsumowując uważam, że praca zredagowana na podstawie 98 prawidłowo dobranych i odpowiednio zacytowanych pozycji literaturowych, świadczy o dobrym teoretycznym przygotowaniu Autorki do realizacji postawionego celu, a także dobrze wprowadza czytelnika w tematykę realizowanych badań.

Część zatytułowaną „Omówienie wyników badań" rozpoczyna rozdział, w którym Autorka przedstawia cel pracy oraz zwraca uwagę na aspekty doboru (*E*)-3,3,3-trichloro-1-nitroprop-1-enu jako 1,3-dipolarofila. Szkoda, że konsekwentnie nie zrobiła tego w przypadku 1,3-dipoli, którymi były arylowe pochodne diazometanu i nitryloimin.

W tej części dysertacji przedstawione zostały znane z literatury metody syntezy (*E*)-3,3,3-trichloro-1-nitroprop-1-enu: dehydratacja i piroliza prowadzona w dwóch wariantach.

Uniwersytet Jana Kochanowskiego
Wydział Matematyczno-Przyrodniczy
25-406 Kielce, ul. Świętokrzyska 15
tel.: 41 349 62 30, fax: 41 349 62 33
e-mail: wmp@ujk.edu.pl

Można polemizować, czy zaniechanie kolejności numeracji w części omówienia wyników jest dobrym rozwiązaniem zwłaszcza, że (*E*)-3,3,3-trichloro-1-nitroprop-1-enu jest oznaczony numerem **1** i **37**.

Pani mgr inż. Karolina Kula zsyntezowała (*E*)-3,3,3-trichloro-1-nitroprop-1-en w wyniku trzyetapowego procesu, którego pierwszy etap stanowiła reakcja aldehydu trichlorooctowego z nitrometanem. Kolejny etap prowadził do otrzymania estru kwasu octowego 1,1,1-trichloro-3-nitropropan-2-olu, który zastosowany w reakcji prowadzonej w benzenie z katalitycznym udziałem bezwodnego węglanu sodu dostarczył (*E*)-3,3,3-trichloro-1-nitroprop-1-enu. W tym miejscu pragnę stanowczo nie zgodzić się z uzasadnieniem wyboru tej metody, którą według Doktorantki charakteryzuje „mała toksyczność odczynników" (zwłaszcza benzenu).

Na kolejnych stronach zostały opisane znane z doniesień literaturowych reakcje syntezy połączeń 1,3-dipolowych z allenowym układem wiązań podwójnych: dwuetapową metodę otrzymywania pięciu pochodnych diazometanowych zawierających w swej strukturze podstawniki fenylowy, *p*-metylo-, *p*-metoksy-, *p*-chloro- i *m*-fluorofenylofenylowy oraz trzyetapowy proces syntezy pięciu pochodnych N-(4-bromofenylo)nitryloiminowych zawierających przy atomie węga podstawniki fenylowy, *p*-metylo-, *p*-bromo-, *p*-chloro- i *p*-nitrofenylofenylowy.

Zsyntezowane wszystkie pochodne tak diarylodiazometanowe jak i C-arylo-N-(4-bromofenylo)nitryloiminowe Autorka zastosowała jako 1,3-dipolowe substraty w celu otrzymania tytułowych nitropodstawionych dihydropirazoli. W wyniku przeprowadzonych 1,3-dipolarnych cykloaddycji tworzyły się nietrwałe produkty, których budowy nie udało się potwierdzić, ponieważ ulegały relacji eliminacji. W przypadku pochodnych 3,3-diarylo-5-trichlorometyleno-4-nitro-Δ^1-pirazolinowych eliminowaną cząsteczką był chlorowodór, natomiast w przypadku pochodnych 1-(4-bromofenylo)-3-arylo-trichloronitro-Δ^2-pirazolinowych chloroform.

W celu określenia budowy wszystkich otrzymanych nowych tak 3,3-diarylo-4-chlorometylenonitropodstawionych Δ^1-pirazolin, jak i C-arylo-N-(4-bromofenylo)-nitro-Δ^2-pirazolin Doktorantka zastosowała spektroskopię w podczerwieni IR, UV-Vis oraz magnetyczny rezonans jądrowy ^{1}H i ^{13}C NMR, a także wysokorozdzielczą spektrometrię mas HR-MS.

Uniwersytet Jana Kochanowskiego
Wydział Matematyczno-Przyrodniczy
25-406 Kielce, ul. Świętokrzyska 15
tel.: 41 349 62 30, fax: 41 349 62 33
e-mail: wmp@ujk.edu.pl

Potwierdzona jednoznacznie w oparciu o analizę X-Ray struktura błędnie nazwanego N-tlenku dihydroizoksazolu (**20c**) (strona 61), pozwoliła na ustalenie budowy 3,3-difenylo-4-dichlorometyleno-5-nitro-Δ^1-pirazoliny (**17c**), tworzącej się w reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji (*E*)-3,3,3-trichloro-1-nitroprop-1-enu z difenylodiazometanem. Dzięki analizie krystalicznej Autorka zaproponowała drogę syntezy regioizomerycznych produktów pozyskanych w wyniku analogicznych reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji prowadzonych z innymi strukturalnymi analogami diarylodiazometanu oraz potwierdziła ich budowę na podstawie analizy spektroskopowej.

Z uwagi na fakt, że dla żadnego z produktów 1,3-dipolarnej cykloaddycji (*E*)-3,3,3-trichloro-1-nitroprop-1-enu z pochodnymi N-(4-bromofenylo)nitryloiminowymi nie udało się uzyskać struktury krystalicznej, tak kwestia wyboru jednej z dwóch zaproponowanych przez Panią mgr inż. Karolinę Kulę dróg syntezy, jak i kwestia ustalenia struktury powstającej regioizomerycznej 1-(4-bromofenylo)-3-arylo-nitro-Δ^2-pirazolizyny (**21a-e**) lub (**22a-e**) (na obecną chwilę) pozostaje nierozstrzygnięta. Chciałabym zauważyć, że wykonanie dwuwymiarowego widma NMR pozwoliłoby w sposób niebudzący wątpliwości określić położenie grupy nitrowej w pierścieniu pirazolowym, a tym samym zaproponowanie struktury dla tworzącego się tylko jednego regioizomeru (co potwierdza wysokorozdzielcza chromatografia cieczowa HPLC) arylo pochodnej 1-(4-bromofenylo)-nitropirazolu (**23a,b,c,d,e**) lub (**24a,b,c,d,e**).

Pragnę nadmienić, że zaprezentowanie tylko istotnych fragmentów widm poprawiłoby czytelność zarejestrowanych sygnałów oraz multipletowość, zwłaszcza w przypadku widma HR-MS 1-(4-bromofenylo)-3-fenylo-nitropirazolu (**23b** lub **24b**) zmieszczonego na stronie 82. W tym miejscu pragnę wyrazić swoje zdziwienie, że Autorka interpretację nieskomplikowanych widm ^{1}H NMR i ^{13}C NMR przeprowadziła za pomocą programu komputerowego (zwłaszcza takiego jak) ACD/NMR 12.1.

Poza tym charakterystyka spektroskopowa zsyntezowanych tytułowych nitropodstawionych dihydropirazoli jest poprawna.

W części poświęconej omówieniu badań własnych została przedstawiona również analiza termodynamiczna 1,3-dipolarnej cykloaddycji (*E*)-3,3,3-trichloro-1-nitroprop-1-enu z pochodnymi diarylodiazometanowymi (**9a-e**) w benzenie, eterze dietylowym i wodzie, przeprowadzona na podstawie obliczeń kwantowochemicznych DFT. Analogiczne obliczenia

Uniwersytet Jana Kochanowskiego
Wydział Matematyczno-Przyrodniczy
25-406 Kielce, ul. Świętokrzyska 15
tel.: 41 349 62 30, fax: 41 349 62 33
e-mail: wmp@ujk.edu.pl

entalpii tworzenia kompleksów przedreakcyjnych oraz stanów przejściowych zostały wyznaczone dla pięciu reakcji (*E*)-3,3,3-trichloro-1-nitroprop-1-enu z pochodnymi N-(4-bromofenylo)nitryloiminowymi. Ponadto Doktorantka zilustrowała profile energetyczne dla dwóch wybranych reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji (*E*)-3,3,3-trichloro-1-nitroprop-1-enu (**1**) z difenylodiazometanem (**9c**) (Rysunek 4) oraz z N-(4-bromofenylo)-C-fenylonitryloiminą (**14b**) (Rysunek 19).

Ostatnią część recenzowanej pracy autorstwa mgr inż. Karoliny Kuli stanowi Część Doświadczalna, której główny rozdział 5.1 został niezbyt trafnie zatytułowany „Synteza obiektów badań". Synteza poszczególnych związków miała na celu otrzymanie substratów do kolejnych reakcji, natomiast żaden z otrzymanych związków nie był obiektem badań np. biologicznych. W mojej opinii, poza opisami procedur syntezy oraz metod, zgodnie z którymi Autorka otrzymała produkty reakcji 1,3-dipolarej cykloaddycji, w tej części powinny znaleźć się tabele z zestawianiem stałych fizycznych otrzymanych związków. Zasadnym wydaje się także zamieszczenie w części eksperymentalnej pracy kompletnych widm potwierdzających strukturę zsyntezowanych nowych połączeń. Tą część pracy kończy zestawienie stosowanych odczynników chemicznych i aparatury i metod analitycznych.

Zastanawiającym i zasługującym na wyjaśnienie jest fakt prowadzenia reakcji cyklizacji (*E*)-3,3,3-trichloro-1-nitroprop-1-enu z pochodnymi diarylodiazometanowych (**9a-e**) w kancerogennym rozpuszczalniku, jakim jest benzen zwłaszcza, że w podrozdziale „Analiza profili energetycznych reakcji czytamy, że: „Zastąpienie benzenu nieco bardziej polarnym eterem dietylowym (ε=4,2400) nie powoduje znacznych zmian w opisie profili reakcji" (strona 44, 70 i 73), a także w naturze kompleksów poreakcyjnych" (strona 75). Natomiast reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji (*E*)-3,3,3-trichloro-1-nitroprop-1-enu z pochodnymi N-(4-bromofenylo)nitryloiminowymi (**14a-e**) Doktorantka zdecydowała się prowadzić w eterze dietylowym.

W mojej opinii w pracy doktorskiej zabrakło próby wyjaśnienia niezgodności polegającej na otrzymaniu wbrew obliczeniom DFT kinetycznie zabronionego regioizomeru diarylo-4-dichlorometyleno-5-nitro-Δ^1-pirazoliny, jako wyniku reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji (*E*)-3,3,3-trichloro-1-nitroprop-1-enu z pochodnymi diarylodiazometanowymi (**9a-e**).

Uniwersytet Jana Kochanowskiego
Wydział Matematyczno-Przyrodniczy
25-406 Kielce, ul. Świętokrzyska 15
tel.: 41 349 62 30, fax: 41 349 62 33
e-mail: wmp@ujk.edu.pl

W pracy zdarzają się usterki natury stylistycznej, błędy interpunkcyjne i edytorskie. Te niedociągnięcia nie umniejszają wartości naukowej recenzowanej pracy i wspominam o nich tylko z obowiązku recenzenta.

Przystępując do oceny merytorycznej pracy stwierdzam, że mgr inż. Karolina Kula wykonała postawione przed Nią zadanie i zrealizowała cele pracy, choć nie zostały one od razu na wstępie sprecyzowane. Uzyskane wyniki mają wartość poznawczą dla obszaru regio- i steroselektywnej syntezy związków heterocyklicznych o potencjalnych właściwościach biologicznych. Osiągnieciem zasługującym na odnotowanie jest fakt, że Pani mgr. inż. Karolina Kula zsyntezowała 16 nowych nieopisanych w literaturze związków, a wśród nich 10 pirazolinowych i pirazolowych pochodnych, będących produktami tytułowej 1,3-dipolarnej reakcji cykloaddycji.

W recenzji jestem zobowiązana zwrócić uwagę na uznaną w opiniach recenzentów aktywność naukową Doktorantki, na którą składa się współautorstwo 4 oryginalnych prac z listy JCR, 3 artykułów spoza listy JCR oraz 4 rozdziałów w monografiach. Ponadto wyniki swoich badań prezentowała na konferencjach naukowych w formie 11 komunikatów i 14 posterów. Doktorantka brała również udział w czterech projektach badawczych.

Podsumowując moją ocenę rozprawy doktorskiej mgr inż. Karoliny Anny Kuli pt: „Synteza nowych nitropodstawionych analogów dihydropirazolu na drodze 1,3-dipolarnej cykloaddycji" stwierdzam, iż spełnione są wymagania Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2016 r. poz. 882, 1311). W związku z powyższym wnioskuję do Rady Wydziału Chemii Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej o przyjęcie pracy doktorskiej i dopuszczenie Pani mgr inż. Karoliny Anny Kuli do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto mając na uwadze wartość merytoryczną otrzymanych wyników oraz dorobek naukowy Pani mgr inż. Karoliny Kuli stawiam wniosek o wyróżnienie rozprawy, o ile zostały spełnione odpowiednie warunki ustalone przez Radę Wydziału Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej.

Sławomir Grzeszchik

Uniwersytet Jana Kochanowskiego
Wydział Matematyczno-Przyrodniczy
25-406 Kielce, ul. Świętokrzyska 15
tel.: 41 349 62 30, fax: 41 349 62 33
e-mail: wmp@ujk.edu.pl