

**Recenzja pracy doktorskiej mgr Aleksandry Marszałek-Harych
zatytułowanej
„Funkcjonalizowane benzoksazyny jako prekursory nowych materiałów”**

Materiały polimerowe, ze względu na swoje specyficzne, często unikatowe właściwości towarzyszą nam obecnie w każdej dziedzinie naszego życia. Wysokie wymagania stawiane współczesnym materiałom generują rozwój technologiczny oraz dążność do uzyskiwania materiałów o coraz to nowych właściwościach. W szczególności materiały polimerowe są przykładem dynamicznego rozwoju i poszukiwań zarówno nowych związków wielkocząsteczkowych, różnorodnych połączeń kopolimerowych, jak również znanych połączeń ale o innej topologii i tym samym o innych właściwościach. Jednakże, obecnie zasadniczym aspektem tych poszukiwań są materiały przyjazne środowisku a także umożliwiające recykling, ograniczający ilość uciążliwych odpadów. Jednym z wariantów jest opracowywanie materiałów (zarówno polimerów jak i monomerów do ich wytwarzania) alternatywnych do konwencjonalnych, które będą bardziej bezpieczne i nietoksyczne

Tematyka pracy doktorskiej wykonywanej pod kierunkiem prof. dr hab. Jolanty Ejfler, dotyczy funkcjonalizacji 1,3-benzoksazyn, badania ich właściwości oraz materiałów wytworzonych z ich udziałem i jest ściśle osadzona w problematyce badawczej realizowanej w Zespole Chemii Biomateriałów, na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego.

Zasadniczym celem pracy sformułowanym przez Doktorantkę było opracowanie nowych funkcjonalnych 1,3-benzoksazyn oraz zbadanie ich właściwości i wyznaczenie przykładowych kierunków zastosowań. Aczkolwiek integralną częścią planowanych badań było także znalezienie nowych, prostych i wydajnych metod ich syntezy (w porównaniu do obecnie istniejących) a także określenie wpływu ich struktury na przebieg procesu polimeryzacji i wytwarzania polibenzoksazyn. Ta grupa materiałów polimerowych jest proekologiczną alternatywą do bardzo popularnych i powszechnie stosowanych żywic fenolowych, dlatego wybranie tej tematyki jest w pełni zasadne.

Recenzowana praca została przedstawiona w klasycznej formie składającej się z zasadniczych części: wstępu, części literaturowej, celu pracy, części doświadczalnej, wyników badań i ich omówienia, podsumowania i wniosków, streszczenia i spisu literatury, aczkolwiek ich kolejność była odmienna od najczęściej występującej. Z pewnością w zamierzeniu Autorki miało to wpłynąć na lepszą przejrzystość i czytelność pracy.

Część literaturowa jest podporządkowana wspomnianemu wyżej celowi pracy i stanowi przegląd literatury n/t metod syntezy benzoksazyn i naftoksazyn, ich aktywności

biologicznej oraz mechanistycznych aspektów procesu polimeryzacji z ich udziałem. Ponadto, przedstawiono przykłady kompleksów sodu jako potencjalnych katalizatorów polimeryzacji ROP laktydów. Przegląd literatury obejmujący 156 pozycji nie jest zbyt obszerny ale został przedstawiony rzeczowo, stanowiąc spójną całość.

Część badawcza składa się z kilku zasadniczych elementów (wg mnie co najmniej 8), z których każdy mógłby stanowić odrębny przedmiot badań. W początkowym etapie badań Doktorantka wykonała syntezy kilkunastu pochodnych aminofenoli i aminonaftoli (różniących się podstawnikami w pierścieniu aromatycznym oraz w grupie aminowej), które zostały scharakteryzowane spektroskopowo a dla dwóch pochodnych wyznaczono struktury krystaliczne. Następnie pochodne te zostały poddane badaniom aktywności biologicznej w celu wytypowania najbardziej efektywnej struktury do dalszych syntez funkcyjnych benzoksazyn. Przeprowadzone badania wykazały, że najbardziej aktywne są pochodne zawierające podstawniki alkilowe (C12), w grupie aminowej.

Tego typu pochodne zostały użyte w syntezie 1,3-benzoksazyn. Otrzymano 4 nowe pochodne, różniące się podstawnikami w pozycjach *orto* i *para*, które również zostały scharakteryzowane spektroskopowo oraz pod względem właściwości termicznych a dla jednej pochodnej określono strukturę krystaliczną. W badaniach nad aktywnością biologiczną powyższych benzoksazyn, Doktorantka wykazała, że pochodne z wolną pozycją *orto* są wysoce aktywne względem testowanych drobnoustrojów, w przeciwieństwie do pochodnych z obsadzoną pozycją *orto* (które całkowicie tracą aktywność). Ponadto w badaniach cytotoksyczności uzyskała potwierdzenie, że 1,3-benzoksazyny z podstawnikami alkilowymi w grupie aminowej są bezpieczne, co stwarza możliwość ich użycia jako dezynfektanty lub składniki środków leczniczych.

Kolejnym, bardzo ciekawym elementem badań było sprawdzenie alternatywnej metody syntezy 1,3-benzoksazyn, (wolnej od udziału formaldehydu), polegającej na reakcji aktywowanego (za pomocą NaH) aminofenolu z dichlorometanem. Jej efektem była synteza pięciu jonowych benzoksazyn, które są pierwszymi i jak dotąd jedynymi przykładami tego typu związków. Oprócz pełnej charakterystyki spektroskopowej dla pochodnej zawierającej pierścień cykloheksylowy przy atomie azotu, wyznaczono strukturę krystaliczną. W celu określenia podatności tego typu pochodnych na proces polimeryzacji wykonano obliczenia teoretyczne za pomocą metod DFT. Otrzymane wyniki teoretyczne wykazały, że z kilku możliwych dróg transformacji, jonowa benzoksazyna w trakcie ogrzewania przekształca się w obojętną „klasyczną” benzoksazynę oraz odpowiedni chloroalkan. Wyniki te zostały doświadczalnie zweryfikowane poprzez analizę właściwości termicznych wytypowanych jonowych pochodnych (z różnymi podstawnikami), przy wykorzystaniu zintegrowanej analizy termogravimetrycznej ze spektroskopią FT-IR produktów gazowych. Przebieg reakcji polimeryzacji powyższych pochodnych badano także za pomocą analizy DSC. Wyniki uzyskane we wszystkich powyższych badaniach stworzyły podstawę do zaproponowania mechanizmu polimeryzacji prowadzącego do polibenzoksazyn typu fenolowego w wyniku N-aktywacji, alternatywnej do powszechnie propagowanej w literaturze O-aktywacji.

Równie interesującym aspektem badań było przeprowadzenie optymalizacji reakcji syntezy jonowych benzoksazyn i stwierdzenie, że aktywacja aminofenoli za pomocą wodoru sodu w środowisku THF (bez udziału dichlorometanu) prowadzi do wytworzenia

dimerycznych kompleksów sodu, w których jony sodu są połączone poprzez atomy tlenu od aminofenoli a dodatkowo skoordynowane poprzez atomy azotu i cząsteczki THF. Efektem tych badań jest synteza sześciu nowych kompleksów sodu dla których oznaczono struktury krystaliczne. To skłoniło Doktorantkę do zbadania również reakcji zabezpieczenia grupy hydroksylowej w fenolach, poprzez metylację za pomocą jodku metylu, gdzie wodorek sodu jest czynnikiem aktywującym. W zależności od warunków prowadzenia tej reakcji możliwe jest tworzenie się różnych produktów. Przeprowadzone badania wykazały, że i w tym przypadku tworzenie kompleksów sodu jest kluczowym etapem (często pomijanym), który wpływa na przebieg i selektywność procesu. W przypadku reakcji prowadzonej z nadmiarem jodku metylu wyizolowany został tetrameryczny kompleks sodu zawierający ligandy bisfenolanowe. W wyniku hydrolizy tego kompleksu powstaje kompleks dimeryczny, w którym jony sodu są mostkowane przez cząsteczkę wody natomiast jeden z atomów tlenu bisfenolu jest protonowany a drugi tworzy wiązanie wodorowe z cząsteczką wody. Izolacja poszczególnych kompleksów sodu wykazała, że rola wodoroku sodu w aktywacji aminofenoli nie sprowadza się wyłącznie do deprotonacji i wytworzenia fenolanu sodu lecz w zależności od warunków prowadzonej reakcji możliwe jest wytworzenie wielu różnych związków, w których kompleksy sodu odgrywają istotną rolę.

Możliwość tworzenia się powyższych kompleksów sodu nie tylko przyczyniła się do wyjaśnienia roli wodoroku sodu w badanych reakcjach ale także wskazała na możliwość ich użycia w reakcji polimeryzacji z otwarciem pierścienia cyklicznych estrów. Dlatego kulminacyjnym elementem badań było zastosowanie otrzymanych kompleksów sodu jako katalizatorów reakcji polimeryzacji laktydów. Wszystkie kompleksy okazały się aktywne w badanej reakcji ale jeden z kompleksów $L^{C12}\text{-Na}$ wykazał najwyższą efektywność i umożliwił pełną konwersję laktydu w znacznie krótszym czasie. Dla porównania, zsyntezowano analogiczne kompleksy cynku i magnezu z tym samym ligandem i okazało się, że to właśnie kompleks sodu jest najaktywniejszy.

Jak wspominałem powyżej zakres wykonanych badań jest wielowątkowy i każdy z nich mógłby stanowić odrębny przedmiot badań. Ale zarazem wszystkie te poszczególne elementy badań układają się w logiczny ciąg, wynikający z czynionych w ich trakcie obserwacji. Badania zostały rozpoczęte od określenia wpływu struktury aminofenoli i aminonaftoli na ich właściwości bakteriobójcze. Po wytypowaniu pochodnych o najlepszych właściwości antybakteryjnych zastosowano je do syntezy benzoksazyn i potwierdzono ich aktywność biologiczną a dodatkowo, że są nietoksyczne. Mając wytypowane struktury benzoksazyn zaprojektowano nową, alternatywną metodę ich syntezy. W jej wyniku otrzymano po raz pierwszy jonowe 1,3-benzoksazyny, które nie tylko okazały się dobrymi monomerami w procesie polimeryzacji prowadzącej do polibenzoksazyn ale także stanowią kluczowy element w mechanizmie polimeryzacji benzoksazyn poprzez N-aktywację. Wreszcie z obserwacji poczynionych w trakcie syntez jonowych benzoksazyn wyłania się kolejny element badań dotyczących aktywacji aminofenoli wodorkiem sodu, który doprowadził do potwierdzenia całej gamy transformacji i tworzenia się związków koordynacyjnych sodu. Ich izolacja nasunęła możliwość zastosowania jako katalizatorów procesu polimeryzacji z otwarciem pierścienia, co także zostało potwierdzone doświadczalnie. Wszystkie wyniki z

poszczególnych elementów badań otwierają niezależny temat badawczy, który z powodzeniem może być kontynuowany bo dotychczasowe rezultaty wskazują na ich wysoki potencjał badawczy.

Abstrahując od wielu nurtów badawczych poruszonych w niniejszej dysertacji, chciałbym prosić aby w ramach dyskusji na obronie Doktorantka rozwinęła temat aktywności biologicznej jonowych pochodnych benzoksazyn i ich toksyczności. Czy tego typu badania były wykonane lub jakie są spodziewane efekty? Biorąc pod uwagę, że w dorobku Doktorantki są dwa zgłoszenia patentowe a jedno z nich dotyczy zastosowania benzoksazyn chciałbym dowiedzieć się więcej o tej aplikacji i jakie są szanse na komercjalizację tych wyników badań. W moim przekonaniu także kompleksy sodu, w tym również te otrzymane w ramach badań, mają duży potencjał aplikacyjny. Czy znane są zastosowania tego typu kompleksów w procesach polimeryzacji innych niż laktydów? Oraz czy tego typu ligandy były zastosowane w syntezie kompleksów z innymi metalami przejściowymi (oprócz Zn).

Oceniając formę przedstawionej pracy muszę stwierdzić, że jej układ nie jest dość przejrzysty, głównie ze względu na jej wielowątkowość, co oczywiście jest jej atutem, ale warto by było w dyskusji wyników wydzielić te poszczególne elementy badań. Tak jak wspomniałem na wstępie mojej recenzji, takich elementów jest co najmniej kilka, i gdyby nadać im podtytuły a zwłaszcza umieścić je w spisie treści to z pewnością łatwiej byłoby odnajdować i porównywać poszczególne wyniki badań. Ponadto, znaczna część wyników analitycznych znajduje się na końcu pracy (w części doświadczalnej i w suplementach), i dla łatwiejszej interpretacji tych danych warto byłoby dodać w tekście odnośniki (lub zrobić pełniejszy spis treści) na której stronie lub w którym miejscu pracy te dane można znaleźć. Nie jest dla mnie jasne dlaczego są dwa suplementy i z czego wynika sposób numeracji widm w suplementie A (28 widm A, 42 widma B i 2 widma C).

Pod względem edytorskim praca zasadniczo napisana jest poprawnie. Zdarzają się drobne błędy literowe (które pomijam), a także różna wielkość i grubość czcionki. W kilku miejscach niepotrzebnie powtórzono te same fragmenty tekstu, np. o właściwościach biobójczych 1,3-benzoksazyn – str. 27 i 52, lub o typach rozpuszczalników stosowanych w reakcji Mannicha – str. 10 i 52.

Wszystkie przytoczone powyżej uwagi (głównie edytorskie) są subiektywne i mają marginalny wpływ na ocenę merytoryczną pracy, którą oceniam bardzo wysoko. Koncepcja pracy jest dojrzała i bardzo dobrze przemyślana. Łączy aspekty badań katalitycznych, syntetycznych, analitycznych i aplikacyjnych. Uzyskane wyniki stwarzają możliwość ich wykorzystania do wytwarzania nowoczesnych materiałów, przyjaznych środowisku i alternatywnych do konwencjonalnych rozwiązań. Ponadto, praca zawiera wiele elementów nowości do których niewątpliwie można zaliczyć:

- Określenie wpływu struktury 1,3-benzoksazyn (obecność podstawników w pozycji *orto*) na ich właściwości antybakteryjne
- Zaprojektowanie i przeprowadzenie nowej metody syntezy jonowych benzoksazyn
- Potwierdzenie mechanizmu polimeryzacji benzoksazyn poprzez N-aktywację

- Określenie związków tworzących się w trakcie reakcji zabezpieczania grupy hydroksylowej w aminofenolach za pomocą NaH i jodku metylu
- Opracowanie unikalnej metody syntezy kompleksów sodu z bis-fenolami i aminobis-naftalenami

W podsumowaniu chciałbym podkreślić, że mgr Aleksandra Marszałek-Harych wykonała bardzo obszerne badania eksperymentalne przy zastosowaniu szerokiej gamy nowoczesnych technik, zarówno syntetycznych (np. technika Schlenka) jak i analitycznych (badania NMR, FT-IR, GPC, MS, TG, DSC, rentgenografia strukturalna itp.). Interpretacja wyników badań świadczy o bardzo dobrym opanowaniu przez Doktorantkę tych technik. Jej zdolności eksperymentatorskie zaowocowały wytworzeniem dużej liczby nowych związków o dużym potencjale aplikacyjnym, które zostały w pełni scharakteryzowane a dla wielu z nich wyznaczono struktury krystaliczne. Wartość uzyskanych wyników i ich element nowości zostały już zweryfikowane, czego przejawem jest pięć publikacji w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym oraz dwa zgłoszenia patentowe.

Reasumując, praca doktorska mgr Aleksandry Marszałek-Harych wzbogaca w istotny sposób zasób wiedzy o syntezie, właściwościach, aktywności biologicznej benzoksazyn a także o związkach koordynacyjnych sodu. Jestem przekonany, że praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim przez ustawę o tytule i stopniach naukowych i wnoszę o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę ogromną pracę doświadczalną, dobrze zaplanowaną i wykonaną przez Autorkę a także Jej dorobek naukowy, uważam, że recenzowana przeze mnie rozprawa zasługuje na wyróżnienie. Dlatego zwracam się do Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne Uniwersytetu Wrocławskiego o rozpatrzenie mojej propozycji wyróżnienia rozprawy doktorskiej mgr Aleksandry Marszałek-Harych.

Poznań, 29.12.2020.

