

mgr inż. Krzysztof Żelechowski

Warszawa, 10.06.2023 r.

Sieć Badawcza Łukasiewicz-Institut Przemysłu Organicznego

ul. Annopol 6

03-236 Warszawa

Streszczenie rozprawy doktorskiej „Zastosowanie reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej nitronów do syntezy nowych pochodnych izoksazolidyny jako potencjalnych środków ochrony roślin”.

Promotor: prof. dr hab. Wiesław Marek Gołębiowski

Zapewnienie bezpieczeństwa żywnościowego w dobie wzrostu światowej populacji jest wyzwaniem o istotnym znaczeniu społeczno – ekonomicznym. Poszukiwanie nowych substancji aktywnych w obszarze agrochemii, charakteryzujących się wyższą aktywnością, brakiem niepożądanych efektów ubocznych oraz niską ceną jest istotnym czynnikiem w walce o uzyskanie wysokowydajnych plonów dobrej jakości.

Celem pracy było przeprowadzenie badań polegających na zaprojektowaniu i syntezie amidów kwasów 2-difenylo-metylo-3-aryloizoksazolidyno-5-karboksylowych oraz jakościowej analizie zależności struktura-aktywność grzybobójcza zsyntezowanych pochodnych przeciw patogenom grzybowym roślin.

Selekcji związków do badań dokonano na podstawie następujących przesłanek: 1. pochodne amidów różnych kwasów stanowią dużą grupę komercyjnych fungicydów, 2. zachęcająca aktywność fungicydowa amidów izoksazolu, strukturalnych analogów związków tytułowych, 3. brak danych literaturowych nt. aktywności biologicznej amidów kwasu izoksazolidyno-5-karboksylowego oraz jego regioizomerów w pozycjach 3- oraz 4- pierścienia izoksazolidyny. W części literaturowej pracy poruszono dwa aspekty: chemiczny, orbitujący wokół reakcji [3+2] cykloaddycji (32CA) oraz metodologiczny, związany z poszukiwaniem nowych środków aktywnych biologicznie w obszarze agrochemii.

Reakcje 32CA zachodzące między cząsteczkami o charakterze 1,3-dipola ze związkami posiadającymi wiązanie wielokrotne są użytecznym narzędziem syntetycznym, stosowanym do otrzymywania wysoce sfunkcjonalizowanych, pięcioczłonowych układów heterocyklicznych w jednym etapie z wysoką regio- i diastereoselektywnością.

Omówiono typy 1,3-dipoli oraz rodzaje wiązań nienasyconych biorących udział w reakcji 32CA, mechanizm reakcji, reaktywność i regioselektywność (oba zagadnienia w ramach teorii granicznych orbitali) oraz diastereoselektywność.

Opisano zastosowanie reakcji 32CA w syntezie pochodnych izoksazolidyny, 4,5-dihydroizoksazolu, izoksazolu, 2-pirazoliny, 1,2,3-triazolu i tetrazolu aktywnych jako fungicydy, herbicydy, insektycydy i sejfenery.

W pracy przedstawiono dwa sposoby identyfikowania związków wiodących w obszarze agrochemii. Pierwszy z nich polega na modyfikacji szkieletu związku posiadającego określoną aktywność pestycydową, obejmującą zamianę specyficznego fragmentu lub w niektórych przypadkach całego szkieletu cząsteczki na inny fragment. Drugie podejście wykorzystuje związki pochodzenia naturalnego jako inspirację – w szerokim znaczeniu tego słowa do badań nad nowymi związkami aktywnymi.

W części doświadczalnej pracy omówiono sposób otrzymania biblioteki 80 związków modelowych z użyciem pięciu bloków budulcowych: benzofenonu, chlorowodoru hydroksyloaminy, 16 amin, 5 pochodnych benzaldehydu oraz dwóch estrów kwasu akrylowego.

Metoda syntezy związków tytułowych polegała na liniowej sekwencji siedmiu reakcji obejmujących: 1) oksymowanie benzofenonu za pomocą chlorowodoru hydroksyloaminy, 2) redukcję oksymu benzofenonu za pomocą cyjanoborowodoru sodu wobec chlorowodoru, 3) syntezę nitronów w reakcji kondensacji N-difenylometylohydroksyloaminy z pochodnymi benzaldehydu, 4) reakcję cykloaddycji nitronów z akrylanem etylu lub akrylanem (1,1-dimetylo)etylu, 5) hydrolizę estrów do kwasów, 6) syntezę chlorków kwasowych i 7) otrzymywanie amidów. Dla estrów (1,1-dimetylo)etylu sekwencję etapów 5, 6, 7 przeprowadzono metodą typu one-pot.

Związki, otrzymano z sumaryczną wyd. 16–28% i charakteryzowano metodami ^1H i ^{13}C NMR, IR oraz ESI-HRMS. Warunki reakcji z kontrolą termodynamiczną oraz odpowiednia selekcja reagentów: reaktywny dipolarofil i sterycznie rozbudowany podstawnik na atomie azotu 1,3-dipola zapewniły wysoką regio- i diastereoselektywność.

Otrzymane pochodne wykazały średnią aktywność fungicydową. Aktywność jest uzależniona od obecności podstawnika w pierścieniu fenyłowym w pozycji 3 izoksazolidyny oraz od rzędowości amidu. Zaobserwowano negatywny wpływ obecności podstawnika w pierścieniu fenyłowym dla większości amidów za wyjątkiem drugorzędowych amidów 3-aminometylopirydyny 8(R1,7) oraz etanoloaminy 8(R1,4), które są aktywne niezależnie od charakteru podstawnika w pierścieniu fenyłowym. Pozytywny wpływ tych grup na aktywność

można tłumaczyć możliwością tworzenia międzycząsteczkowego wiązania wodorowego jako odpowiednio akceptor lub donor protonu. Amidy pierwszorzędowe 8(R1,1) wykazują aktywność przeciw *Phytophthora cactorum* i *Rhizoctonia solani* niezależnie od charakteru podstawnika w pierścieniu fenylowym. Trzeciorzędowe amidy są aktywne dla pochodnych z niepodstawioną grupą fenyłową, liczba związków aktywnych maleje w szeregu 8(R1,14) > 8(R1,16) > 8(R1,15).

Słowa kluczowe: [3+2] cykloaddycja nitronów; mechanizm [3+2] cykloaddycji; regioselektywność [3+2] cykloaddycji; diastereoselektywność [3+2] cykloaddycji; izoksazolidyna; fungicydy.

Krzysztof Zelenkiewicz