



Warszawa, 5 września 2023

**Recenzja pracy doktorskiej mgr. inż. Krzysztofa Żelechowskiego**  
***Zastosowanie reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej nitronów do syntezy nowych pochodnych***  
***izoksazolidyny jako potencjalnych środków ochrony roślin***

Przedłożona do recenzji praca doktorska mgr. inż. Krzysztofa Żelechowskiego została wykonana w Instytucie Przemysłu Organicznego (Sieć Badawcza Łukasiewicz) i przedstawiona do oceny przez Radę Naukową Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Warszawskiej. Promotorem rozprawy jest prof. dr hab. Wiesław Marek Gołębiewski.

Jej celem była synteza amidów kwasów 2-difenylometylo-3-aryloizoksazolidyno-5-karboksylowych i ocena ich aktywności grzybobójczej. Praca ta stanowi kontynuację wcześniejszych prac Promotora, poświęconych syntezie analogów izoksazolokarboksyamidów. Uzyskane wtedy interesujące wyniki badań biologicznych zachęciły Autora prezentowanej rozprawy do rozszerzenia badań na nowe pochodne i poszukiwania wysoce aktywnych związków o własnościach grzybobójczych. Przedstawiona praca wpisuje się więc logicznie w tematykę realizowaną w zespole Promotora. Bez wątplenia, poszukiwania nowych, bardziej skutecznych i bezpieczniejszych od obecnie stosowanych fungicydów jest istotnym wyzwaniem, a w przypadku powodzenia, gwarantuje sukces komercyjny podejmowanych badań.

Praca została przygotowana w formie tradycyjnej rozprawy i wydana w formie książkowej charakterystycznym dla rozpraw doktorskich składanych na Politechnice Warszawskiej. Liczy 173 strony i składa się z trzech głównych części – części literaturowej, omówienia wyników badań własnych i części doświadczalnej. Praca zawiera również krótkie streszczenie po polsku i angielsku, spis literatury (276 pozycji), wykaz stosowanych skrótów oraz spis tabel, rysunków i schematów reakcji.

"Część literaturową" Autor rozpoczął od omówienia reakcji [3+2] cykloaddycji – jej definicji, stosowanych 1,3-dipoli i mechanizmu reakcji. Następnie, Doktorant szczegółowo przedstawił zastosowanie reakcji [3+2] cykloaddycji do syntezy pestycydów oraz metody modyfikacji struktury pestycydów komercyjnych i związków naturalnych, prowadzące do bardziej aktywnych pochodnych. Tekst czyta się dobrze, napisany jest klarownym językiem, praktycznie bez błędów i niezręcznych sformułowań. Niestety, szybkie zrozumienie jego warstwy merytorycznej jest mocno utrudnione ze względu na brak numeracji związków. Odszukanie na schematach związków posiadających często złożone i długie nazwy nie jest proste. W dodatku, Autor podaje odsyłacze do schematów dopiero na końcu akapitu poświęconego danej syntezie, a w niektórych przypadkach te odsyłacze są w ogóle pominięte (np. schematy 12, 15, 17, 18, rysunki 10, 17, 20, 21, 22). Autor nie jest również konsekwentny w unikaniu numeracji. Na rysunku 5 mamy struktury opisane numerami 1-16. Te same numery, ale już dla innych struktur, pojawiają się od rysunku 12 i kolejne



związki są numerowane aż do rysunku 23, chociaż brakuje ciągłości numeracji. Nie znalazłem np. wzorów **13-15**, **30-33** i wielu innych. Pomimo tych drobnych błędów i pominięć zebrany materiał można uznać za w pełni wystarczający do zrozumienia stojących przed Doktorantem wyzwań badawczych i dobrze uzasadniający podjętą tematykę.

Kolejny rozdział – "Badania własne" – jest chyba najbardziej lakonicznym i skondensowanym omówieniem wyników, jakie do tej pory widziałem w rozprawach doktorskich. Autorzy na ogół nie żałują atramentu i papieru, żeby pochwalić się wynikami pracy, podkreślić najważniejsze osiągnięcia, a nawet zasugerować recenzentom fragmenty warte wspomnienia w recenzji. Skromność nie jest w tym przypadku pożądana.

Rozdział rozpoczyna analiza retrosyntetyczna i opis kolejnych etapów syntezy amidów kwasów 2-difenylometrylo-3-aryloizoksazolidyno-5-karboksyłowych. Najpierw, wychodząc z benzofenonu, Doktorant otrzymał w trzyetapowej syntezie pięć nitronów **2(R<sup>1</sup>)**, będących substratami w reakcji [3+2] cykloaddycji. Podstawniki R<sup>1</sup> w pierścieniu arylowym zostały dobrane w oparciu o wartości stałych Hammetta.

Otrzymane nitrony zostały poddane reakcjom z akrylanem etylu i akrylanem *tert*-butylu. Przebiegały one z wysoką regio- i stereoselektywnością. Praktycznie jedynymi produktami reakcji były pochodne 3,5-izoksazolidyny o konfiguracji *trans*. Doktorant wyjaśnił tę nieoczekiwaną regioselektywność reakcji destabilizującym wpływem oddziaływań sterycznych pomiędzy grupą estrową i resztą difenylometrylu oraz zaproponował model stanu przejściowego. Wartość pracy znacznie podniosłoby zastosowanie metod obliczeniowych. Powinny one wyjaśnić, dlaczego decydujący wpływ na przebieg reakcji ma względnie niekorzystny (z punktu widzenia efektów elektronowych) stan przejściowy *Z-egzo*, a także dlaczego w produktach nie obserwuje się teoretycznie preferowanych 3,4-izoksazolidyn. Te ostatnie (o konfiguracji *cis*) powinny tworzyć się poprzez stan przejściowy *egzo*, w którym grupa estrowa i reszta difenylometrylu nie kolidują ze sobą.

Otrzymane estry poddano hydrolizie, a następnie przekształcono w szereg amidów. W sumie Doktorant wykorzystał pięć pochodnych z grupą karboksylową, różniących się podstawnikiem arylowym i szesnaście amin, co pozwoliło na zbudowanie obszernej biblioteki analogów (80 związków).

Właściwości grzybobójcze otrzymanych związków zostały przetestowane na czterech gatunkach grzybów. Doktorant podjął próbę powiązania aktywności z budową i właściwościami fizykochemicznymi badanych związków. Wydaje się, że spodziewana zależność aktywności od wartości stałej Hammetta jest niewielka. Podobnie, próba powiązania aktywności z wartością *clogP* nie dała wyraźnej korelacji. Ciekawe, czy Autor rozważał inne wyjaśnienie zależności aktywności od budowy badanej grupy związków?

Jako kompletny ignorant w dziedzinie fungicydów i herbicydów chciałbym też dowiedzieć się (z czystej ciekawości), czy w tym przypadku obserwuje się różnice w aktywności pomiędzy enancjomerami związków aktywnych, tak jak ma to miejsce w przypadku organizmów wyższych? A jeśli tak, to czy Doktorant próbował rozdzielić którąś z otrzymanych mieszanin racemicznych i zbadać aktywność czystych enancjomerów?

Rozprawę doktorską zamyka obszerna "Część doświadczalna" zawierająca szczegółowy opis przeprowadzonych syntez i analizy strukturalnej. Przy każdym opisie Autor zamieścił wzór strukturalny związku, co znakomicie ułatwia analizę prezentowanych danych. Recenzent z przyjemnością stwierdza, że ta część pracy została przygotowana bardzo starannie. Eksperymenty zostały należycie opisane, Doktorant wykonał wszystkie



niezbędne analizy, a losowe sprawdzenie kilku opisów potwierdziło prawidłowość obliczeń ilości reagentów i wydajności reakcji. Analizy struktury otrzymanych związków nie budzą moich wątpliwości. Rozdział kończy tabela, w której zamieszczono komplet badań aktywności grzybobójczej zsyntezowanych pochodnych.

Z obowiązku recenzenta chciałbym wspomnieć o kilku drobnych potknięciach Doktoranta przy pisaniu tej części rozprawy. Chyba wszystkie oznaczenia dokładnej masy w pomiarach HR-MS były wykonane dla jonów  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Tymczasem, w bardzo wielu przypadkach, we wzorach sumarycznych Autor nie uwzględnił atomu sodu. Również niepotrzebnie moim zdaniem, przy każdej syntezie amidu, powtarzany jest opis otrzymywania chlorku kwasowego. Można go było zamieścić na początku rozdziału jako metodę ogólną, podając później tylko stosowaną ilość ekwiwalentów tego reagenta. W opisie widm  $^{13}C$  NMR pochodnych zawierających grupę  $CF_3$  nie uwzględniono rozszczepienia sygnału węgla przez atomy fluoru. Moje wątpliwości budzi również dokładne przypisanie sygnałów w widmach  $^1H$  NMR pochodnych piperydyny. Czy w tych przypadkach były wykonywane widma 2D NMR? W opisie syntezy amidu **8(1,16)** Autor użył niefortunnego określenia "otrzymany olej rekrytalizowano", tymczasem olej można co najwyżej poddać krystalizacji i dopiero wtedy otrzymane kryształy rekrytalizować. W wielu przypadkach, dla pochodnych z podstawnikiem 4-trifluorometylofenylowym, pominięto w nazwie człon "metylo".

Na uwagę zasługuje strona edytorska rozprawy. Błędy literowe są nieliczne, praktycznie nie pojawiają się uchybienia w interpunkcji czy niezręczności stylistyczne. Autor uniknął także stosowania żargonu naukowego. Błędy, które udało mi się dostrzec, nie wpływają na ocenę wartości naukowej pracy. Także pod względem merytorycznym nie mam do przedstawionej pracy zastrzeżeń. Uważam, że założone cele zostały osiągnięte. Doktorant opracował syntezę nieopisanych wcześniej amidów pochodnych izoksazolidyny. Otrzymane wyniki badań biologicznych potwierdziły obiecującą aktywność biologiczną niektórych zsyntezowanych związków. Część wyników została opublikowana w *Monatsh. Chem.* **146**, **2015**, 1895-1905.

W mojej opinii przedłożona do recenzji rozprawa doktorska Pana mgr. inż. Krzysztofa Żelechowskiego spełnia wymagania zwyczajowe i wymogi obowiązującej ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym. Dlatego też wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Warszawskiej wniosek o dopuszczenie mgr. inż. Krzysztofa Żelechowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.