

Dr hab. Jarosław Romański, Prof. UŁ

Łódź, dn. 25.03.2024 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Marcina Rakowieckiego zatytułowanej „Synteza metabolitów i produktów degradacji wybranych herbicydów z grupy sulfonilomoczników”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska o charakterze wdrożeniowym mgra Marcina Rakowieckiego została wykonana pod kierunkiem Prof. dr hab. Jacka Ścianowskiego i pod opieką dra Marcina Budnego ze strony firmy Synthex Technologies Sp. z o.o. stanowi efekt prac, których cel został w dużej mierze określony w tytule rozprawy.

Niniejsza rozprawa jest napisana w formie klasycznej, która zwiera ‘Wstęp’, ‘Część teoretyczną’ liczącą 42 strony podzieloną na sześć podrozdziałów, następnie ‘Wyniki i dyskusja’ opisaną na 30 stronach z podziałem na 6 podrozdziałów, ‘Część eksperymentalną’ zawierającą 29 stron podzieloną na opisy procedur i charakterystykę związków oraz ‘Literaturę’ i ‘Streszczenie’ opisaną na 12 stronach. Całość kończy prezentacja dorobku naukowego doktoranta. Moją uwagę zwrócił zastanawiający sposób numeracji, który nie obejmuje głównych rozdziałów rozprawy a tylko podrozdziały. Jedynie ‘Część eksperymentalna’ została opatrzona numerem 13.

Przechodząc do szczegółowego omówienia poszczególnych części pracy chciałbym zacząć skrótów zastosowanych w rozprawie obejmującej zagadnienia z chemii organicznej. Moje niemałe zdziwienie padło na użycie skrótów dla gleby, liści i szkła, które w dalszym tekście są zastosowane tylko na Schemacie 3, gdzie wyjaśnienie jest w opisie. Ponadto skrót NMR oznacza z angielskiego ‘Nuclear Magnetic Resonance’, który jest jedną z metod spektroskopowych i nie bardzo rozumiem zastosowanie słowa spektroskopia w opisie skrótu.

Przechodząc do ‘Wstępu’ w którym oczekiwałem nakreślenia problemu w którym będzie zawarty krótki opis przedstawionej do recenzji rozprawy, nieoczekiwanie nic takiego nie znalazłem poza

odniesieniem do aktów prawnych i szeregu definicji, których miejsce mogłoby się znaleźć w części dotyczącej herbicydów. W tej części powinna znajdować się zwięzła informacja o przedmiocie badań czyli o sulfonylomocznikach i celu pracy, o której dowiaduję się dopiero na stronie 58.

Po tym dość nieoczywistym wprowadzeniu pojawia się 'Część teoretyczna', której nazwa nasuwa na myśl przedstawienie teorii dotyczącej rozprawy. Jestem zdecydowanym zwolennikiem nazywania tej części jako literaturowa, gdyż jest oparta na wiedzy zaczerpniętej z dostępnej w bazach danych literaturze chemicznej w postaci przeglądów, prac oryginalnych oraz patentów. Niestety w tej części dysertacji autor rozprawy nie uniknął błędów, które w niektórych przypadkach są dość istotne. Podrozdział dotyczący herbicydów i ich działania zdaje się mało istotny w kontekście niniejszej rozprawy. Dopiero w dalszej części tj. od strony 13 zaczyna się opis sulfonylomoczników, które stanowią przedmiot pracy. W tym punkcie pojawia się sporo nieścisłości, zaczynając od rysunku 3, gdzie umieszczono wzór związku **8**, który nie jest sulfonylomocznikiem. Następnie pojawia się opis związków stosowanych w agrochemii i dość żargonowe stwierdzenie 'niższe podstawniki alkilowe', co raczej powinno się określić jako 'podstawniki alkilowe o niskiej masie cząsteczkowej'. Na zakończenie tej części na stronie 17 pojawia się krótkie zdanie 'Ta metoda optymalizacji okazała się bardzo skuteczna.' bez dalszego komentarza lub wniosków, co pozostawia pewien niedosyt. W rozdziale dotyczącym właściwości herbicydów sulfonylomocznikowych pojawiają się kolejne niefortunne sformułowania. I tak, już na początku (str. 20) 'sulfonylową siarkę' zastąpiłbym stwierdzeniem sulfonylowym atom siarki a także 'zawierającym azot' – 'posiadającym atom azotu'. Poza tym na rysunku 5 w strukturze pirymidyny brakuje wiązania podwójnego a stwierdzenie 'w tym wodór' jest nieprawidłowe. W przypadku używania w chemii określeń 'siarka', 'azot' 'wodór' itp. mamy na myśli pierwiastki a nie atomy jako elementy struktury co uważam za niefachowe określenie chemiczne. W części o właściwościach biologicznych na schemacie 1 popełniony został błąd w nazewnictwie w stosunku do przedstawionych wzorów. Poczynając od 2-ketomaślanu i pirogronianu to wzory przedstawiają kwas 2-ketomaślowy (2-oksomaślowy) i kwas pirogronowy. Struktury powinny być przedstawione w postaci anionowej i wtedy nazywamy je z przyrostkiem -an. Dotyczy to wszystkich pozostałych struktur na powyższym schemacie, pomijając aminokwasy. W opisie właściwości fizykochemicznych pojawiło się na str. 24 stwierdzenie, że mogą występować w formie struktur anionowych i niestety ze zostało to pokazane jakie to mogą być struktury.

W opisie fotodegradacji sulfonylomoczników **44**, **55** i **57** opartej na danych literaturowych znajduje się kilka nieścisłości na które należy zwrócić uwagę. Nie została wyjaśniona rola katalizatora w

postaci ditlenku tytanu (TiO_2). Poza tym na schemacie 2 podstawniki w pierścieniu triazynowym zamieniają się z niewiadomego powodu miejscami np. struktury **49**, **59**, **60** oraz **62-65**. Ponadto dla tych ostatnich nie wyjaśniono położenia podstawnika hydroksylogowego. Z kolei przedstawiona fotodegradacja dla tribenuronu metylu (**55**) jest oparta na zupełnie innej metodzie badawczej i nie można jej porównać z fotodegradacją w roztworze dla sulfonilomoczników **44** i **57**. W przypadku opisu tego procesu dla związku **57** na schemacie 4 związek **88** nie jest wynikiem eliminacji ditlenku siarki (SO_2), tak jak to zaznaczono na schemacie. Na marginesie, część dotycząca fotodegradacji powinna znaleźć się po metodach syntezy wybranych sulfonilomoczników co byłoby bardziej logiczne.

Opis metod syntetycznych wybranych sulfonilomoczników obejmuje prezentację syntez zarówno substratów wyjściowych w postaci pochodnych triazynowych oraz pirymidynowych a w dalszej części otrzymywanie sulfonilomoczników. W tej części opartej na dostępnej literaturze znajduje się kilka niedociągnięć na które chciałbym zwrócić uwagę. Ponownie zmieniające miejsce podstawniki pomimo tej samej struktury na schematach 5,6,7 oraz inna projekcja związku **108** na schematach 8 i 9. Tego typu przykładów jest znacznie więcej więc nie będę wymieniał wszystkich, ale to bardzo utrudniło czytanie niniejszej rozprawy. Na stronie 34 została użyta stara nomenklatura dla trójchlorku glinu a powinno być chlorku glinu(III) lub trichlorku glinu. Na stronie 35 pojawia się w tekście 'trifluoroetanol', który autor opisał prawidłowo w skrótach jako 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) i ten skrót powinno się stosować, gdyż izomerów o ogólnym określeniu trifluoroetanol jest znacznie więcej. Pewnym nadużyciem jest stwierdzenie na stronie o przyjaznych dla środowiska warunkach reakcji gdzie zastosowano metale ciężkie takie jak mangan i nikiel. Z punktu widzenia 'green chemistry' jest to niedopuszczalne. Na schemacie 14 dla związku **134** zapisano wiązanie kowalencyjne z N-Na, co uważam za niedopatrzenie, gdyż powinno się to przedstawić w formie jonowej. Z kolei schemat 16 opisujący syntezę jodosulfuronu metylu (**44**) nie zawiera, wymienionego w tekście, pośredniego karbaminianu fenylu (**132**). Na stronie 41 i 42 pojawia się stwierdzenie - katalizator Raney'a (taka jest poprawna forma zapisu) i nie mogę się z tym zgodzić, gdyż to nie katalizator, ale reagent będący źródłem aktywnego wodoru, używany w różnych postaciach. Na schemacie 23 przedstawiono sposób otrzymywania mezosulfuronu metylu (**45**) jednak autor rozprawy nie uniknął błędów wskazując w tekście, że tiopochodna **162** powstaje w skutek dizaowania co nie jest zgodne z warunkami reakcji. W kolejnym etapie syntezy oksymu **163** pojawia się tajemniczy związek o wzorze $\text{?ClH}_4\text{NO?}$ a chyba raczej chodziło o hydroksyloaminę

(NH_2OH), która jest używana w reakcjach otrzymywania oksymów. Na schemacie 25 o jaki kompleks boranu (BH_3) chodzi, gdyż w tekście nie zostało to wyjaśniane. Na schemacie 29 opisany jako nieizolowany związek **179** powinien być w nawiasie kwadratowym jako przejściowy. Schemat 32 jest absolutnie nieprawidłowy, gdyż z opisu wynika, że to ścieżka retrosyntetyczna a na schemacie przedstawiono rodzaj rozkładu sulfonilomoczników. Poza tym na schemacie użyto oznaczeń ścieżki a) i b) co nie ma odniesienia do tekstu. Tu należy się solidne wyjaśnienie.

Przechodząc do części 'Wyniki i dyskusja', mgr Rakowiecki określi dość jasno cel pracy i plan badań, w którym są drobne uchybienia. Ponownie rotacja podstawników na rysunku 8. Jednak bardziej zaintrygowało mnie przedstawienie na tym etapie metabolitów (Rysunek 9) z których część nie jest znana w literaturze, a autor otrzymał je podczas pracy eksperymentalnej. Plan badań został określony dość jasno, jednak z tą samą uwagą, że niektóre związki zostały otrzymane w ramach prac eksperymentalnych. Na schemacie 34 brakuje oznaczania '+' pomiędzy związkami **148** i **108**. Na stronie 64 błędnie jest przypisana struktura **195** a powinna być **197**.

W części 'Synteza metabolitów' należy przyznać, że autor dysertacji włożył duży wysiłek eksperymentalny syntezując bibliotekę szeregu metabolitów wybranych sulfonilomoczników. Ponownie na niektórych schematach podstawniki zmieniają swoje miejsce co powoduje pewien chaos. Niemniej jednak syntezy są opisane w miarę rzetelnie i tylko w kilku punktach zwracam uwagę na niedociągnięcia. Na schemacie 42 produkty **240** i **241** przedstawiono w postaci anionowej, jednak brak jest rzeczywistego kationu, a wpisanie TEA czyli trietyloaminy jest błędem bo powinien być to kation trietyloamoniowy. W pozostałej części jedynie na schemacie 46 w przypisie dolnym podane są związki których nie ma.

W części analitycznej jodosulfuronowi metylu (**44**) (rozdział 11) w której nie czuję się specjalistą jedyną moją uwagę zwrócił fakt odzysku na poziomie 79-105% i to 105% wzbudza u mnie pewną wątpliwość.

Na stronie 86 jest rozdział 12 'Podsumowanie i wnioski', który zaskoczył mnie bardzo krótkim podsumowaniem nie mówiąc już, że brak tam konkretnych wniosków. Ten fragment pracy uważam za dość nieudany i oczekuję komentarza od autora.

Następnie pojawia się 'Część eksperymentalna', która zawiera opisy procedur stosowanych w syntezie związków oraz fotodegradacji. Przegląd tej części rozprawy wykazał że autor pracy włożył

duży wkład pracy eksperymentalnej i z otrzymał wiele nieopisanych związków (metabolitów) w literaturze, co nie zostało w pełni wykazane w części opisu wykonanych syntez. Co prawda autor wskazał trudności w wykonaniu niektórych widm NMR, jednak w przypadku niektórych związków można było wyznaczyć temp. top. i analizę elementarną, co podwyższyło by wartość otrzymanych wyników. Uzupełnienie o widma IR dałoby pełniejszy obraz otrzymanych związków.

Doktorant w dorobku naukowym wykazał trzy publikacje, kilka patentów niezwiązanych z dysertacją. Jedynie sześć komunikatów jest doniesieniami powiązаныmi z rozprawą. Mgr Rakowiecki brał także udział w kilku projektach badawczych jako ich wykonawca. Dorobek naukowy można uznać za wystarczający. W ostatniej fazie opracowania recenzji dostałem informację o przesłanej do recenzji publikacji, co podwyższa wartość pracy jednak nie ma jej w wykazie dorobku naukowego.

Biorąc pod uwagę wszystkie elementy recenzji stwierdzam, że rozprawa spełnia w dostatecznej formie wymogi określone przez ustawie 'Prawo o szkolnictwie wyższymi nauce' (Dz. U.2018 z 20 lipca 2018 r) i wnoszę o dopuszczenie Mgra Marcina Rakowieckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



/J. Romański/