



Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

dr hab. inż. Barbara Gawdzik, prof. UJK
Instytut Chemii
Wydział Nauk Ścisłych i Przyrodniczych
ul. Uniwersytecka 7
25-406 Kielce
b.gawdzik@ujk.edu.pl

Kielce 15.04.2024

Ocena Pracy doktorskiej Pana mgr Marcina Rakowieckiego
pt. „Synteza metabolitów i produktów degradacji wybranych herbicydów
z grupy sulfonilomoczników”

Podstawę opracowania stanowi uchwała Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, odnośnie powierzenia mi funkcji recenzenta rozprawy doktorskiej mgr Marcina Rakowieckiego pt. „Synteza metabolitów i produktów degradacji wybranych herbicydów z grupy sulfonilomoczników” z dnia 13 grudnia 2023 roku.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska mgr Marcina Rakowieckiego wykonana pod kierunkiem Profesora Jacka Ścianowskiego oraz dr Marcina Budnego jako opiekuna z ramienia przedsiębiorstwa Synthex Technologies Sp. z o.o. dotyczy opracowania strategii syntezy metabolitów i produktów degradacji wybranych herbicydów zawierających w swej strukturze ugrupowanie sulfonilomocznikowe.

Podjęcie tego typu badań jest uzasadnione szczególnie wobec rosnących potrzeb opracowania nowych metod otrzymywania i modyfikacji strukturalnych, związków biologicznie aktywnych o określonych właściwościach fizykochemicznych wykazujących wyższą stabilność i lepsze właściwości chwastobójcze w stosunku do standardowo stosowanych herbicydów.

Recenzowana praca doktorska to klasyczne opracowanie o monograficznym charakterze, liczące 131 stron, podzielone zasadniczo na dwie części: literaturową i doświadczalną. Bogato zilustrowana rysunkami, schematami oraz tabelami dysertacja, zawiera streszczenie, wykaz stosowanych skrótów, cytowanej literatury, wykaz dorobku naukowego, a także podsumowanie i wnioski.

Przed częścią teoretyczną rozprawy zredagowanej na podstawie 36 pozycji literaturowych został zamieszczony wstęp, w którym Autor zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady Wspólnoty Europejskiej 1107/2009 z dnia 21 października 2009 roku zdefiniował podstawowe pojęcia stosowane w treści pracy, którą zrealizował w ramach doktoratu wdrożeniowego w przedsiębiorstwie Synthex Technologies Sp. z o.o.

Przegląd literaturowy rozpoczyna się od rozdziału zatytułowanego „Herbicydy”, w którym przedstawione zostały kryteria podziału herbicydów ze względu na: termin użycia w stosunku do rośliny uprawnej, fazę rozwoju chwastów, czas połowicznego rozpadu związku biologicznie aktywnego, zakres i sposób działania.

W kolejnych podrozdziałach zostały przedstawione właściwości biologiczne i fizykochemiczne pochodnych z grupy sulfonilomoczników z uwzględnieniem korelacji pomiędzy strukturą a aktywnością chwastobójczą dla wybranych pochodnych sulfonilomocznikowych stosowanych w medycynie i agrochemii. Proces fotodegradacji związków z ugrupowaniem sulfonilomocznikowym Doktorant opisał na przykładzie jodosulfuronu metylu, tribenuronu metylu i triflusulfuronu metylu. W rozdziale zatytułowanym „Metody syntezy wybranych herbicydów sulfonilomocznikowych” zostały podane metody otrzymywania heterocyklicznych analogów zawierających w swej strukturze pierścienie 1,3,5-triazynowe lub 1,3-pyrimidynowe. Ponadto w tym samym rozdziale Autor pracy doktorskiej w oparciu o doniesienia literaturowe podał przykłady kilkietapowych procesów syntezy: jodosulfuronu metylu, metsulfuronu metylu, mezosulfuronu metylu i triflusulfuronu metylu, a także jedną reakcję otrzymywania tribenuronu metylu.

Przed prezentacją otrzymanych w trakcie realizacji pracy wyników w ostatnim rozdziale części literaturowej Pan mgr Marcin Rakowiecki zwrócił uwagę na toksykologiczne aspekty działania i wpływ na środowisko wybranych herbicydów,

które jak dotąd pod tym kątem nie były badane, a tym samym nie zostały opisane w literaturze.

Podsumowując tą część dysertacji doktorskiej chciałabym, zwrócić uwagę, że bardzo często w tekście pracy Doktorant pisze o reakcji pierścienia, podczas gdy w reakcji bierze udział podstawnik obecny w pierścieniu triazynowym lub fenylowym, jak np. na stronie 48 (Schemat 27) czy na stronie 49 (Schemat 28). Nie zgadzam się z takim brakiem doprecyzowania, czy reakcja substytucji dotyczy pierścienia czy bierze w niej udział, któryś z atomów podstawnika związanego z pierścieniem.

Ponadto nie zgadzam się z nazewnictwem związków **13** i **81**, które Doktorant nazywa „triazyną” (między innymi na stronie 31, 32, 38, 39) oraz z nazwaniem pochodnej **108** „pirymidyną” (np. na stronie 32 i 33). Związek **13** to 4-metoksy-6-metylo-1,3,5-triazyno-2-amina, zatem jest on „pochodną triazyny”, a nie „triazyną”, której heterocykliczny pierścień nie jest podstawiony. Analogicznie zastosowanie skrótu myślowego dla związku **108** i nazwanie go „pirymidyną” sugeruje czytelnikowi, że w strukturze tego związku brak podstawników, czemu przeczy wzór 4,6-dimetoksy-1,3-pirymidyno-2-aminy (**108**).

Na schemacie 14 (strona 38) Autor sugeruje, że wydajność reakcji syntezy chlorosulfonylowej pochodnej benzoesanu metylu **133** wynosi 200%.

Proszę podczas publicznej obrony o zdefiniowanie pojęcia „niższych podstawników” i „niskich wymagań sprzętowych”.

Nie podlegającym dyskusji natomiast pozostaje fakt, że w Tabeli 1 (strona 18) związki **14** i **19** mają identyczne struktury.

W tym miejscu pragnę podkreślić, że publikacje na podstawie, których Doktorant zredagował część literaturową dobrane są prawidłowo i dobrze wprowadzają w tematykę realizowanych badań.

Część poświęconą omówieniu badań własnych Pan mgr Marcin Rakowiecki rozpoczyna od przedstawienia planu badań wpisanych w realizację pracy oraz od jasnego sprecyzowania szczegółowych celów, którymi były:

- opracowanie metod syntezy metabolitów i produktów degradacji kwasowo-zasadowej i fotodegradacji dla pochodnych sulfonylo-

mocznikowych: jodo-, met-, mezo- i triflu- sulfuronu metylu oraz tribenuronu metylu.

- zastosowanie wybranych metabolitów i produktów rozpadu jodosulfuronu i metsulfuronu metylu jako wzorców analitycznych do opracowania efektywnej metody analitycznej umożliwiającej monitorowanie losów i zachowanie herbicydów w próbkach wody.

W kolejnym rozdziale Autor dysertacji przedstawia wybrane metody syntezy metabolitów jodosulfuronu metylu i metsulfuronu metylu, zawierających w pierścieniu 1,3,5-triazynowym ugrupowania hydroksylowe i metoksyłowe z zastosowaniem jako substratów: aminowej pochodnej 4-metoksy-6-metylo-1,3,5-triazyny, 2-sulfamoylobenzoenu metylu, 6-nitrosacharyny i aminosulfonalidu. Należy podkreślić, że pięć spośród siedmiu zastosowanych metod otrzymywania metabolitów jodo- i metsulfuronowych pochodnych o działaniu chwastobójczym były procesami kilkietapowymi.

W wyniku degradacji prowadzonej w warunkach zasadowych z udziałem *tert*-butanolanu potasu lub wodorotlenku sodu otrzymano dwa metabolity jodosulfuronu metylu, natomiast degradacja jodosulfuronu metylu w obecności kwasu solnego dostarczyła metabolitu z układem sulfonomocznikowym.

Trzy sulfonomocznikowe metabolity metsulfuronu metylu Doktorant zsyntezował na drodze reakcji zasadowej hydrolizy z zastosowaniem *tert*-butanolanu potasu lub wodorotlenku sodu.

Kolejnym etapem zaplanowanym i zrealizowanym przez Autora pracy doktorskiej była synteza pięciu metabolitów mezosulfuronu metylu. Metabolity zostały otrzymane jako produkty reakcji degradacji prowadzonej w obecności wodorotlenku sodu.

Natomiast trzy metabolity triflusulfuronu metylu zawierające w swej strukturze pierścień 1,3,5-triazynowy zostały zsyntezowane z chlorku cyjanuru.

Dwie aminowe pochodne triazyny będące metabolitami tribenuronu metylu to produkty wieloetapowego procesu syntezy. Reakcje degradacji prowadzone w warunkach zasadowych (wodorotlenek sodu) dostarczyły dwóch metabolitów z ugrupowaniem sulfonomocznikowym, a w rezultacie analogicznej reakcji tribenuronu metylu prowadzonej w środowisku o pH 3 otrzymano metabolit

z podstawnikami: metylowym, metoksyowym i *N*-metylowym w pierścieniu triazynowym.

W kolejnym rozdziale swojej pracy Pan mgr Marcin Rakowiecki zaproponował strategię fotodegradacji metsulfuronu metylu oraz jodosulfuronu metylu. Został zbadany wpływ długości fali oraz rodzaju rozpuszczalnika na szybkość procesu, a także na rodzaj produktu fotodegradacji.

Ostatnim etapem badań opisanych w części zatytułowanej „Wyniki i dyskusja” było opracowanie metody analitycznej umożliwiającej oznaczanie wybranych sulfonilomocznikowych herbicydów i produktów ich degradacji w wodzie. Rezultatem badań prowadzonych w tym obszarze było zaproponowanie precyzyjnej metody SPE-LC-ESI-MS, pozwalającej na ilościowe, jak również jakościowe oznaczanie jodosulfuronu metylu i jego dwunastu metabolitów w wodzie.

Przechodząc do uwag, które wynikają z powierzonej mi roli recenzenta, dotyczących części pracy doktorskiej zatytułowanej „Wyniki i dyskusja”, pragnę zauważyć, że lekturę dysertacji utrudniał mi brak chronologicznej kolejności w przedstawianiu na rysunkach i tabelach, jak również w cytowaniu w tekście pracy numerów związków. Pozostając w temacie numeracji, metabolitem jodosulfuronu metylu i metsulfuronu metylu jest pochodna **204**, a nie **189** jak podano tak na Schemacie 39, jak i w tekście pracy (strona 69). Tytuły Tabeli 5 i Tabeli 6 sugerują, że reakcje degradacji były prowadzone w warunkach kwasowo-zasadowych, natomiast w kolumnie pt. „warunki” podane są tylko zasady: NaOH lub *t*-BuOK, w związku z tym proszę podczas obrony publicznej o wyjaśnienie czy degradacja metsulfuronu metylu i mezosulfuronu metylu była prowadzona w warunkach kwasowych? W tekście pracy nie znalazłam komentarza na temat metody syntezy triazynowej pochodnej **215**, choć Autor pisze, że były trudności z zarejestrowaniem dla tego związku widma ¹³C NMR (strona 76). Ponadto nie znalazłam również Schematu 46, do którego odsyłany jest czytelnik, a który jak miemam powinien ilustrować drogę fotodegradacji jodosulfuronu metylu.

Pomimo powyższych uwag, moim zdaniem opisane w tej części dysertacji badania charakteryzują się przemyślaną strategią postępowania.

W części eksperymentalnej Pan mgr Marcin Rakowiecki zamieścił dane dotyczące stosowanych odczynników chemicznych, opisy procedur

przeprowadzonych syntez wraz z charakterystyką spektroskopową ^1H NMR i ^{13}C NMR oraz analizą elementarną, jednak dla nie wszystkich związków. W rozdziale tym zostały wymienione również metody, które zastosował do określenia budowy otrzymanych połączeń organicznych oraz wykorzystana w tym celu aparatura.

Istotnym uzupełnieniem tematyki badawczej jest zamieszczony wykaz dorobku naukowego Doktoranta, na który składają się: trzy publikacje w renomowanych czasopismach naukowych, trzy patenty oraz jedno wystąpienie ustne i sześć prezentacji posterowych na konferencjach krajowych i międzynarodowych.

Całość pracy doktorskiej spina streszczenie w języku polskim, zatem przedstawiona do recenzji dokumentacja jest kompletna, a jej układ nie budzi moich zastrzeżeń.

Oceniając wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej stwierdzam, że w mojej opinii, do najważniejszych osiągnięć naukowych Pana mgr Marcina Rakowieckiego należy zaliczyć:

- zsyntezowanie dwudziestu dziewięciu metabolitów i produktów degradacji dla sulfonilomocznikowych herbicydów: jodosulfuronu metylu, metsulfuronu metylu, mezosulfuronu metylu, triflusulfuronu metylu oraz tribenuronu metylu,
- zoptymalizowanie warunków kwasowo-zasadowej degradacji dla: jodosulfuronu metylu, metsulfuronu metylu, mezosulfuronu metylu, triflusulfuronu metylu i tribenuronu metylu,
- zaproponowanie szlaku fotodegradacji jodosulfuronu metylu oraz metsulfuronu metylu,
- opracowanie i zoptymalizowanie metody oznaczania i monitorowania jodosulfuronu metylu i jego metabolitów w próbkach wody.

Analizując cele sprecyzowane przez Doktoranta oraz założone kierunki badań nie mam wątpliwości, że tematyka prowadzonych w ramach dysertacji doktorskiej badań jest ważna i ciekawa, a uzyskane wyniki, które w znacznej części zostały opublikowane, a zatem spotkały się z uznaniem w redakcji i opiniach recenzentów, niezaprzeczalnie mają wartość poznawczą i aplikacyjną dla obszaru syntezy środków ochrony roślin i ochrony środowiska.

Natomiast bogaty materiał eksperymentalny przedstawiony z wykorzystaniem tabel, schematów, analiz spektroskopowych: ^1H NMR, ^{13}C NMR i chromatograficznych LC/MS, a także wyniki analiz elementarnych, świadczą o dużym nakładzie pracy, jaki Doktorant włożył w realizację założonych celów.

Reasumując, stwierdzam, że przedstawiona do recenzji dysertacja autorstwa Pana mgr Marcina Rakowieckiego zatytułowana: „Synteza metabolitów i produktów degradacji wybranych herbicydów z grupy sulfonilomoczników” spełnia kryteria stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. W związku z powyższym przedstawiam Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu wniosek o dopuszczenie Pana mgr Marcina Rakowieckiego do dalszych etapów obrony pracy doktorskiej.

Prabawa Gwóźdź