

dr hab. Jacek Ścianowski

Toruń, 18 sierpnia 2015r.

Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemii,

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

87-100 Toruń, ul. Gagarina 7

Recenzja

rozprawy doktorskiej Pana mgr Piotra M. Zagórskiego pt. „Synteza fosfonowych pochodnych izoindolinonu”

Zgłoszona do recenzji rozprawa Pana mgr Piotra Zagórskiego została wykonana w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem dr hab. Andrzeja Józwiaka, prof. UŁ i promotora pomocniczego dr Dariusza Cala.

Rozprawa wpisuje się w tematykę od lat realizowaną w Zespole prof. Andrzeja Józwiaka dotyczącą wykorzystania związków litoorganicznych w syntezie pochodnych układów heterocyklicznych wykazujących aktywność biologiczną i farmakologiczną. Doktorant podjął się syntezy nowych pochodnych izoindolinonu, zawierających w swojej strukturze fragmenty fosfonowe izolowane od układu heterocyklicznego grupami metylenowymi.

Pod względem formalnym praca ma klasyczny układ treści. Zawiera spis treści, wykaz skrótów, wstęp, przegląd literatury, na który przypada 18 stron oraz badania własne, które zamieszczone są na 47 stronach, z których 16 stron to omówienie wyników badań, a 31 to część eksperymentalna zawierająca procedury syntetyczne i analizę fizykochemiczną otrzymanych pochodnych. Tekst zakończony jest spisem 196 odnośników cytowanej literatury. Integralną część pracy stanowią streszczenia pracy w języku polskim i angielskim. Do pracy dołączony został wykaz osiągnięć autora (16 doniesień zjazdowych, informacja na temat stażu naukowego w Middle Tennessee State University oraz o udziale w grantie Preludium), a także opublikowane cztery prace, z czego dwie są bezpośrednio związane z omawianą tematyką badań (*Synlett*, *Tetrahedron Letters*).

We wstępie autor pracy zaprezentował cel pracy - syntezę dotychczas nieznaną w literaturze pochodnych izoindolinonu podstawionych w pozycji 3 grupami metylo-, etylo- i propylofosfonianowymi. Wykazał również, że zarówno fragmenty izoindolinonowe jak i fosforylowe mogą mieć istotny wpływ na aktywność biologiczną zaproponowanych do badań związków. Zaprezentowane przykładowe związki wykazywały właściwości przeciwzapalne, przeciwreumatyczne, przeciwgrzybiczne, przeciwbakteryjne i przeciwnowotworowe.

W części literaturowej autor dokonał przeglądu metod syntezy izoindolin-1-ono-3-fosfonianów oraz zaprezentował reakcje izoindolinonów ze związkami litoorganicznymi i amidkami litu. W odniesieniu do tej części pracy przegląd jest usystematyzowany i zawiera najważniejsze dane literaturowe jak: warunki prowadzenia reakcji, kierunki reakcji i wydajności prezentowanych procesów. Ostatnie dwa podrozdziały tej części pracy dotyczą aplikacji w syntezie organicznej dwóch reagentów soli litowej metanofosfonianu dimetylu i winylofosfonianu dietylu, reagentów wykorzystywanych w dalszych badaniach nad syntezą docelowych produktów. Jeden z podrozdziałów dotyczący syntezy i reakcji winylofosfonianu dietylu został zaprezentowany w formie publikacji przeglądowej w *Synlett* w 2014 roku.

Zasadnicza część pracy dotyczy syntezy substratów do otrzymywania fosforylowych pochodnych i badań nad ich otrzymywaniem. Doktorant założył, że dogodną metodą syntezy będzie metalacja *N*-podstawionych izoindolinonów w pozycji 3 przy pomocy *s*-Buli, a następnie reakcja z bromometano-, 2-bromoetano- i 3-bromopropanofosfonianem dietylu. Przyjęta metodologia okazała się wydajna jedynie dla reakcji z 3-bromopropylofosfonianem i odpowiednie produkty z grupami metylowymi i benzyłowymi przy atomie azotu oraz z grupami metoksyłowymi w pierścieniu aromatycznym zostały otrzymane z wydajnościami od 61-91%. Substraty do powyższych reakcji były otrzymywane na trzech drogach wychodząc (a) z ftalimidku potasu i reakcji z jodkiem metylu, (b) z bezwodnika kwasu ftalowego i odpowiednich amin pierwszorzędowych, oraz (c) w wyniku *o*-metalacji *N*-podstawionych amidów i reakcji z DMF. Kończącym etapem we wszystkich trzech procedurach była redukcja uzyskanych produktów przy pomocy Sn w kwasie octowym wobec HCl prowadząca do pochodnych izoindolinonowych. Wstępne badania nad reakcją metalacji izoindolinonów autor prowadził z użyciem *s*-Buli i deuterometanolu. W wyniku tych badań stwierdził, że grupy przy atomie azotu mogą warunkować proces deprotonowania w pozycji 3 poprzez

tworzenie zawady przestrzennej. Szkoda, że nie zostały przeprowadzone próby np. z LDA lub NaHMDS, które mogłyby być bardziej efektywne w tych reakcjach.

Pochodne zawierające dwie grupy metylenowe zostały otrzymane w wyniku metalacji izoindolinonów w pozycji 3 i reakcji z winylofosfonianem dietylu. Produkty otrzymano wydajnościami około 50%. Autor wykazał, że silnie akceptorowe grupy mogą prowadzić do układów dipodstawionych w pozycji 3.

Najwięcej problemów syntetycznych nastęrczyły pochodne zawierające jedną grupę metylenową. Doktorant założył, że zostaną one otrzymane w wyniku *N*-podstawionych ftalimidów z solą litową metanofosfonianu dimetylu. Jednakże w większości przypadków metodologia ta prowadziła do tworzenia mieszanin produktów w zależności od charakteru podstawników obecnych w cząsteczce. Założony cel udało się osiągnąć w wyniku redukcji tworzących się w powyższych reakcjach alkenów wodorem na katalizatorze palladowym.

Według mojej opinii wyżej opisane wyniki spełniają cele rozprawy. Istotne elementy jakie rozprawa wnosi do wiedzy to:

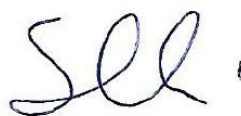
- zbadanie warunków metalacji izoindolinonów w pozycji 3 przy zastosowaniu *s*-Buli,
- opracowanie ogólnych metod syntezy izoindolinonów podstawionych grupami fosfonowymi w pozycji 3 izolowanych 2 i 3 grupami metylenowymi (praca opublikowana w *Tetrahedron Letters*),
- zbadanie reaktywności *N*-podstawionych ftalidów wobec soli litowej metanosfosfonianu dimetylu.

Oceniając formalną stronę pracy stwierdzam, że praca napisana jest poprawnym językiem, przejrzysta, a cele i wnioski są wyraźnie sformułowane. Opisy eksperymentalne są wystarczająco szczegółowe, a do opisów dołączone są analizy widm IR, ¹H, ¹³C, ³¹P NMR i analizy elementarne lub HRMS. Zauważone usterki są nieliczne. Istnieją błędy w rysunku i nazwie produktu zaprezentowanego na Schemacie 19. W wyniku reakcji powstaje heksenylofosfonian dimetylu. Spis odsyłaczy sporządzony jest jednolicie. Występują błędy w nazwie i różne formy zapisu czasopisma *Tetrahedron: Asymmetry* (pozycje 51, 53, 193). W nazwach produktów **17**, **18**, **20**, **21**, **22**, **26** fragment nazwy tych związków „-2,3-dihydro-1*H*-izoindol-1-yl)” powinien być zapisany jako „-2,3-dihydro-1*H*-izoindol-1-ilo)”.

Podsumowując uzyskane rezultaty chciałabym podkreślić umiejętności eksperymentalne doktoranta, w zakresie syntezy i izolowania produktów. Wykazał się On również wiedzą teoretyczną w dziedzinie badań nad syntezą pochodnych fosfonowych

izoindolinonu oraz samodzielnej analizy uzyskanych wyników, a przedstawiona rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Stwierdzam, że recenzowana praca doktorska Pana mgr Piotra Zagórskiego spełnia w pełni wymogi art. 13 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku. Zwracam się więc do Wysokiej Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego z wnioskiem o dopuszczenie mgr Piotra Zagórskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



dr hab. Jacek Ścianowski