



**Prof. UAM dr hab. Piotr Barczyński**  
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, Wydział Chemii  
Pracownia Chemii Związków Heterocyklicznych  
ul. Umultowska 89b, 61-614 Poznań  
Tel. 61-8291696 e-mail: pbar@amu.edu.pl

---

Poznań, dnia 24.08.2015 r.

## **R E C E N Z J A**

**pracy doktorskiej mgr Piotra M. Zagórskiego**  
**”Synteza fosfonowych pochodnych izoindolinonu”**  
**wykonanej pod kierunkiem prof. UŁ dr hab. Andrzeja Józwiaka i dr Dariusza Cala**

Przedstawiona do recenzji praca doktorska mgr Piotr Zagórskiego została wykonana w Katedrze Chemii Organicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem prof. UŁ dr hab. Andrzeja Józwiaka i dr Dariusza Cala. Jej tematyka wpisuje się w ogólny nurt prac prowadzonych w Katedrze Chemii Organicznej, obejmujących syntezę i badania strukturalne związków heterocyklicznych.

Izoindolina jest bicyklicznym związkiem zawierającym sześcioczłonowy pierścień benzenowy skondensowany z pięcioczłonowym pierścieniem heterocyklicznym mającym atom azotu w położeniu 2. Sama izoindolina nie jest powszechnie spotykana, lecz szereg jej pochodnych występuje w naturze. Związki zawierające w swojej strukturze układ izoindolin-1-onu stanowią kluczowy element struktury wielu substancji pochodzenia naturalnego o ważnym znaczeniu biologicznym, a niektóre pochodne syntetyczne są komercyjnie dostępnymi lekami. Kwasy  $\alpha$ -aminofosfonowe są analogami  $\alpha$ -aminokwasów, w których planarna grupa karboksylowa jest zastąpiona przez bardziej rozbudowaną sterycznie tetraedryczną grupę fosfonową. W ostatnich dekadach opracowano szereg metod syntezy fosfonowych analogów większości aminokwasów biogennych oraz ich modyfikacji. W szczególności izoindolin-1-on-3-karboksylan etylu, będący benzenową pochodną piroglutaminianu znajduje nie tylko szerokie zastosowanie jako reagent w syntezie wielu złożonych związków, ale jego analog fosfonowy stał się atrakcyjnym obiektem badań, ze względu na wykazywaną różnorodną aktywność biologiczną.

Celem prezentowanej pracy doktorskiej było opracowanie metod syntezy pochodnych izoindolinonów z podstawnikiem w pozycji 3 zawierającym terminalną grupę fosfonową

oddzieloną od pierścienia heterocyklicznego jedną, dwoma lub trzema grupami metylenowymi. Do otrzymania tych związków wybrano metodę metalowania izoindolinonu w pozycji 3 (co potwierdzono wymianą wodoru na deuter w przypadku N-metylo i N-benzylu pochodnych) i wykorzystania utworzonej litopochodnej w reakcji substytucji z 3-bromopropylofosfonianem dietylu, czy w reakcji addycji do winylofosfonianu dietylu. Użycie 2-bromoetylofosfonianu dietylu jako elektrofila prowadziło do wydzielenia nienasyconego produktu, którym okazał się winylofosfonian dietylu powstający w wyniku eliminacji cząsteczki bromowodoru z 2-bromoetylofosfonianu dietylu w zasadowym środowisku wytworzonym przez litopochodną izoindolinonu. To zainspirowało Autora do wykorzystania właśnie tego reagenta, odpornego na środowisko zasadowe, w reakcji z 3-litopochodnymi izoindolinonu w celu wprowadzenia podstawnika fosfonoetylowego, a także zwróciło uwagę Doktoranta na szerokie zastosowanie winylofosfonianu dietylu w syntezie organicznej co zaowocowało opublikowaniem krótkiej pracy przeglądowej na ten temat w czasopiśmie *Synlett* w 2014 roku (IF = 2.419). Zauważono przy tym, że obecność podstawników silnie elektronoakceptorowych występujących w pierścieniu aromatycznym izoindolinonu prowadzi do utworzenia również produktów dipodstawionych, tj. z dwoma podstawnikami fosfonoetylowymi w pozycji 3.

Brak pozytywnych wyników w reakcji 3-litopochodnej izoindolinonu z bromometylofosfonianem dietylu skłonił Doktoranta do poszukiwania innych dróg syntezy pochodnych izoindolinonu, w których grupa fosfonowa jest oddzielona od pierścienia heterocyklicznego pojedynczą grupą metylenową. Zaproponowano sekwencję reakcji zapoczątkowanych addycją soli litowej metanofosfonianu dimetylu do jednej z grup karbonylowych ftalimidu. W zależności od podstawienia izoindolinonu w położeniu 5 pierścienia aromatycznego przez podstawniki elektronoakceptorowe lub elektronodonorowe oraz od rodzaju grupy N-alkilowej w pierścieniu heterocyklicznym otrzymywano bądź pochodne fosfonianu dietylowego 3-metylenoizoindolinonu głównie w postaci izomeru E, bądź trwałe pochodne 3-hydroksylowe diestru 3-fosfonometyloizoindolinonu, lub produkt otwarcia pierścienia heterocyklicznego. Nienasycony fosfonian powstawał w wyniku dehydratacji tworzącej się początkowo pochodnej 3-hydroksylowej i następnie mógł być poddany redukcji wodorem na katalizatorze palladowym w celu otrzymania docelowego produktu 3-(dimetoksyfosforylometylo)izoindolinonu. Ponadto obecność podstawnika w położeniu 5 powoduje rozróżnienie obu grup karbonylowych ftalimidu co daje możliwość tworzenia się dwóch izomerów strukturalnych zarówno w przypadku pochodnej hydroksylowej jak i nienasyconego fosfonianu powstającego w wyniku dehydratacji.

Obecność tych izomerów potwierdzono wprawdzie za pomocą widm  $^1\text{H}$  lub  $^{31}\text{P}$  NMR, jednak próby ich rozdzielania okazały się bezowocne.

Strategia syntezy 3-fosfonoalkilo pochodnych izoindolinonów, wymagała przygotowania szeregu odpowiednich reagentów. N-Alkiloizoindolinony otrzymywano poprzez redukcję cyną w środowisku kwasu octowego i chlorowodorowego odpowiednich N-alkilofalimidów lub 3-hydroksyizoindolinonów podstawionych w pierścieniu aromatycznym podstawnikami o charakterze elektronodonorowym lub akceptorowym ( $\text{OCH}_3$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ). Te ostatnie otrzymywano w kilkietapowej syntezie wychodząc z odpowiednio podstawionych pochodnych amidu kwasu benzoowego. Ponadto otrzymano  $\omega$ -bromoalkilofosfoniany dietylu w reakcji Arbuzowa z odpowiednich dibromków alkilowych i fosforynu trietylu.

Produkty końcowe były najczęściej olejami i charakteryzowano je przy pomocy metod spektroskopowych oraz wysokorozdzielczej spektrometrii mas (HRSM). Doktorant prezentuje w części eksperymentalnej charakterystykę spektroskopową otrzymanych produktów przypisując wartości przesunięć chemicznych odpowiednim protonom, atomom węgla, fosforu i fluoru w widmach  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  i  $^{19}\text{F}$  NMR oraz dokonuje wybiórczej interpretacji tych widm. Integracja sygnałów pochodzących od protonów winylowych w związkach 27 i 28 w widmie  $^1\text{H}$  NMR oraz sygnałów pochodzących od atomów fosforu w widmach  $^{31}\text{P}$  NMR w związkach 29-36 pozwoliła na oszacowanie stosunku ilościowego izomerów strukturalnych pochodnych izoindolinonów podstawionych w położeniu 5. Jednak widmo 1 na str. 76 prezentowane w formie wydruku jest na tyle mało czytelne, że nie pozwala na pełną interpretację danych – poszczególne zakresy widma powinny być poszerzone. Natomiast stwierdzenie, że związki 24 i 25 uzyskano jako mieszaniny izomerów E/Z, w których przeważał izomer E (str. 44), a związki 27 i 28 występują praktycznie w formie jednego diastereoizomeru (str. 45) nie jest poparte żadnymi danymi eksperymentalnymi (być może jest to wynik analizy chromatograficznej), co wymaga dodatkowej informacji. W widmach  $^1\text{H}$  NMR deuterowanych izoindolinonów sygnał protonu 3-H powinien być trypletem (o niewielkiej stałej sprzężenia) ze względu na obecność geminalnego atomu deuteru. Widma  $^{13}\text{C}$  NMR fosfonoalkilo pochodnych izoindolinonu są interesującym obiektem badań spektroskopowych ze względu na sprzężenia heterojądrowe między  $^{13}\text{C}$  i  $^{31}\text{P}$ , a także  $^{13}\text{C}$  i  $^{19}\text{F}$  (w przypadku pochodnych z podstawnikiem  $\text{CF}_3$ ). W widmach  $^1\text{H}$  NMR utworzenie centrum chiralnego w pozycji 3 pierścienia heterocyklicznego powoduje, że atomy wodoru sąsiedniej grupy metylenowej stają się diastereotopowe. Brakuje bardziej szczegółowej interpretacji tych danych, np. nie jest jasne którym grupom

metylenowym odpowiadają protony oznaczane jako  $\alpha$ -H,  $\beta$ -H i  $\gamma$ -H w związkach 17 i 18. Zdaniem recenzenta wskazanym byłoby pokazanie przykładowego zestawu widm  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{31}\text{P}$  NMR np. dla jednego z produktów z pełnym przypisaniem sygnałów odpowiednim atomom wodoru, węgla i fosforu oraz występujących sprzężeń homo i heterojądrowych.

Praca doktorska mgra Piotra Zagórskiego jest opracowaniem zwartym z jasno postawionym i konsekwentnie realizowanym celem. Zaproponowanie przyjętej strategii syntezy fosfonoalkilowych pochodnych izoindolinonu poprzedzone zostało solidnymi studiami literaturowymi (w sumie 196 odnośników literaturowych, w tym prawie 2/3 – tj. ponad 120 pozycji z okresu ostatniej dekady) i opracowaniem przedstawionym w poprzedzającej badania własne części literaturowej. Część dotycząca badań własnych napisana jest w sposób przemyślany, w stylu wywołującym zainteresowanie i bardzo poprawnie językowo. W części eksperymentalnej można znaleźć pełną dokumentację danych odnośnie syntezy i właściwości fizykochemicznych otrzymywanych związków. Więcej szczegółów wymagałoby opisanie czynności związanych z oczyszczaniem lub próbą izolacji np. za pomocą chromatografii kolumnowej końcowych produktów, które w większości były otrzymywane jako oleje, a także jako mieszaniny izomerów strukturalnych czy konfiguracyjnych.

Warto byłoby przedyskutować mechanizm reakcji N-podstawionych ftalimidów z solą litową metylofosfonianu dimetylu, i wspomnianą na str. 46 rolę kationu acyloiminiowego w procesie eliminacji cząsteczki wody.

W części literaturowej na str. 27 wzór i nazwa związku 53 nie są poprawne. Na schematach 20-25 umieszczono wzory związku 54 (winylofosfonianu dietylu) z nadmiarowym atomem tlenu. W części badania własne na str. 38 sformułowanie „nie stwierdziłem braku protonu w położeniu 3” lepiej zastąpić „nie stwierdziłem wymiany protonu na deuter w pozycji 3”, a określenie na str. 45 „wymusza utworzenie otwartego produktu 41” lepiej zastąpić „wymusza otwarcie pierścienia heterocyklicznego i utworzenie produktu 41”. W podsumowaniu (str. 48) w pkt. 1 chodzi o reakcję ftalimidku potasu z jodkiem metyłu, a nie z metyloaminą, a punkty 2 i 4 są niefortunnie sformułowane.

Część rozprawy doktorskiej mgra Piotra Zagórskiego została opublikowana w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, tj. w *Synlett* (IF 2,419 za 2014 rok), w której jest samodzielnym autorem oraz w *Tetrahedron Letters* (IF 2,379 za 2014 rok), w której jest jednym z autorów do korespondencji, a także prezentowana była w postaci posterów na

ogólnopolskich konferencjach naukowych. Doktorant jest również współautorem dwóch dodatkowych publikacji w *Heteroatom Chemistry* (IF 1,076 za 2014/15 rok) oraz w *Phosphorus, Sulfur and Silicon* (IF 0,716 za 2011 rok), które dotyczą syntezy związków heterocyklicznych zawierających grupy fosfonowe i fluor.

Podsumowując stwierdzam, że praca doktorska mgr Piotra Marii Zagórskiego zawiera bardzo obszerny i wartościowy materiał doświadczalny oraz wnosi istotny wkład w chemię, strukturę i właściwości fizykochemiczne *fosfono* pochodnych *izoindolinomu* posiadających duży potencjał poznawczy i aplikacyjny, ze względu na wykazywaną przez tego typu pochodne różnorodną aktywność biologiczną i farmakologiczną. Praca ta spełnia wymogi ustawy z dnia 14 marca 2003 roku „O stopniach naukowych i tytule naukowym” i wnioskuje do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego w Łodzi o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc pod uwagę prezentowaną pracę doktorską mgra Piotra Zagórskiego, którą oceniam bardzo wysoko oraz jego dotychczasowy dorobek naukowy i wykazywaną samodzielność w pracy naukowej wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgra Piotra Marii Zagórskiego.

