



prof. dr hab. Jacek Ścianowski
Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemii,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
87-100 Toruń, ul. Gagarina 7

Toruń, 3 sierpnia 2021r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej Pana mgr Tomasza Jacka Idzika pt. *„Synteza alkaloidopodobnych pochodnych piperyny z 2-pirydonów”* wykonanej w Katedrze Chemii Organicznej i Chemii Fizycznej, Wydziału Technologii i Inżynierii Chemicznej Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie, pod kierunkiem promotora dr hab. Jacka Sośnickiego, prof. ZUT, przedstawionej jako monotematyczny cykl publikacji wraz z komentarzem.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pana mgr Tomasza Idzika obejmuje sześć spójnych tematycznie publikacji z czego pięć prac ma charakter doświadczalny, a jedna praca to artykuł przeglądowy. Prace naukowe wchodzące w skład pracy doktorskiej zostały opublikowane w latach 2017-2021, wszystkie w renomowanych czasopismach z tzw. „Listy Filadelfijskiej”, dwie prace w *Journal of Organic Chemistry* (IF = 4,805) i po jednej pracy w *Tetrahedron* (IF = 2,465), *Synthesis* (IF = 2,867), *Organic Letters* (IF = 6,555) oraz *Organic Chemistry Frontiers* (IF = 5,155). Sumaryczny IF dla recenzowanych prac to 26,832, co stanowi 700 punktów MNiSW wg. nowej punktacji i świadczy o bardzo dobrym poziomie recenzowanych prac. Do publikacji został załączony stuośmiostronicowy komentarz obejmujący wstęp, część literaturową, koncepcję badań, omówienie wyników stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, podsumowanie i wnioski. Integralną część nadesłanych materiałów stanowią: życiorys naukowy, streszczenie w języku polskim i angielskim, oraz informacja na temat pozostałej działalności doktoranta, z której wynika, że był on kierownikiem w grantie Preludium 12 ufundowanym przez NCN oraz, że jest ponadto współautorem dziesięciu publikacji i dwóch patentów niewchodzących w skład rozprawy. Wyniki doktoranta były prezentowane w formie 13 posterów na konferencjach międzynarodowych oraz w formie 4 referatów i 6 posterów na konferencjach krajowych. Do pracy autor załączył kopie publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wraz z



oświadczeniami współautorów, z których wynika, iż miał wiodącą rolę w prowadzonych eksperymentach, ustalaniu struktury otrzymanych związków i pracach związanych z przygotowaniem manuskryptów do publikacji. Dodatkowo dołączone zostało zestawienie struktur otrzymanych związków. Szacowany przez autora wkład w prowadzonych badaniach wynosi 70-90% włączając w to również koncepcję badań w dwóch pracach.

Celem badań prowadzonych w ramach pracy doktorskiej było otrzymanie pochodnych zawierających w swojej strukturze fragmenty szkieletów alkaloidów. Tematyka ta wpisuje się w szerszy nurt badań prowadzonych w grupie profesora Jacka Sośnickiego dotyczący syntezy i reakcji z wykorzystaniem magnezianów i związków siarkoorganicznych do syntezy pochodnych o potencjalnych aplikacjach farmakologicznych.

Zaproponowane badania są interesujące zarówno z uwagi na opracowanie nowych metod syntezy pochodnych alkaloidowych, wykorzystania do syntezy jako prostych prekursorów podstawionych 2-pirydonów oraz zbadanie kierunku i mechanizmów reakcji cyklizacji, ale również na aplikacyjny charakter otrzymanych pochodnych. O dużym znaczeniu 2-pirydonów w syntezie pochodnych azaheterocyklicznych może świadczyć praca przeglądowa przygotowana przez doktoranta dotycząca syntezy szeregu związków alkaloidopodobnych zawierających w strukturze między innymi pierścień pirydyny lub piperidyny.

Wyniki eksperymentalne autora dysertacji zostały zaprezentowane w formie pięciu prac. W pierwszej pracy autor przeprowadził badania dotyczące reakcji addycji grupy benzyłowej do 2-pirydonów i 2-tiopirydonów. Produktami były odpowiednio C6 i C4-benzyłopodstawione 3,6-dihydropirydyn-2(1H)-ony i odpowiednie tiopochodne, substraty do dalszych badań w syntezie benzomorfanów. Autor addycje prowadził używając odpowiednich reagentów Grignarda lub magnezianów, kompleksów generowanych z reagentów Grignarda w reakcji ze związkami litoorganicznymi. Do wstępnych testów stosowane były MeLi, BuLi, ^sBuLi i PhLi. Wykazał, że najlepsze rezultaty otrzymuje się stosując do reakcji 2 mole sec-butylo-litu na 1 mol reagentu Grignarda. Kierunek reakcji zależał od podstawników w pozycjach C4-C6 w 2-pirydonach. Głównym produktem dla N-podstawionych pirydonów były pochodne podstawione w pozycji C6. Na uwagę w tej pracy zasługuje fakt zwiększenia wydajności przy zastosowaniu kompleksów do



około 20%, aplikacja tej metody do syntezy tiopochodnych i użycie jako substratów soli litowych 2-pirydonów do syntezy pochodnych z podstawnikiem benzylovym w pozycji C4. W drugiej pracy doktorant wykorzystał w pierwszym etapie otrzymane 6-benzylo-3,6-dihydropirydyn-2(1H)-ony do syntezy 11-bromobenzomorfanonów związków o szkielecie 11-bromo-2,6-metanobenzo[d]azocyny. Optymalne warunki dla reakcji bromocyklizacji to zastosowanie do reakcji NBS i fosfiny $[P(OPh)_3]$. Tworzący się kation bromofosfoniowy ulegał addycji do wiązania podwójnego, a następnie od strony przeciwnej następował atak grupy benzylovej. Przedyskutowany został wpływ podstawników w pozycjach C3 i C4 na wydajność i kierunek reakcji addycji. Wykazano, że 3,3-dipodstawione zawierające w pozycji C3 grupę benzylovą prowadzą do pochodnych o szkielecie 11-bromo-1,5-metanobenzo[d]azocyny. Reakcje w większości zachodziły selektywnie i z bardzo dobrymi wydajnościami. Otrzymane bromopochodne poddano działaniu silnych zasad. Wykazano, że działanie *t*-BuOK w THF prowadzi do wewnątrzcząsteczkowego cyklopropanowania i utworzenia nowych, unikalnych układów zawierających cztery skondensowane pierścienie zawierające w strukturze szkielet 2-azabicyklo[4.1.0]heptanu. Trzecia praca to redukcja otrzymanych benzomorfanonów zawierających pierścień cyklopropanowy. Autor ustalił, że najlepszym czynnikiem redukującym jest układ $NaBH_4/NiCl_2 \cdot 6H_2O$. Bezpośrednia redukcja prowadziła do pochodnych benzomorfanonu z otwartym pierścieniem cyklopropylowym. Jednakże transformacja ugrupowania karbonylowego w tiokarbonylowe otworzyła drogę do syntezy pochodnych indenopiperidyny. Wykazano, że reakcja zachodzi dwuetapowo, najpierw redukuje się ugrupowanie tiokarbonylowe, a następnie otwarciu ulega pierścień cyklopropylowy. Przetestowana została szeroka gama pochodnych w tym modyfikowanych grupami alkilowymi w pozycji C3. Reakcje zostały rozszerzone o pochodne naftalenowe. Odpowiednie pochodne zostały otrzymane analogicznie jak benzylove startując z 1-(chlorometylo)naftalenu. Reakcje zachodziły podobnie jak dla pochodnych benzylovych, z tym, że zaobserwowano ciekawą redukcję jednego z pierścieni naftalenowych. Czwarta praca to rozwinięcie badań o pochodne fluorowane prowadzące do syntezy układu indeno[2,1-b]pirydyny – fragmentu szkieletu alkaloidu haouaminy. Do badań wykorzystano magneziany generowane z chlorku 2-



fluorobenzylowego i 2-fluoro-4-metoksybenzylowego w reakcji z magnezem aktywowanym mechanicznie i *n*-BuLi, a następnie z 2-pirydonami otrzymując pochodne podstawione głównie w pozycji C6, ale również w niektórych przypadkach w pozycji C4. Finalne produkty otrzymywano w wyniku czteroetapowego procesu: deprotonacji δ -laktamu przy zastosowaniu *i*-propylo(*s*-butylo)magnezianu litu, litowaniu pierścienia fluorobenzenu przy pomocy *n*-Buli w temperaturze -80 °C, cyklizacji przez tworzący się przejściowo benzyn generowany poprzez podniesienie temperatury do 0 °C i zakończenie procesu wodnym roztworem chlorku amonu. Badano wpływ podstawników w pozycjach C3, C5 i na atomie azotu. Wykazano, że reakcję można prowadzić również w wersji „one pot”. Ostatnia piąta praca to reakcje *N*-aryloalkilo-3,4-dihydropirydyn-2-onów z trifluorometanosulfonianem triizopropylsililu (TIPSOTf) prowadzące do pochodnych o szkielecie pirydo[2,1-*a*]izochinoliny (fragment alkaloidu emetyny) i indolo[2,3-*a*]chinolizyny (fragment alkaloidu johimbiny). Przedmiotem modyfikacji były fragmenty łańcucha alkilowego, pierścienia aryłowego i fragmentu pirydonowego. Reakcje prowadzono z powodzeniem również w wersji międzycząsteczkowej. Przeprowadzono szczegółową analizę mechanizmu zaproponowanej reakcji. Wybrane pochodne zostały przebadane pod kątem aktywności antyproliferacyjnej względem komórek nowotworowych czerniaka A375. Trimetoksyłowa pochodna heksahydroindenopirydoizochinoliny wykazała interesującą aktywność na poziomie $IC_{50} = 5.3 \pm 0.4$, co jest bardzo obiecujące dla dalszych badań w tej grupie związków.

Po zapoznaniu się z przedłożonymi pracami stwierdzam, że cele i założenia postawione w pracy doktorskiej w pełni zostały zrealizowane. Merytorycznie prace nie budzą żadnych wątpliwości. Struktury otrzymanych związków zostały potwierdzone pełnymi analizami spektralnymi, a na szczególną uwagę zasługuje szeroka dyskusja nad mechanizmami reakcji poparta szczegółowymi badaniami NMR. Wiele nowatorskich propozycji syntetycznych doprowadziło do szerokiego spektrum związków o strukturach zawierających fragmenty naturalnych alkaloidów o dużym potencjale farmakologicznym.

Do załączonych prac został dołączony 108 stronicowy komentarz, z czego pierwsze 33 strony to wstęp i część literaturowa. Autor omawia tu metody syntezy układu 2-pirydonu, jego



reaktywność, a następnie prezentuje syntezy alkaloidów i związków alkaloidopodobnych z wykorzystaniem 2-pirydonów. Na kolejnych dwóch stronach omówiony został cel doktorskiej. Najbardziej obszerny fragment to 52 strony dyskusji badań własnych i wyników aktywności biologicznej. Całość kończy 4 stronicowe podsumowanie i wnioski z prowadzonych badań. Rozdział ten ma solidną podbudowę literaturową obejmującą 160 pozycji. Tak część napisana jest poprawnie i świadczy o bardzo dobrej orientacji autora w omawianej tematyce. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że rozdział ten nie jest wyłącznie omówieniem kolejnych prac, ale łączy w poszczególnych podrozdziałach wspólne elementy wszystkich publikacji, co ułatwia czytanie, a jednocześnie świadczy o bardzo dobrej orientacji doktoranta w prezentowanej tematyce.

Podsumowując uzyskane rezultaty chciałbym podkreślić bardzo duże umiejętności doktoranta w zakresie syntezy i wydzielania pochodnych pirydonowych i transformacji ich do często skomplikowanych układów strukturalnie zbliżonych do produktów naturalnych. Prowadzone badania wymagały stosowania niekonwencjonalnych reagentów i rozwiązań syntetycznych. Należy również podkreślić, że większość reakcji nie była dotychczas prezentowana w literaturze. W mojej opinii przedstawiona rozprawa doktorska stanowi bardzo oryginalne i nowoczesne rozwiązanie problemu naukowego.

Stwierdzam, że recenzowana praca doktorska Pana mgr Tomasza Jacka Idzika w pełni spełnia 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 Naukowej Dyscypliny Nauk Chemicznych UAM z wnioskiem o dopuszczenie mgr Tomasza Jacka Idzika do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Z uwagi na wysoki poziom naukowy prowadzonych badań i bardzo dobry dorobek publikacyjny wchodzący w skład recenzowanej rozprawy zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani mgr Tomasza Jacka Idzika przez Radę Naukową Dyscypliny Nauk Chemicznych UAM.

Grzegorz Ścisławski