

Łódź, 2022-11-19

Dr hab. Andrzej Jóźwiak, prof. UŁ  
Katedra Chemii Organicznej  
Wydział Chemii  
Uniwersytet Łódzki  
Ul. Tamka 12, 91-403 Łódź  
Tel.: 42 635 57 94  
E-mail: andrzej.jozwiak@chemia.uni.lodz.pl

## OCENA

Rozprawy doktorskiej mgr inż. Aleksandry Borzyszkowskiej-Ledwig  
pt. „Projektowanie i synteza biologicznie aktywnych C-arylowych pochodnych 2-pirydonu  
oraz ich siarkowych analogów”

Promotor: dr hab. Jacek G. Sośnicki, prof. ZUT

Promotor pomocniczy: dr inż. Łukasz Struk

Jednym z ważnych kierunków współczesnej syntezy organicznej są badania ukierunkowane na poszukiwanie nowych procedur preparatywnych, które pozwalają na otrzymanie zarówno znanych jak i nowych związków organicznych o potencjale aplikacyjnym. Rozprawa doktorska mgr inż. Aleksandry Borzyszkowskiej-Ledwig wykonana w Katedrze Chemii Organicznej i Chemii Fizycznej Wydziału Technologii i Inżynierii Chemicznej Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie, może być zaliczona właśnie do wymienionego nurtu.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska jest opracowaniem liczącym 240 numerowanych stron, podzielonym na 3 podstawowe części merytoryczne: część literaturową, badania własne oraz część doświadczalną. Wymienione trzy merytoryczne rozdziały poprzedzone są stroną tytułową, podziękowaniami, spisem treści, wykazem skrótów, streszczeniami w języku polskim i angielskim oraz wstępem. Podsumowanie i wnioski, wykaz cytowanej literatury oraz dorobek naukowy zostały zamieszczone po części doświadczalnej. Podstawę ocenianej rozprawy doktorskiej stanowią treści zawarte w pięciu współautorskich publikacjach zamieszczonych w renomowanych czasopismach naukowych o szerokim zasięgu międzynarodowym (*Tetrahedron*, *The Journal of Organic Chemistry*, *Future Medicinal Chemistry*, *Organic Letters*, *International Journal of Molecular Sciences*;  $\Sigma$  IF = 23,24).

Część literaturowa pracy zawiera informacje dotyczące arylowych pochodnych 2-(tio)pirydonów oraz dane o podziale i ogólnej charakterystyce działania substancji przeciwnowotworowych. Informacje zawarte w tej części, zostały opracowane w sposób czytelny, dobrze harmonizują z problematyką naukową rozprawy i dają podstawę do stwierdzenia, że przeprowadzone studia literaturowe były solidną podbudową do projektowania i realizacji badań własnych.

Badania własne rozpoczyna przedstawienie koncepcji i zakresu prowadzonych poszukiwań. Celem studiów o charakterze głównie poznawczym było ustalenie wpływu grup arylowych, znajdujących się w benzylowych pochodnych dihydropirydyn-2-onów na przebieg reakcji z odczynnikami halogenującymi. Celem studiów o charakterze głównie aplikacyjnym, realizowanym w ramach współpracy z Zakładem Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, była synteza i badania biologiczne pochodnych 5-arylo-4-benzylo-3,4-dihydropirydyno-2-tionu.

Zakres przeprowadzonych badań jest szeroki. Wyniki są zróżnicowane, co utrudnia ich krótkie podsumowanie. Ograniczę się tylko do wymienienia osiągnięć, które uważam za najważniejsze.

Otrzymywanie arylo-2-pirydonów zostało zrealizowane różnymi metodami w sposób jak najbardziej ekonomiczny. Prekursorami 5(3)-arylo-2-pirydonów były odpowiednie 5(3)-arylo-2-metoksypirydyny. Autorka otrzymała serię 5-arylo-2-metoksypirydyn, wykorzystując katalizowaną chlorkiem palladu(II) reakcję krzyżowego sprzęgania 5-bromo-2-metoksypirydyny z kwasami aryloboronowymi (związki **P-1a-j**). Stosując analogiczną procedurę przekształciła 3-jodo-2-metoksypirydynę w 2-metoksy-3-(3-metoksyfenylo)-pirydynę (związek **P-1k**). Wymuszony dostępnością substratów, podobny proces, katalizowany tetrakis(trifenylfosfino)palladem(0) pozwolił na uzyskanie 5-heteroarylowych 2-metoksypirydyn (związki **P-1l-m**) z kwasu (6-metoksypirydyno-3-ylo)bornowego i odpowiednio 5-bromobenzofuranu oraz 2-jodotiofenu. Otrzymane 5(3)-arylo-2-metoksypirydyny (związki **P-1**) były przekształcane w odpowiednie 5(3)-arylo-2-pirydony (związki **P-2a-e, g-m**) z wykorzystaniem chlorowodoru pirydyny dla związków nieposiadających w podstawniku arylowym grup metoksyloowych oraz kwasu *p*-toluenosulfonowego i chlorku litu w pozostałych przypadkach. Obie procedury okazały się wysoce skuteczne, zwiody jednak w przypadku prób uzyskania 5-[(1,1'-bifenyl)-4-ylo]-2-metoksypirydyny (związek **P-1j**). Otrzymywanie 4-arylo-2-pirydonów zostało przeprowadzone

z wykorzystaniem odpowiednich  $\alpha,\beta$ -nienasyconych aldehydów oraz chlorku 1-(2-amino-2-oksoetylo)pirydyniowego (związki **P-2n-q**).

W ramach dalszych badań, sześć 5-arylo-2-metoksyperydyn (**P-1a,c,e,i,j,m**) przeprowadzono w *N*-benzylo-5-arylo-2-pirydony (**P-3e-j**) prowadząc reakcje z bromkiem benzylu w obecności jodku sodu. Pięć innych *N*-benzylowych oraz trzy *N*-metylowe arylo-2-pirydony (związki **P-3m, o-r** oraz **P-3k,l,n**) zostały uzyskane z niepodstawionych na atomie azotu odpowiednich 2-pirydonów w procesie alkilowania ich soli litowych. Synteza 3-bromo- (związek **S-3-Br**) oraz 3,5-dibromo- (związek **S-3,5-2Br**) *N*-benzylo-2-pirydonów polegała na *N*-benzylowaniu odpowiednich bromo-2-pirydonów z wykorzystaniem jodku tetrabutylamoniumowego (TBAI) jako katalizatora przeniesienia międzyfazowego. Autorka otrzymała również 1,4-difenylo- i 1,5 difenyl-2-pirydon (związki **P-3t, P-3s**) w procesie *N*-arylowania 4-fenylo- i 5-fenylo-2-pirydonu za pomocą bromobenzenu w obecności katalizatora miedziowego.

Wprowadzenie grupy benzylowej do otrzymanych *N*-podstawionych arylo-2-pirydonów (związki **P3**) zostało przeprowadzone za pomocą reagenta, uzyskanego przez zmieszanie *sec*-butylolitu oraz chlorku benzylomagnezu w stosunku molowym 2:1, określanego w pracy jako kompleks benzylomagnezowy. W przeprowadzonych eksperymentach zaobserwowano powstawanie głównie produktów addycji o układzie 3,6-dihdropirydyn-2(1*H*)-onu z grupa, benzylową w położeniu 6, którym niekiedy towarzyszyły 4-benzylo-3,4-dihdropirydyn-2(1*H*)-ony. Addycja kompleksu benzylomagnezowego do 1-benzylo-3,5-difenylopirydyn-2(1*H*)-onu (związek **P-3c**) prowadziła głównie do utworzenia 1,6-dibenzylo-3,5-difenylo-5,6-dihdropirydyn-2(1*H*)-onu (związek **P-4j-a**). Stosując mechaniczne aktywowanie magnezu, Autorka uzyskała również związki magnezoorganiczne będące 2-fluoro-, 2-chloro- i 4-fenylo-pochodnymi chlorku benzylu, które po przekształceniu w kompleksy benzylomagnezowe w reakcji z *n*-butylolitem zostały wykorzystane w poszerzonych badaniach nad wprowadzeniem ugrupowania benzylowego do systemu *N*-podstawionych arylo-2-pirydonów. Halogenowe kompleksy benzylomagnezowe dawały wyłącznie addukty typu 3,6-dihdropirydyn-2(1*H*)-onu z grupa, benzylową w położeniu 6. Opracowany został również sposób otrzymywania 1,3,3,6-tetrabenzylo-5-fenylo-3,6-dihdropirydyn-2-(1*H*)-onu (związek **P-4u**) i 6-benzhydrylo-1,4-difenylo-3,6-dihdropirydyn-2(1*H*)-onu (związek **P-4v**). Ważnym elementem pracy jest synteza 4-benzylo-5-arylo-3,4-dihdropirydyn-2(1*H*)-onów (związki **P-5w-z, P-5aa-ac**), polegająca na selektywnym wprowadzeniu reszty benzylowej do soli litowych 5-arylo-2-

pirydonów z wykorzystaniem kompleksu benzylomagnezowego. Opracowana metoda pozwoliła na uzyskanie szeregu prekursorów związków wytypowanych do późniejszych badań biologicznych.

Zgromadzone benzytowe pochodne dihydropirydyn-2-onu umożliwiły przeprowadzenie badań nad przebiegiem ich reakcji z wybranymi odczynnikami halogenującymi. Działanie na 6-alkilo-4-arylo-3,6-dihydropirydyn-2-ony (związki **P-4k,l**) *N*-bromosukcynoimidem w obecności trifenoksyfosfiny skutkowało utworzeniem głównie 6-alkilo-5-bromo-1-metylo-4-fenilo-5,6-dihydropirydyn-2(1*H*)-onów (związki **P-7c,d**) oraz pobocznie 11-bromo-3-alkilo-6-fenilo-2,3,5,6-tetrahydro-2,6-metanobenzo[*d*]azocyn-4(1*H*)-onów (związki **P-6c,d**). Produkty drugiego rodzaju (związki **P-6a,b**) powstają jako jedyne w przypadku braku grupy fenylowej w położeniu 4. Obserwowane kierunki przemian, Autorka wyjaśnia specyfiką budowy powstających przejściowo karbokationów, która preferuje proces cyklizacji prowadzący do produktów typu **P6** lub proces eliminacji prowadzący do związków rodzaju **P7**. W przypadku związków **P-4k,l** zastosowanie roztworu bromu w lodowatym kwasie octowym pozwala na przeprowadzenie prawie wyłącznie bromowania połączonego z eliminacją.

Reakcje wykonane z *N*-bromosukcynoimidem dla 1,6-dibenzylo-5-fenilo-3,6-dihydropirydyn-2(1*H*)-onu (związek **P-4a**) skutkowały powstawaniem dwóch typów produktów, 1,5-dibenzylo-4-bromo-6-hydroksy-5-fenilopiperidyn-2-onu (**P-8a**) oraz 1-benzylo-4-bromo-4*a*-fenilo-1,3,4,4*a*,5,9*b*-heksahydro-2*H*-indeno[1,2-*b*]pirydyn-2-onu (związek **P-9a**). Rozwinięcie tego kierunku badań pozwoliło na opracowanie sposobu uzyskiwania układu 4-bromo-2*H*-indeno[1,2-*b*]pirydyn-2-onów (związki **P-9a-h**) połączone z udokumentowaniem nowej wersji przegrupowania typu aza-pinakolinowego. Autorka wykazała również, że użycie *tert*-butanolanu potasu pozwala na eliminację bromowodoru w związkach **P-9**, która prowadzi do wytworzenia układu  $\alpha,\beta$ -nienasyconego laktamu (związki **P-10a-f**). Wskazano też tutaj, na jednym przykładzie, możliwość transformacji otrzymanego laktamu (związek **P-10a**) do tiolaktamu (związek **11**) z zastosowaniem odczynnika Lawessonna. Przekształcenia takiego rodzaju z powodzeniem zostały następnie wykorzystane w syntezie związków wytypowanych do badań biologicznych.

Prowadzone eksperymenty pozwoliły również ustalić, że w reakcjach 4-arylo-3,6-dihydro-2-pirydonów (związki **4-Pk-m**) z *N*-jodosukcynoimidem powstają 3-jodo-5-benzylo-2-

pirydony (związki **12a-c**), które można dalej modyfikować w reakcjach Suzukiego i Sonogashiry (związki **P-13**, **P-14**).

Praca obejmuje również opis eksperymentów nad benzynową cyklizacją 4-arylowych pochodnych 6-(*orto*-fluorobenzyl)-3,6-dihydropirydonu (związki **P-4r**, **P-4s**, **P-4t**), która pozwalałaby skonstruować blok indenopirydiny. Taki przebieg reakcji obserwowano tylko w przypadku pochodnej z pierścieniem furanu w pozycji C4 pirydonu (związek **P-4t**). Natomiast w dwóch pozostałych badanych przypadkach powstawały produkty pięciopierścieniowe (związki **P-17a,b**), które tworzyły się w niewielkiej ilości.

Integralną część pracy stanowią studia związane z projektowaniem pochodnych 5 arylo-4-benzyl-3,4-dihydropirydino-2-tionów oraz synteza i badania biologiczne wytypowanych połączeń ukierunkowane na znalezienie struktury o najwyższej aktywności przeciwnowotworowej. W planowaniu struktur związków uwzględniano głównie współczynnik podziału badanej substancji między oktan-1-ol i wodę (Log P), szacowany metodą opracowaną przez Ghose i Crippena, jak również korzystano ze schematów operacyjnych doboru podstawników Toplissa. Poszukiwania najbardziej aktywnej pochodnej doprowadziły do syntezy szeregu nowych arylo-benzylowych 3,4-dihydropirydino-2-tionów, z pośród których najbardziej obiecującą substancją okazał się 4-benzyl-5-(*2*-ylo)-3,4-dihydropirydino-2(1*H*)-tion (związek **P-19u**). W przeprowadzonych testach biologicznych stosowano mieszaniny racemiczne, których składniki w zetknięciu z chiralnym środowiskiem struktur białkowych mogą przejawiać różną aktywność dla danego kierunku działania. Nasuwa się zatem pytanie czy podejmowano próby uzyskania poszczególnych enancjomerów.

Badania własne mgr inż. Aleksandry Borzyszkowskiej-Ledwig doprowadziły do interesujących wyników, o czym świadczy fakt, że prace zawierające ich opisy stanowią podstawę uzyskanego patentu oraz zostały zaakceptowane do publikacji w czasopiśmie chemicznych i medycznych o zasięgu światowym. Wskazuje to jednoznacznie na oryginalność uzyskanych wyników i dowodzi ich znaczenia. Należy również zaznaczyć, że osiągnięte rezultaty wymagały znacznych nakładów pracy związanych między innymi z optymalizacją warunków przeprowadzanych reakcji.

Część doświadczalna ocenianej pracy dostarcza informacji o stosowanej aparaturze, reagentach i procedurach otrzymywania badanych związków. W tej części została zamieszczona charakterystyka spektralno-analityczna otrzymanych połączeń.

Zdaniem opiniującego rozprawa doktorska pani mgr inż. Aleksandry Borzyszkowskiej-Ledwig jest czytelnie zredagowana i klarownie pokazuje wartość opracowanych procedur syntetycznych oraz wyznaczonych charakterystyk fizyko-chemicznych i danych biologicznych dla wybranych kierunków działania badanych związków. Do zauważonych uchybień o charakterze edytorsko-redakcyjnym można zaliczyć równoległe stosowanie kilku sposobów oznaczania ugrupowań węglowodorowych – najczęściej wzorem sumarycznym lub skrótem literowym (np. str. 15, Rys. 1 – Me; str. 16, Rys. 2 – CH<sub>3</sub>; str. 26, Rys. 19 – CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; str. 31, Schemat 4 – Et). W nazwach związków nie zawsze jest zachowana poprawna kolejność wymieniania podstawników, co wynika zapewne z różnic w ich pisowni w języku polskim i angielskim (związki: P-1a str. 128, P-6c, P-7c str. 173). Nazwę związku P-2n (str. 143) zamyka końcówka nazwy angielskiej „-one”.

Uwzględniając wszystkie wcześniej przedstawione informacje stwierdzam, że oceniana rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydatki w reprezentowanej przez nią dyscyplinie nauki, a tym samym rozprawa spełnia wszystkie wymogi ustawowe (Ustawa z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce; Dz.U. 2018 poz. 1668 z późniejszymi zmianami). Wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Inżynieria Chemiczna Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie o dopuszczenie mgr inż. Aleksandra Borzyszkowska-Ledwig do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę wartość naukową uzyskanych wyników, aktualność problematyki i znaczny wkład pracy, wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

*A.Jóźwiak*