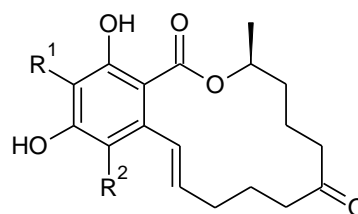


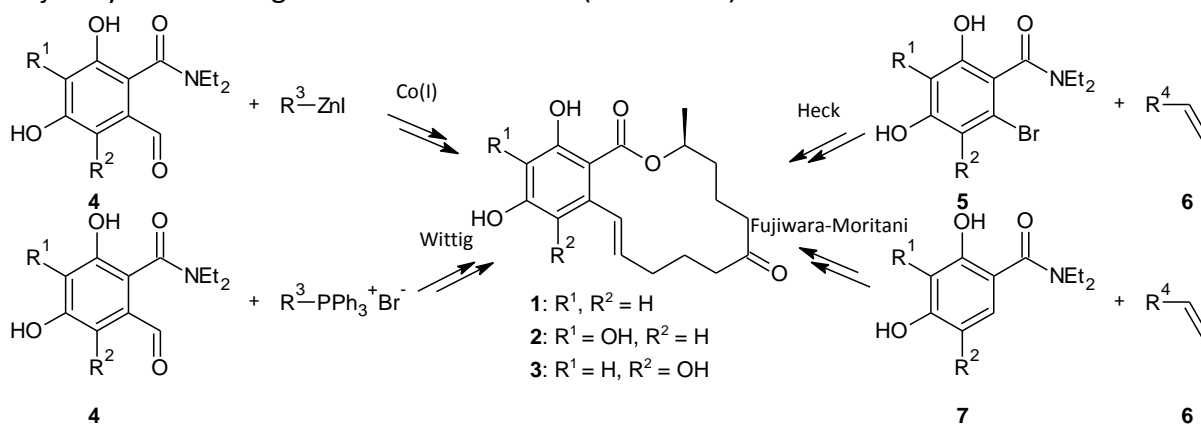
BADANIA NAD NOWĄ STRATEGIĄ SYNTEZY METABOLITÓW ZEARALENONU – STRESZCZENIE

Wśród zadań stawianych przed współczesną chemią organiczną znaczną rolę odgrywa opracowanie metod syntetycznych pozwalających na uzyskiwanie połączeń o istotnym znaczeniu biologicznym, farmaceutycznym czy przemysłowym. W omawianej rozprawie przedstawiłem próby opracowania nowych szlaków syntetycznych prowadzących do tytułowych metabolitów zearalenonu. Jako układy modelowe postanowiłem przyjąć trzy związki wykazujące aktywność biologiczną – zearalenon (**1**) oraz dwa jego metabolity (**2,3**) – schemat 1. W chwili rozpoczęcia badań struktury **2** i **3** były jedynie **Schemat 1**. Zearalenon i metabolity postulowane. Ich potwierdzenie było zatem – w tamtym czasie – jednym z przyświecających mi celów. Drugim, bardziej istotnym, miało być dostarczenie materiału do badań biologicznych.



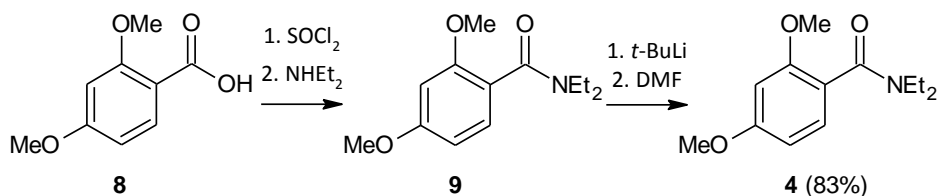
- 1: R¹, R² = H
 2: R¹ = OH, R² = H
 3: R¹ = H, R² = OH

W trakcie przeprowadzonych prac sprawdziłem możliwość syntezy makrolidów o założonej strukturze z wykorzystaniem w kluczowym etapie reakcji Wittiga, katalizowanej kobaltem reakcji olefinacji aldehydów oraz reakcji Hecka z alternatywnymi do niej procesami Fujiwary i Moritaniego oraz Olssona i Szabo (Schemat 2)



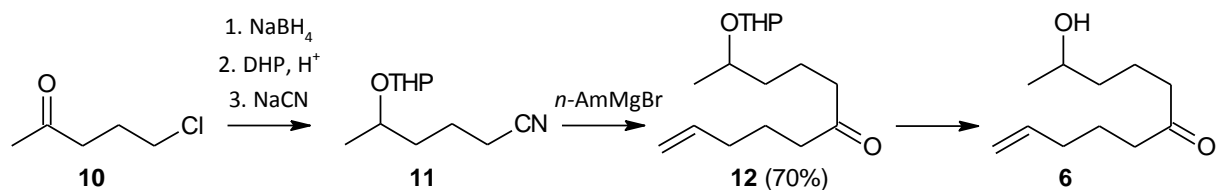
Schemat 2. Kluczowe etapy sprawdzonych strategii syntetycznych.

Sukcesem zakończyły się wszystkie etapy będące swego rodzaju „kamieniami milowymi” w syntezie zamierzonych makrolidów. W początkowej fazie badań udało mi się dobrać najlepsze warunki do syntezy amidów kwasów 2-formylobenzoesowych (**4**, schemat 3). Podczas tych prac zaobserwowałem interesujące zależności pomiędzy strukturą związku, a jego widmem protonowego rezonansu magnetycznego przejawiającą się w różnicowaniu magnetycznym atomów wodoru jednej z grup metylenowych.



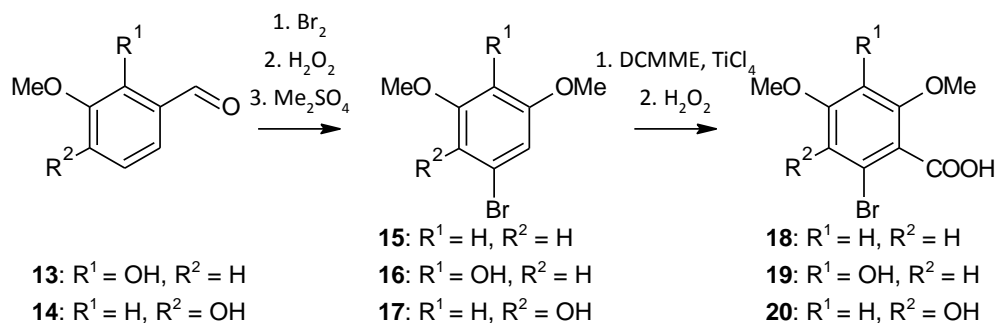
Schemat 3. Synteza *N,N*-dietylo-2,4-dimetoksybenzamidu.

Powodzeniem zakończyły się również próby opracowania metody syntezy ketonu **6** lub jego pochodnych w sposób umożliwiający otrzymanie produktu czystego optycznie (schemat 3). Wykorzystałem w tym celu tani i łatwo dostępny 5-chloropentan-2-on (**10**), który w czterech etapach przekształciłem w 10-(tetrahydro-2*H*-piran-2-yloksy)-undec-1-en-6-on (**12**). Potwierdziłem również możliwość przeprowadzenia takiej syntezy z tańszych α -acetylo- γ -butyrolaktonu lub 1,5-dibromopentanu odpowiednio w pięciu lub sześciu etapach.



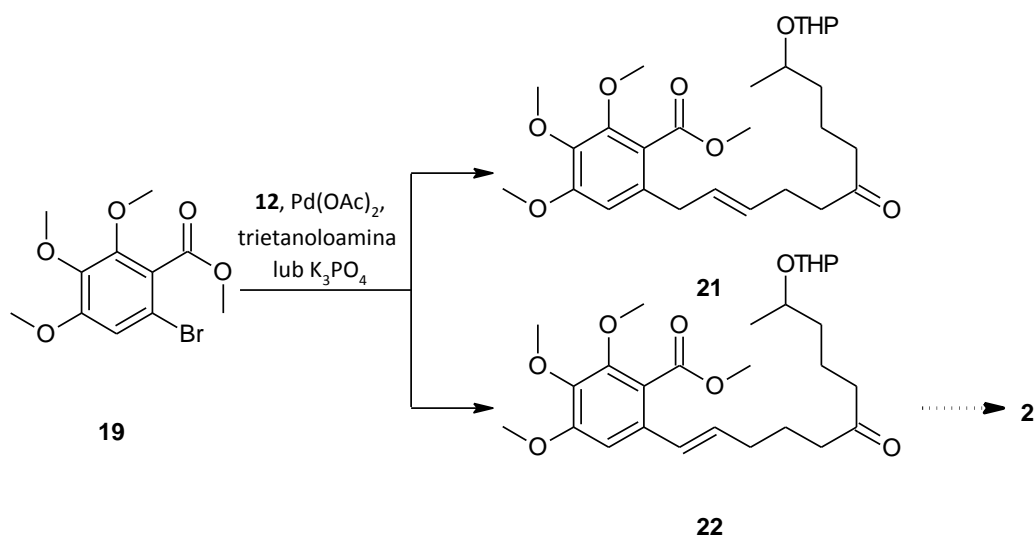
Schemat 3. Synteza substratu reakcji Hecka i Fujiwary – Moritaniego.

W dalszej części badań zaplanowałem i przeprowadziłem syntezę kwasów 2-bromotrimetoksybenzoesowych z *o*-waniliny (**13**) lub waniliny (**14**) w pięciu etapach z całkowitą wydajnością sięgającą 70% (schemat 4). Wskazałem również na konieczność pewnych modyfikacji w zależności od budowy związku wyjściowego.



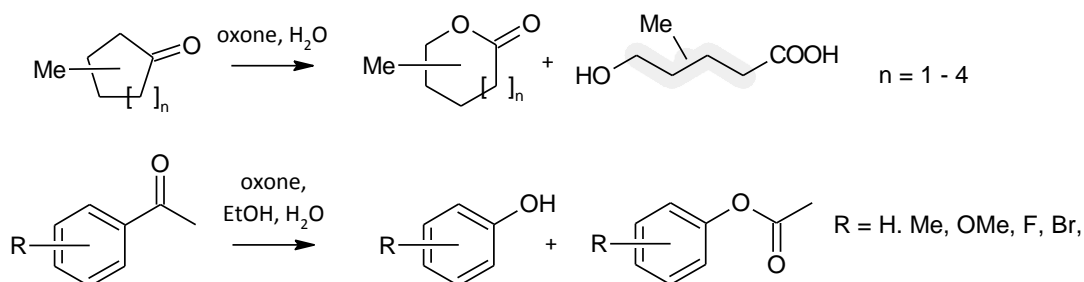
Schemat 4. Synteza kwasów 2-bromotrimetoksybenzoesowych.

Ostatnie etapy badań polegały na doborze optymalnych warunków sprzęgania kwasów **8** lub **19** lub ich pochodnych z ketonami **6** i **12**. Niezależnie od zastosowanej procedury, nie uzyskałem pozytywnych rezultatów reakcji olefinacji **8** w warunkach reakcji Fujiwary – Moritaniego (katalizator palladowy, utleniacz). Skuteczne, choć jedynie w ograniczonym zakresie okazały się dwie modyfikacje reakcji Hecka (schemat **5**) estru metylowego kwasu 6-bromo-2,3,4-trimetoksybenzoesowego (**19**). W obu przypadkach obok pożądanego estru **22**, będącego prekursorem **2**, powstaje izomeryczny związek **21**. Ze względu na znaczne podobieństwo strukturalne obu otrzymanych połączeń, nie było możliwym wyizolowanie **22** w czystej postaci.



Schemat 5. Synteza prekursora jednego z metabolitów zearalenonu.

Nieco obok głównego nurtu badań opracowałem i zoptymalizowałem metodę pozwalającą na wydajne i w pełni ekologiczne przekształcenie ketonów cyklicznych w laktony lub kwasy hydroksyalkanowe. Niewielka modyfikacja procedury pozwala utleniać ketony aromatyczne do odpowiednich fenoli. W oparciu o szereg eksperymentów wyznaczyłem też ograniczenia tej metody – nie jest ona skuteczna w przypadku połączeń zawierających w pierścieniu benzenowym podstawniki elektronoakceptorowe, ketonów heteroaromatycznych i związków o niskiej rozpuszczalności w 50% etanolu. W tych samych warunkach możliwe jest natomiast przekształcanie aldehydów aromatycznych w fenole (reakcja Dakina) czy utlenianie niektórych eterów cyklicznych do laktonów.



Schemat 6. Nowa metoda utleniania ketonów.

Podczas prowadzonych prac uzyskałem niewielką liczbę związków nieopisanych dotąd w literaturze. Dla kolejnych kilku połączeń uzupełniłem dane spektroskopowe, o których doniesienia literaturowe nie wspominają. Warto jednak pamiętać, że otrzymywanie nieznanymi dotąd układów w najmniejszym nawet stopniu nie było moim celem. Znacznie bardziej zależało mi na opracowaniu nowych lub udoskonaleniu stosowanych dotychczas metod syntezy układów o opisanej budowie (ketony **6** i **12**, kwasy **19** i **20**), co udało mi się osiągnąć.