

Recenzja pracy doktorskiej mgra Mateusza Misy

Badania nad nową strategią syntezy metabolitów zearalenonu

Praca wykonana w Zakładzie Chemii Organicznej Wydziału Chemii UJ

Promotor: dr hab. Janusz Sepioł

Kraków, 27 listopada 2014

Tematem recenzowanej rozprawy doktorskiej jest próba syntezy związku naturalnego Zearalenonu oraz dwóch jego pochodnych (posiadających dodatkowe grupy hydroksylowe w pierścieniu aromatycznym). Tematyka syntezy złożonych związków naturalnych i bioaktywnych jest jednym z najważniejszych zadań współczesnej chemii organicznej. W tym kontekście uważam, że synteza tytułowych związków jest tematem aktualnym oraz interesującym zadaniem, które doktorant postanowił samodzielnie zrealizować.

Wybór celu syntezy również uważam za trafny. Zearalenon¹ (ZEA, toksyna F-2) jest toksyną produkowaną przez niektóre gatunki grzybów z rodzaju *Fusarium*. Najczęściej związek ten występuje w nasionach kukurydzy lub produktach ich przerobu, narażonych na atak grzybów fuzaryjnych. Obecność mykotoksyn w paszach dla trzody, szkodzi zarówno zwierzętom, jak i konsumentom mięsa, a Zearalenon jest jedną z bardziej szkodliwych i rozpowszechnionych mykotoksyn. Poznanie metabolizmu głównej toksyny i jej metabolitów jest istotne, a ekonomiczna synteza chemiczna może dostarczać materiału do badań oraz stanowi jak zwykle wyzwanie dla dobrych laboratoriów naukowych.

Zamknięcie czternastocłonowego pierścienia to podstawowe, chociaż klasyczne już zadanie, z którym należy zmierzyć się przy syntezie Zearalenonu. Metody współczesnej chemii organicznej pozwalają również na sterokontrolowaną syntezę tego związku. Obecność jednego centrum stereogenicznego o konfiguracji (*S*) i podwójnego wiązania (*E*) nie stanowią obecnie problemu, a odpowiednie fragmenty mogą być wprowadzone do cząsteczki w czasie rutynowych wręcz przekształceń. Pierwsza synteza związku została zrealizowana w laboratoriach firmy Merck około pięćdziesiąt lat temu. Kluczowym etapem syntezy była makrolaktonizacja mieszaniny stereoizomerów, a produkt o oczekiwanej stereochemii otrzymano na drodze krystalizacji z wykorzystaniem stechiometrycznej ilości pomocnika chiralnego.

Przegląd kolejnych syntez tytułowego związku odzwierciedla rozwój metodologii syntezy, a w szczególności wykorzystanie reakcji zapewniających oczekiwaną kontrolę

¹ (3*S*,11*E*)-14,16-dihydroksy-3-metylo-3,4,5,6,9,10-heksahydro-1*H*-2-benzoksacyklotetradecyn-1,7(8*H*)-dion

stereochemiczną. Syntezy z wykorzystaniem optycznie czystych epoksydów otrzymanych z zastosowaniem katalizatora Jacobsena, czy stereokontrolowana cyklizacja w reakcji metatezy Grubbsa stanowią przykłady eleganckiego rozwiązania problemu syntezy Zearalenonu. Przedstawiony przez doktoranta przegląd dotychczasowych osiągnięć rozpoczyna rozprawę i stanowi bardzo dobry opis postępu jaki dokonał się w obszarze syntezy organicznej. Literatura została zebrana prawidłowo, a jej przedstawienie jest wzorowe. Syntezy Zearalenonu są modelowym przykładem rozwoju koncepcji stereokontrolowanej syntezy związków organicznych w ciągu ostatnich lat, a autor rozprawy z beletrystyczną lekkością, w sposób syntetyczny, ale zawsze bardzo trafny opisuje najważniejsze przykłady i ich kluczowe etapy.

Analiza dalszej części pracy, w której doktorant opisuje samodzielnie zaplanowane i zrealizowane syntezy fragmentów cząsteczki Zearalenonu, pozostawia jednak niedosyt. Oczekiwania czytelnika, rozbudzone opisem dotychczas zrealizowanych syntez zderzają się ze stwierdzeniem: „[...] postanowiłem zrezygnować z prób prowadzenia reakcji asymetrycznych i korzystałem z procedur prowadzących do mieszanin racemicznych. Jednak poprzez dobór odpowiednich związków wyjściowych zapewniłem sobie możliwość syntezy połączeń czystych optycznie.” Niestety doktorant z tej możliwości nie skorzystał.

Pomijając powyższą uwagę, uważam, że przedstawiona analiza retrosyntetyczna Zearalenonu i analogów oraz realizacja syntez części aromatycznej i alifatycznej nie budzą zastrzeżeń. Doktorant prawidłowo zaplanował wydajne syntezy fragmentu aromatycznego. Otrzymane pochodne kwasów *o*-bromobenzoowych w reakcji sprzęgania Hecka pozwalały na otrzymanie prekursorów metabolitu Zearalenonu. Na drodze sprzęgania 6-bromo-2,3,4-trimetoksybenzoenu metylu z ketonem **398** doktorant otrzymał izomeryczne związki **416** i **417**, będące prekursorami założonej struktury **2**. Trudności w rozdzieleniu izomerów spowodowały jednak zakończenie badań na tym etapie, przed finalną makrolaktonizacją.

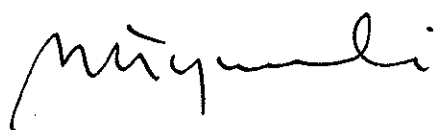
Synteza racemicznego alkoholu **9** (3-hydroksyundec-10-en-6-onu w formie zabezpieczonej **398**) przeprowadzona została z wysoką wydajnością z 5-chloropentan-2-onu, jednak tak prosty związek może być otrzymany w postaci optycznie czystej. Propozycja syntezy wzbogaconego optycznie alkoholu polegała na próbie enancjoselektywnej redukcji 5-chloropentan-2-onu (**297**) za pomocą równomolowej mieszaniny proliny i NaBH₄ (Schemat 7.8, strona 65). Zastąpienie w tej znanej reakcji boranu (który nie redukuje ketonu) przez NaBH₄, prowadzi zwykle do nieselektywnej redukcji substratu. Enancjoselektywna redukcja ketonu **297** może być zrealizowana za pomocą wielu odczynników, a zastosowanie chiralnego kompleksu NaBH₄-L-Pro nie było prawidłowym wyborem.

Przy okazji tej reakcji warto przeanalizować opis eksperymentu i dane fizykochemiczne alkoholu zamieszczone na stronie 134. Produkt reakcji wydzielano na drodze ekstrakcji bez zastosowania oczyszczania chromatograficznego. Czystość optyczną produktu (32% *ee*) oszacowano na podstawie pomiaru skręcalności właściwej, co biorąc pod uwagę bliską zeru wartość skręcalności i sposób oczyszczania wydaje się być bardzo ryzykowne. Ponadto: skręcalności właściwej nie wyrażamy w stopniach, a wartości przesunięć chemicznych w widmiach ^{13}C NMR powinny być podawane z dokładnością do jednego miejsca po przecinku.

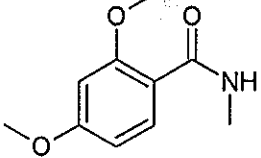
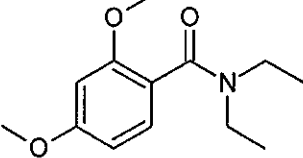
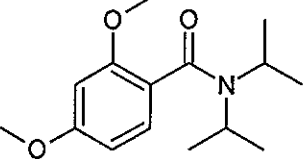
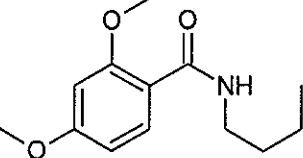
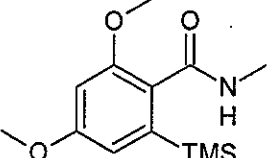
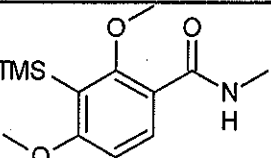
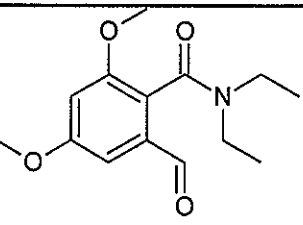
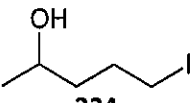
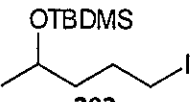
Analiza opisu eksperymentów pozwala dostrzec jednak poważniejsze problemy. Wszystkie pomiary widm NMR zostały wykonane „w postaci roztworów w rozpuszczalnikach deuterowanych” (cytat ze strony 116), jednak opisując widma autor nie podał w jakich rozpuszczalnikach wykonywał pomiary. Referując syntezę związków i opisując ich dane fizykochemiczne doktorant nie przywołuje wcześniejszych publikacji (przy znanych związkach), ani nie podaje wyników analizy elementarnej (lub HRMS) dla związków nowych. Uważając taki opis otrzymanych związków za niekompletny zwróciłem się do doktoranta o przesłanie zestawienia wszystkich połączeń wraz ze stosownymi odnośnikami literaturowymi. Otrzymane zestawienie uzupełnione przez autora o pozycje literaturowe nieujęte w dysertacji dołączyłem jest do niniejszej recenzji. Przesłane zestawienie w znacznym stopniu poprawia niedoskonałości części eksperymentalnej rozprawy, jednak brak analizy elementarnej dla związków nowych (413-417) jest istotnym niedopatrzeniem autora.

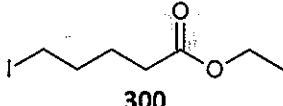
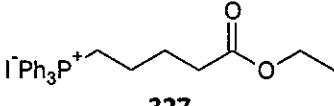
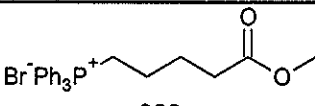
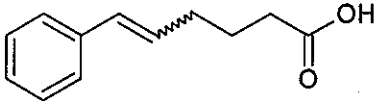
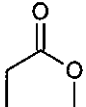
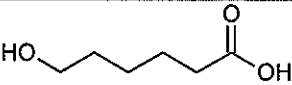
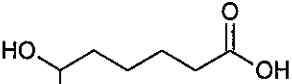
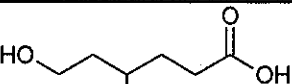
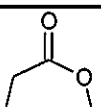
Przedstawiona praca doktorska została napisana ładnym językiem z literacką swadą. Jak już napisałem na wstępie, dobrze oceniam wybór tematu. Magister Mateusz Misa prawidłowo sformułował interesujący cel i konsekwentnie zmierzał do realizacji zadania. Zaprezentowany materiał badawczy jest obszerny i w pełni spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim. Zarówno zdolności eksperymentatorskie doktoranta, jak i jego umiejętność samodzielnego rozwiązywania problemów naukowych nie budzą moich wątpliwości. Przesłana korekta części eksperymentalnej jest wystarczająca do pozytywnej oceny pracy.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca spełnia wymogi obowiązującej ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym.² Tym samym wnoszę o dopuszczenie magistra Mateusza Misy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



² Ustawa z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 ze zm. Dz. U. z 2005 r. nr 164, poz. 1365).

związek	literatura	uwagi
 <p>287a</p>	113	opis syntezy; brak danych spektroskopowych
 <p>289a</p>	114	
 <p>291a</p>	115	opis syntezy; brak danych spektroskopowych
 <p>319</p>	116	opis syntezy; brak danych spektroskopowych
 <p>320</p>	nieopisany	związki 320 i 321 nie zostały rozdzielone
 <p>321</p>	nieopisany	
 <p>288a</p>	112	
 <p>324</p>	118	brak opisu widma ^1H NMR
 <p>293</p>		brak opisu widma ^1H NMR

 300	127	opis syntezy; brak danych spektroskopowych
	a	dane spektroskopowe
 327	b	opis syntezy; brak danych spektroskopowych
 329	c	opis syntezy; brak danych spektroskopowych
 333	d	izomer E
	e	izomer Z
 301	f	
 336	g	
 343	h	
 344	i	
 345	j	dla 344 opisane widmo IR, a brak innych danych spektroskopowych; związki 344 i 345 nie zostały rozdzielone

^a Chow, C.P.; Shea, K.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (11), (11), 3678-3679

^b Tsuboi, S.; Ishii, N.; Sakai, T.; Tari, I.; Utaka, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*(7), 1888-1893

^c Rezanka, T.; Sigler, K. *Phytochemistry*, **2007**, *68*(6), 925-934

^d Martin, L.J.; Marzinzik, A.L.; Ley, S.V.; Baxendale, I.R. *Org. Lett.* **2011**, *13*(2), 320-323

^e Fang, C.; Paull, D.H.; Hethcox, J.C.; Shugrue, C.R.; Martin, S.F. *Org. Lett.* **2012**, *14*(24), 6290-6293

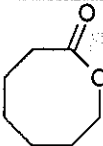
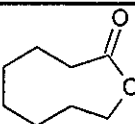
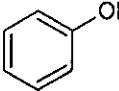
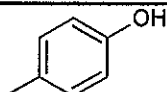
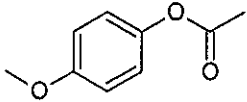
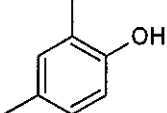
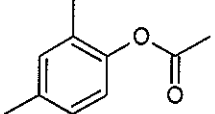
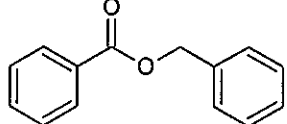
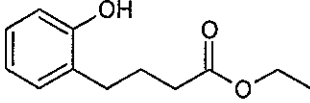
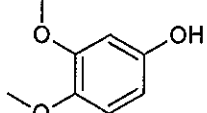
^f Diaz-Rodriguez, A.; Lavandera, I.; Kanbak-Aksu, S.; Sheldon, R.A.; Gotor, V.; Gotor-Fernandez, V. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*(18), 3405-3408

^g Rajabi, M.; Lanfranchi, M.; Campo, F.; Panza, L. *Synth. Commun.* **2014**, *44*(8), 1149-1154

^h Nacsá, E.D.; Lambert, T.H. *Org. Lett.* **2013**, *15*(1), 38-41

ⁱ Overberger, C.G.; Kaye, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*(22), 5640-5645

^j Yang, Z.-W.; Niu, L.-Y.; Jia, X.-J.; Kang, Q.-X.; Ma, Z.-H.; Lei, Z.-Q. *Catal. Commun.* **2011**, *12*(9), 798-802

 346		
 347	g	
 355		
 369	k	
 370	l	
 374	m	
 375	n	związki 374 i 375 nie zostały rozdzielone
 376	o	
 377	p	
 142		

^k Xu, H.-J.; Liang, Y.-F.; Cai, Z.-Y.; Qi, H.-X.; Yang, C.-Y.; Feng, Y.-S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*(7), 2296-2300

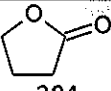

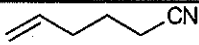
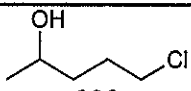
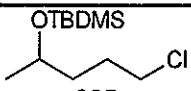
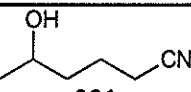
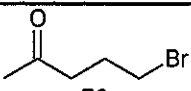
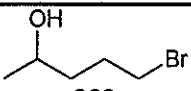
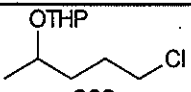
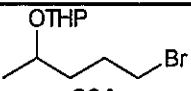
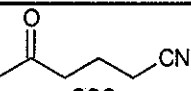
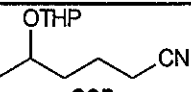
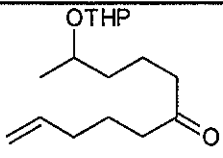
^l Kim, B.R.; Sung, G.H.; Lee, G.; Yoon, Y.J. *Tetrahedron* **2013**, *69*(15), 3234-3237

^m Cheung, C.W.; Buchwald, S.L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*(11), 5351-5358

ⁿ Liu, Z.; Ma, Q.; Liu, Y.; Wang, Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*(1), 236-239

^o Guntreddi, T.; Vanjari, R.; Singh, K.N. *Tetrahedron* **2014** *70*(25), 2887-2892

^p RFS Pharma LLC.; WO2012158811 A2, 2012

382	
	q
384	
	144
385	
	r
117	
	120
296	
	121
295	
	s
391	
	t
72	
	u
393	
	148
392	
	149
394	
	v
396	
	w
395	
	
398	

^q Gonzalez-De-Castro, A.; Robertson, C.M.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*(23), 8350-8360

^r Raadt, A. de; Klempier, N.; Faber, K.; Griengl, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, (1), 137-140

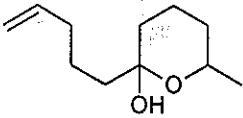
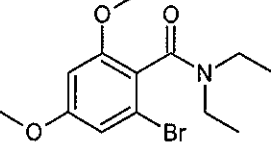
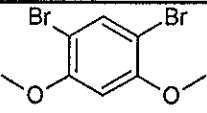
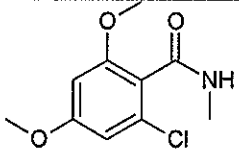
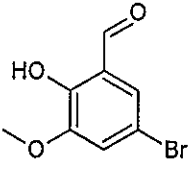
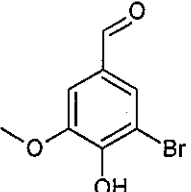
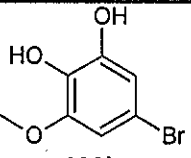
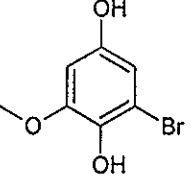
^s Ljubovic, E.; Sunjic, V. *Synthesis* **2001**, (3), 423-426

^t Miller, D.J.; Yu, F.; Knight, D.W.; Allemann, R.K. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*(5), 962-975

^u Nektar Therapeutics, US2006135586, **2006**

^v Thuong, M.B.T.; Mann, A.; Wagner, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*(3), 434-436

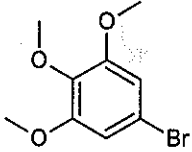
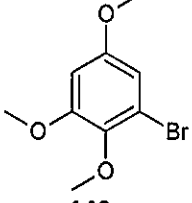
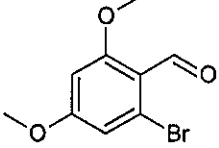
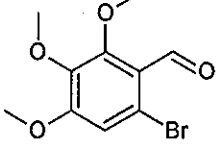
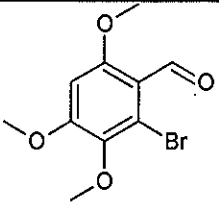
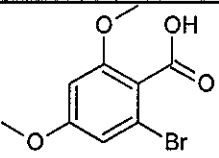
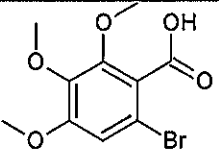
^w Perkins, M.V.; Kitching, W.; Koenig, W.A.; Drew, R.A.I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, (9), 2501-2506

 397	x	brak danych spektroskopowych
 403	nieopisany	produkt nieoddzielony od substratu
 405	155	
 406	nieopisany	produkt nie został oczyszczony
 408b	y	
 408c	z	
 409b	y	
 409c	z	

^x Merck and Co. Inc.; FR1573900, 1970

^y Schmidt, Bernd; Riemer, Martin *J. Org. Chem.* 2014, 79(9), 4104-4118

^z De Jesus Cortez, Felipe; Sarpong, Richmond *Org. Lett.* 2010, 12(7), 1428-1431

 <p>140b</p>	y	
 <p>140c</p>	z	
 <p>141a</p>	157	
 <p>141b</p>	aa	
 <p>141c</p>	bb	brak danych spektroskopowych
 <p>302a</p>	cc	
 <p>302b</p>	dd ee	¹ H NMR ¹³ C NMR

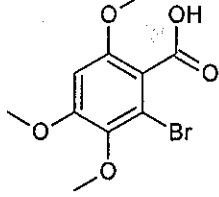
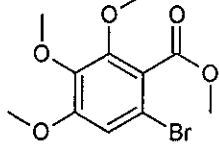
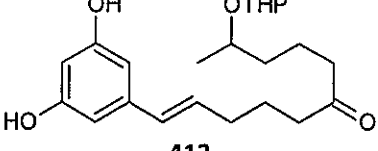
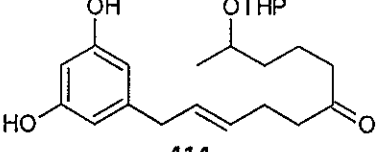
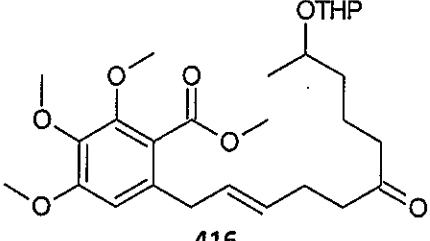
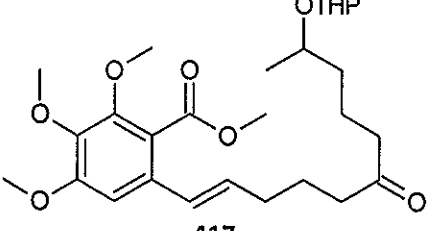
^{aa} Shen, B.; Loeffler, D.; Reischl, G.; Machulla, H.-J.; Zeller, K.-P. *J. Fluor. Chem.* **2009**, *130*(2), 216-224

^{bb} Leiyang, L.; Baojian, S.; and Zhiping, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *126*(16), 4164-4167

^{cc} Soti, F.; Incze, M.; Kajtar-Peredy, M.; Baitz-Gacs, E.; Imre, L.; Farkas, L. *Chem. Ber.* **1977**, *110*(3), 979-984

^{dd} Hewgill, F.R.; Slamet, R.; Stewart, J.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, (12), 3033-3042

^{ee} Rys, V.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, (7), 1231-1237

 <p style="text-align: center;">302c</p>	nieopisany
 <p style="text-align: center;">415</p>	ff brak opisu widma ¹³ C NMR
 <p style="text-align: center;">413</p>	nieopisany
 <p style="text-align: center;">414</p>	nieopisany
związki 413 i 414 nie zostały rozdzielone	
 <p style="text-align: center;">416</p>	nieopisany
 <p style="text-align: center;">417</p>	nieopisany
związki 416 i 417 nie zostały rozdzielone	

^{ff} Bowden, Bruce F.; Read, Roger W.; Taylor, Walter C. *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*(4), 799-817 (za *reaxys.com*)