

Prof. dr hab. Inż. Jacek Skarżewski

Zakład Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny
Politechnika Wrocławska, Wyb. Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław
Tel.: (071) 320 2464, fax.: (071) 328 4064
E-mail: jacek.skarzewski@pwr.wroc.pl

Wrocław, 14 grudnia 2018

Opinia

o pracy doktorskiej pani mgr Beaty Łukasik pt. "Synteza nowych chiralnych bloków budulcowych i ich zastosowanie w syntezie cyklopentanoidów"

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska opisuje badania przeprowadzone przez Autorkę pod kierunkiem pana prof. Mariana Mikołajczyka w Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi. Praca związana jest z tematyką uprawianą od wielu lat w Laboratorium kierowanym przez Promotora. Badania dotyczą wykorzystania w syntezie odpowiednio modyfikowanych 4,5-dihydroksy-3-[dimetoksyfosforylo)metylo]cyklopent-2-enonów. Kluczowe prekursory zostały otrzymane z zabezpieczonego jako acetale *mezo*-winianu, który po reakcji z nadmiarem metanofosfonianu poddawano cyklizacji (reakcji Knoevenagela, a potem wewnątrzcząsteczkowej reakcji Hornera—Wittiga) według metody rozwiniętej w latach 90. w Zespole pana prof. M. Mikołajczyka (*J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6760-6765; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1560-1562.). Użycie acetalu (+)-kamfory dało, po rozdziale otrzymanych diastereoizomerów, odpowiednie chiralne bloki budulcowe. To te związki zostaną wykorzystane w początkowych badaniach pani Beaty Łukasik.

Dysertacja napisana jest w sposób klasyczny. Rozpoczyna ją wstęp, w którym sprecyzowane zostały ogólne zamierzenia badawcze, stanowiące tezę rozprawy doktorskiej. W rozdziale przedstawiającym stan wiedzy zreferowane zostały wybrane prace, a spis cytowanej literatury obejmuje łącznie ok. 100 pozycji. Wszystkie najważniejsze oryginalne prace, bezpośrednio odnoszące się do głównego tematu

rozprawy, zostały tu uwzględnione. Dla potwierdzenia aktualności znaczenia tej tematyki można jeszcze przywołać najnowszą pracę z laboratorium V. K. Aggarwala (*Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 9542 – 9545.) gdzie także opisano udoskonaloną syntezę chiralnego bloku budulcowego dla prostaglandyn.

We wstępnej części dysertacji pani mgr Łukasik stwierdza, że celem jej prac doświadczalnych, a zarazem sprecyzowaną (na str. 1) tezę pracy doktorskiej jest opracowanie metod modyfikacji chiralnych bloków budulcowych i otrzymanie biologicznie czynnych związków z grupy cyklopentanoidów. Podobnie sformułowana i uszczegółowiona teza otwiera opis własnych prac doświadczalnych (str. 66). Zanim to nastąpi, Autorka na 62 stronach dysertacji przedstawia „Wprowadzenie literaturowe”. Na rozdział ten składają się ogólne rozważania o współczesnych tendencjach w syntezie organicznej i omówienie nowoczesnych strategii syntezy prostaglandyn. Związki te były przedmiotem intensywnego zainteresowania i celami syntezy w wielu znakomitych laboratoriach. Mimo, że same naturalne prostaglandyny nie spełniły pokładanych nadziei na bezpośrednie zastosowania lecznicze, to wśród ich pochodnych znalazły się aprobowane leki, w tym stosowane przeciw jaskrze Latanoprost i Bimatoprost czy przeciwwrzodowy Mizoprostol (Rosaprostol).

Prace nad syntezą *de novo* prostaglandyn, a potem ich pochodnych miały fundamentalne znaczenie dla rozwoju syntezy asymetrycznej. Do takiej właśnie kategorii odwołują się badania podjęte przez Doktorantkę. Rozszerzenie możliwości skutecznej syntezy układów prostanoidów uważam za bardzo ważne, a tym samym wybór tematu za spełniający bardzo wysokie standardy nowości naukowej. Postawione i skutecznie zrealizowane zadania badawcze oceniam bardzo pozytywnie.

W pierwszej części projektu kluczowe prekursory syntetyzowane wcześniej w laboratorium pana prof. Mariana Mikołajczyka (4,5-dihydroksy-3-[dimetoksyfosforylo)metylo]cyklopent-2-enony) stanowiły materiały wyjściowe do zaplanowanej 9-etapowej syntezy czystych enancjomerycznie stereoizomerów rosaprostolu, znanego, ale stosowanego jako racemat, leku przeciwwrzodowego. Docelowa synteza produktów enancjomerycznych jest ciągle niebanalnym przedsięwzięciem badawczym. Zdarza się nierzadko, iż trudne do przewidzenia

niepowodzenie jednego z zaplanowanych etapów niweczy cały projekt. Zatem podjęcie takiego tematu w ramach pracy doktorskiej jest decyzją odważną. Kluczowym etapem syntezy było stereoselektywne uwodornienie endocyklicznego wiązania podwójnego, co dawało zarazem pożądaną konfigurację nowego centrum stereogenicznego C2. Kolejne transformacje, w tym selektywna epimeryzacja w położeniu C1, dały jeden enancjomer rosaprostolu, a dwuetapowa inwersja konfiguracji cyklopentanolu prowadziła do otrzymania odpowiedniego C5-epimeru. Rezultat ten, niezależnie od przedstawienia w rozprawie, został z udziałem Doktorantki opublikowany (*J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9798–9802.), a praca była już trzykrotnie cytowana.

Kolejnym, niełatwym zadaniem było wykorzystanie acetonowej pochodnej tego samego, co poprzednio prekursora (4,5-dihydroksy-3-[dimetoksyfosforylo)metylo]cyklopent-2-enonu) w reakcji Hornera-Wittiga z acetonidem aldehydu D-glicerynowego. Wbudowanie fragmentu z dodatkowym centrum stereogenicznym dało dwie, diastereoizomeryczne pochodne. Po rozdzieleniu diastereoizomerów usunięto chiralny pomocnik i uzyskano dwa enancjomeryczne ketonoaldehydy, znakomite bloki budulcowe do syntezy prostanoidów. Absolutne konfiguracje obu enancjomerów początkowo przypisano na podstawie porównania obliczonych teoretycznie (DFT) i zmierzonych właściwości chiralnoptycznych, a następnie rezultaty te zostały potwierdzone za pomocą analizy rentgenostrukturalnej dla odpowiedniej N-fenylohydrazonowej pochodnej. Synteza i określenie stereochemii tych dogodnych bloków budulcowych przedstawiono w stosownej publikacji (*Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 807–816.). Również ta publikacja została już dostrzeżona (3 cyt. wg WoS).

Acetonidy o odwróconej w stosunku do pochodnych kamfory reaktywności zostały w dalszym ciągu pracy użyte do syntezy obu enancjomerów karbocyklicznego nukleozydu, Neplanocyny A, a wyniki przedstawiono już na konferencji (Totalna synteza obu enancjomerów Neplanocyny A, Komunikat S02KS03 na 61 Zjeździe PTChem, Kraków, 2018).

Kolejnym zadaniem była synteza i dalsza funkcjonalizacja acetonowej pochodnej 4,5-dihydroksy-2-(dimetoksyfosforylo)cyklopent-2-enonu jako kolejnego bloku budulcowego w syntezie prostanoidów. Realizacja tego zamiaru udała się nie bez niespodzianek.

Zamierzona pierwotnie cyklizacja pochodnej ketonofosfonianowej prowadziła do układu cyklopropanu, a alternatywna droga poprzez kondensację Knoevenagela także nie mogła być zastosowana. W końcu kluczowy związek otrzymano w karbenoidowej cyklizacji odpowiedniego α -diazob- β -ketonofosfonianu, a jego prekursorem był D-erytronolakton syntetyzowany z kwasu D-izoaskorbinowego. Aby wykazać użyteczność nowego bloku budulcowego w syntezie prostanoidów, Doktorantka przeprowadziła kolejno reakcję Michaela (wbudowując łańcuch ω), a następnie zastąpiła grupę 2-fosforylową grupą metylenową (początek łańcucha α) w reakcji HWE. Zatem także i to zadanie zostało uwieńczone sukcesem.

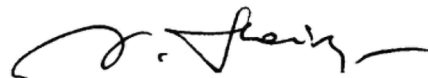
Rozprawa jest starannie zredagowana i napisana poprawnym językiem, a stosowana nomenklatura chemiczna jest generalnie prawidłowa. Referując obszerny materiał trudno zupełnie ustrzec się od pomyłek i błędów. Przytoczone przez Autorkę w przeglądzie literatury prace D. F. Tabera (str. 46 i 47, Schemat 39) przedstawione są z błędami. Wg. autorów publikacji (*J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1607-1612; tamże: Scheme 5) końcowe uwodornienie dotyczy wiązania węgiel=węgiel, a nie redukcji ketonu, a epimeryzacja (*cis* do *trans*) jest przeprowadzona za pomocą reakcji z octanem potasu, a nie, jak napisano wodorotlenkiem potasu. N.b. nie sądzę, aby grupy estrowe miały zostać zachowane po traktowaniu KOH/MeOH. Zapewne wbrew intencji Autorki wzór na Schemacie 9 nie przedstawia azydku. Natomiast pochodna *ent-37* pojawia się na str. 30 (Schemat 23), a ten sam związek na str. 38 (Schemat 32) przedstawiony jest jako **37**. Warto też zauważyć, że kondensacja aldolowa to nie to samo co reakcja aldolowa (np. na str. 35, 39, 60). Niezależnie od tych drobnych uwag, ten fragment rozprawy dowodzi kompetencji Autorki i świadczy o znajomości zarówno ogólnych zasad syntezy organicznej jak i głównych rezultatów szczegółowych prac poprzedników.

Niewątpliwie syntetyczna część zadania została wykonana z pełnym sukcesem, a otrzymane pośrednie i końcowe produkty zostały poprawnie scharakteryzowane i opisane. Warta podkreślenia jest zademonstrowana biegłość w wydzieleniu produktów oraz sprawna interpretacja widm i właściwe wnioski dotyczące struktury wyciągnięte na podstawie technik ^{31}P , ^{13}C i ^1H NMR. Opisane w części eksperymentalnej procedury są

wystarczająco dokładne aby można je było powtórzyć. W rezultacie Doktorantka otrzymała w sumie 62 pochodne, w tym znaczna część to związki nowe.

Moje komentarze i wątpliwości oraz dostrzeżone usterki redakcyjne nie deprecjonują wartości naukowej przeprowadzonych badań, które oceniam bardzo wysoko. Podkreślam tu zwłaszcza znaczenie naukowe syntezy chiralnych związków o znaczeniu farmakologicznym, szeroki zakres wykonanych prac oraz bardzo dobre opanowanie przez Autorkę warsztatu chemika-syntetyka i poprawne posługiwanie się metodami analizy strukturalnej.

Stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia z naddatkiem wszystkie wymogi stawiane takim pracom przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz. U. z 2003, Nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) i wnoszę o dopuszczenie pani mgr Beaty Łukasik do dalszych etapów przewodu.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Jankowski', written in a cursive style.