



Uniwersytet
ŁÓDZKI

Uniwersytet Łódzki,
Katedra Chemii Organicznej & Stosowanej
Tamka 12, PL-91-403 Łódź
Tel. (48)(42) 635-57-61; Fax: (48) (42) 665-51-62
e-mail: gmloston@.uni.lodz.pl

Prof. dr hab. Grzegorz Mloston

Łódź, 11 sierpnia 2015 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ, ZATYTUŁOWANEJ

‘Asymetryczna Synteza Alkaloidów z Rodziny Erythrina’

złożonej przez mgr inż. Mirosława Dygasa Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Pan mgr inż. Mirosław Dygas przygotował rozprawę doktorską w ramach studiów doktoranckich odbytych w Instytucie Chemii Organicznej PAN, pod opieką naukową dr hab. prof. nadzw. Zbigniewa Kałuży. Promotor rozprawy, znany jest w środowisku polskich chemików jako specjalista w zakresie nowoczesnej syntezy organicznej, a w szczególności syntezy związków pochodzenia naturalnego oraz wiążącego się nierozłącznie z tym problemem, wykorzystania metod syntezy asymetrycznej oraz organokatalizy do otrzymywania związków optycznie czynnych. W ostatnim okresie, jego zainteresowania badawcze skupione są m. in. wokół problemów związanych z opracowaniem metod totalnej syntezy alkaloidów z rodziny *Erythrina* i z tego to powodu, wybór tematu rozprawy doktorskiej mgr inż. M. Dygasa nie był przypadkowy.

Alkaloidy *Erythrina* stanowią stosunkowo liczną grupę ponad 100 znanych i scharakteryzowanych połączeń organicznych, pochodnych izochinolinoliny (alkaloidy izochinolinowe), występujących i pozyskiwanych z roślinności strefy tropikalnej i subtropikalnej, które są stosowane od dawna w medycynie ludowej różnych regionów świata jako środki nasenne, przeciwdrgawkowe, uspokajające i znieczulające. Ze zrozumiałych powodów ta grupa alkaloidów budzi zainteresowanie przemysłu farmaceutycznego. Dostęp do czystych preparatów w oparciu o źródła naturalne jest znacznie utrudniony ponieważ alkaloidy tej grupy występują zazwyczaj grupowo, w postaci mieszanin związków o bardzo zbliżonej strukturze, trudnych do wyodrębnienia w czystej postaci, lecz wykazujących zróżnicowaną aktywność biologiczną. Z tego powodu, istnieje duże zapotrzebowanie na opracowanie wydajnych i stereoselektywnych sposobów syntezy alkaloidów z grupy *Erthrina*, podobnie jak to ma miejsce w przypadku wielu innych, biologicznie czynnych substancji pochodzenia naturalnego, trudnych do wyodrębnienia w czystej postaci z materiału biologicznego.

Głównym celem ocenianej rozprawy doktorskiej było opracowanie nowej metody syntezy enancjomerycznie czystej (+)-eryzotramidyny, opartej na tanim i łatwo dostępnym kwasie (*L*)-jabłkowym jako podstawowym, chiralnym bloku budulcowym. Dotychczas znane podejścia do syntezy (+)-eryzotramidyny są m.in. oparte na wykorzystaniu kwasu (*L*)-winowego i w tym wariantcie, jedna z podstawowych niedogodności związana jest z potrzebą usunięcia na jednym z etapów syntezy, zbędnej w końcowym efekcie, grupy hydroksylowej ulokowanej na jednym z centrów stereogenicznych, wprowadzanych wraz z kwasem (*L*)-winowym.

Totalna synteza związków pochodzenia naturalnego, posiadających na ogół liczne centra stereogeniczne (w przypadku (+)-eryzotramidyny są to ‘tylko’ dwa centra) jest dla badaczy zawsze dużym wyzwaniem i wymaga doskonałego opanowania sztuki syntezy organicznej z wykorzystaniem najnowszych technik laboratoryjnych oraz nowoczesnych odczynników zapewniających selektywną i wysoce wydajną realizację wieloetapowego postępowania. Równocześnie, takie badania wymagają szerokiego wsparcia technikami spektroskopowymi w celu kontroli przebiegu reakcji oraz ustalania absolutnej konfiguracji kreowanych kolejno centrów stereogenicznych. Analiza rentgenstrukturalna, stanowiąca niezwykle pożyteczne narzędzie w badaniach strukturalnych, okazuje się skuteczna tylko w ograniczonej liczbie przypadków, kiedy to badany produkt, bez niepożądanych zmian strukturalnych, daje się otrzymać w postaci prawidłowo wyhodowanych monokryształów.

Rozprawa została przygotowana w klasyczny sposób, w postaci zwięzłego tekstu złożonego ze 109 stron wydruku komputerowego, zawierającego 6 zasadniczych rozdziałów, wśród których najobszerniejsza pod względem objętości jest ‘Część literaturowa’ przedstawiona na 37 stronach tekstu. Dwie dalsze, zasadnicze części rozprawy stanowią ‘Badania własne’ (19 stron wydruku) oraz ‘Część eksperymentalna’ (także 19 stron wydruku). Doktorant opracował i zamieścił w rozprawie bardzo pożyteczne dla czytelnika ‘Podsumowanie’ oraz wykaz literatury cytowanej, obejmujący 126 pozycji.

W ‘Części literaturowej’, kandydat dokonał niezwykle potrzebnego dla dalszego zrozumienia celu i sposobu realizacji podjętych badań, przeglądu metod syntezy wybranych alkaloidów z grupy *Erythrina* zarówno w wariantcie racemicznym jak i asymetrycznym. W podrozdziale dotyczącym reakcji asymetrycznych opisano, m. in. dotychczasowy stan badań nad syntezą eryzotramidyny oraz strukturalnie bardzo podobnej do tego alkaloidu, eryzotryny (podrozdział 2.4.2). Z tego przeglądu wynika, że w latach 1993-2009 opisano 3 metody syntezy optycznie czynnej eryzotramidyny oparte na różnych, chiralnych blokach budulcowych, wśród których nie było próby wykorzystania kwasu (*L*)-winowego.

Prace eksperymentalne opisane w rozdziale ‘Badania własne’ zostały zaprojektowane w oparciu o nowatorską analizę retrosyntetyczną przedstawioną w skrótowy sposób na Schemacie 3.1 (str. 53). Ostatecznie, kandydat zastosował dwa podejścia, które od kluczowego związku pośredniego **15** doprowadziły do otrzymania końcowego produktu poprzez przemienne zastosowanie sekwencji dla reakcji metylowania II-rzędowej grupy hydroksylowej oraz reakcji Hecka prowadzącej do

utworzenia czwartego fragmentu (pierścienia) układu policyklicznego. W tekście recenzji nie ma potrzeby przedstawienia w pełnym zakresie przyjętych rozwiązań, lecz warto wskazać na obydwa podejścia, które stanowią o oryginalności zastosowanej metody syntezy (+)-eryzotramidyny. Z jednej strony chodzi o nowatorski sposób przygotowania kluczowych dla końcowego powodzenia przyjętej strategii (Z)-1-jodoalkenów **204** oraz **208**, a z drugiej o sposób przeprowadzenia reakcji metylowania pochodnych **107** i **185**. Wydajna synteza (Z)-1-jodoallilopochodnych poprzez reakcję Wittiga otrzymanego wcześniej aldehydu (utlenianie Swerna I-rzędowego alkoholu) z ylidem trifenyl(jodometylideno)fosforowym **194** okazała się problematyczna pod wieloma względami i dopiero w serii eksperymentów kontrolnych udało się ustalić optymalne warunki reakcji, przy których zrezygnowano z wydzielania otrzymywanego pośrednio produktu homologacji. Niemniej wysiłku kosztowało znalezienie optymalnych warunków dla reakcji metylowania, która była wykorzystywana w tzw. II wariantcie dojścia do (+)-erytrozaminidyny. Wypracowane w wyniku przeprowadzenia wielu prób kontrolnych warunki metylowania II-rzędowej grupy OH, polegające na zastosowaniu dostępnego komercyjnie i bezpiecznego w warunkach laboratoryjnych (trimetylosilylo)diazometanu w obecności sit molekularnych, stanowią bardzo pożyteczne i nowatorskie rozwiązanie zasługujące na szczególną uwagę w kontekście możliwego wykorzystania do przeprowadzenia innych reakcji metylowania sterycznie zatłoczonych alkoholi. Zaobserwowany wpływ katalityczny sit molekularnych, użytych w znacznym nadmiarze, jest trudny do wyjaśnienia i wymaga prowadzenia dalszych badań. Ten wariant syntezy opracowany przez doktoranta okazał się bardziej wydajny w porównaniu z alternatywnym rozwiązaniem polegającym na cyklizacji 1-jodoallilo pochodnej **204**, wg. znanej metody Hecka oraz następczego metylowania grupy hydroksylowej, przy użyciu jodku metylu w obecności wodorotlenku potasu. Trzeba również podkreślić, że uzyskany końcowy wynik, sprowadzający się do uzyskania docelowej (+)-erytrozamidyny z wydajnością ok. 10% (licząc przez wszystkie etapy) jest najlepszy ze wszystkich znanych dotychczas wariantów syntezy tego związku (Tsuda, lit. [53] <1%; Simkins, lit. [56] 8%).

Tytuł rozprawy zapowiada ‘Asymetryczną syntezę alkaloidów’ i dlatego należało się spodziewać, że oprócz obszernie opisywanej syntezy (+)-eryzotramidyny znajdą się w niej również opisy innych, podjętych przez kandydata prób syntezy innych alkaloidów z rodziny *Erythrina*. Rzeczywiście, w niewielkim uzupełnieniu opisu badań własnych na stronach 72-80 zostały omówione wyniki uzyskane w trakcie prac nad syntezami prekursorów niektórych alkaloidów z tej rodziny, należących do tzw. typu alkenoidowego. W odróżnieniu od dienoidów, do których należy także eryzotramidyna, alkaloidy typu alkenoidowego zawierają tylko jedno wiązanie podwójne C=C w obrębie pierścieni A i B.

W tej części badań, doktorant stwierdził, że podjęte próby cyklizacji pochodnej Z-1-jodoallilowej w warunkach reduktywnej cyklizacji (wg Alibésa) i następnego metylowania (wg procedury Tsudy) prowadziły do otrzymania mieszanin tetracyklicznego monomeru **213**, dimeru **216** oraz trimeru **217**. Zmiana warunków cyklizacji na procedurę Hecka z wykorzystaniem pochodnej metoksylowej **208** spowodowało, że nie obserwowano powstawania trimeru. Ostatecznie, najlepszy wynik dała cyklizacja z użyciem jodku miedzi(I), którą przeprowadzono z pochodną

Z-1-jodobut-1-enylową **208** zawierającą grupę metoksyłową jako podstawnik przy atomie C(3) łańcucha but-1-enylowego. Dała ona oczekiwany alkaloid alkenoidowy **213** z wydajnością 52% bez udziału produktów polimerycznych. Jego charakterystyka spektralna była zgodna z opisem podanym w literaturze.

Tak więc, także i ten fragment pracy można uznać za pożyteczny wkład w realizację założonego projektu badawczego dotyczącego rozwoju metod syntezy alkaloidów *Erythrina* oraz ich prekursorów.

Część eksperymentalna recenzowanej rozprawy została przygotowana starannie; opisy przeprowadzonych eksperymentów są kompletne a ustalenia struktury uzyskanych produktów w oparciu o badania spektroskopowe nie budzą zastrzeżeń. Pragnę jednak zauważyć, że analizy spaleniove w wielu przypadkach zostały zastąpione rejestracją wysokorozdzielczych widm MS co należy uznać za rozwiązanie zastępcze, nie dające pewności, że wydzielono związek posiada rzeczywiście wymaganą czystość analityczną. Każdy z otrzymanych związków został opatrzony nazwą systematyczną i obok nazwy umieszczono jego wzór strukturalny ze wskazaniem absolutnej konfiguracji określonych dla obecnych w nim centrów stereogenicznych.

Wykaz literatury cytowanej został sprządzony, na ogół, według obowiązujących standardów, lecz doktorant nie wykazał się systematycznością przy jego opracowywaniu. Przykładowo, tylko w niektórych przypadkach podaje zakresy stron, które obejmuje cytowana praca, natomiast na ogół podano tylko numer pierwszej strony. W niektórych przypadkach, jak przy pozycji lit. [85] podano numer 'woluminu' dla pracy cytowanej z *Eur. J. Org. Chem.*, które to czasopismo nie stosuje numeracji woluminów; chodzi więc raczej o numer zeszytu z rocznika 2006. Podobnie w przypadku pozycji lit. [56] oraz [112], gdzie podano numery woluminów dla *Synthesis*, które także nie stosuje takiej numeracji. W niektórych przypadkach, na zasadzie mało uzasadnionego wyjątku, np. dla pozycji lit. [86], podany jest pełny tytuł cytowanej pracy.

Tekst rozprawy został dobrze przygotowany z poszanowaniem reguł języka polskiego stosowanego w chemii. Schematy są przejrzyste, nie budzą zastrzeżeń i pozwalają dobrze zrozumieć diskutowane wyniki. Kilka, znalezionych w tekście błędów literowych i stylistycznych, np. str. 53 - powinno być 'piroloizochinolinę **180**'; str. 54 – powinno być 'po obróbce wodnej' (zamiast '.. po przerobie wodnym ... '); str. 55 - powinno być 'atak na pierścień aromatyczny' (zamiast 'atak pierścienia aromatycznego'), str. 64, powinno być **191** (zamiast **190**) nie wpływa na końcową, bardzo pozytywną ocenę rozprawy mgr inż. Mirosława Dygasa. Stanowi ona wartościowe osiągnięcie naukowe polegające na opracowaniu nowej, oryginalnej i konkurencyjnej wobec opisanych procedur, metody syntezy znanego alkaloidu izochinolinowego, mianowicie (+)-eryzotramidyny w postaci enancjomerycznie czystej, w oparciu o wykorzystanie jako kluczowego bloku budulcowego, powszechnie dostępnego kwasu (*L*)-jabłkowego. Wartość tego osiągnięcia została potwierdzona przez fakt opublikowania uzyskanych wyników w jednym z najbardziej prestiżowych czasopism fachowych w zakresie syntezy organicznej, jakim jest *Journal*

of Organic Chemistry. Ponadto, uzyskane wyniki były prezentowane przez kandydata w postaci 3 komunikatów na konferencjach krajowych.

Po zapoznaniu się z tekstem rozprawy przedłożonej przez Pana mgr inż. Mirosława Dygasa oraz biorąc pod uwagę fakty wymienione w tekście recenzji stwierdzam, że spełnia ona w całości wymagania określone w tekście obowiązującej Ustawy o Stopniu i Tytule Naukowym, w części dotyczącej trybu uzyskania stopnia doktora. Pragnę dodać, że w moim przekonaniu spełnia ona wszystkie wymagania formalne i zwyczajowe otwierające drogę do uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych.

Z pełnym przekonaniem wnoszę więc do Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie wniosek o podjęcie decyzji w sprawie dopuszczenia kandydata do dalszych etapów postępowania w jego przewodzie doktorskim.