

Recenzja pracy doktorskiej mgr Magdaleny Soluch

Zastosowanie pięcioczłonowych nitronów cukrowych w reakcji Kinugasy

Praca wykonana w Zespole II IChO PAN

Promotor: prof. dr hab. Marek Chmielewski

Kraków, 11 sierpnia 2015

Tematem recenzowanej rozprawy doktorskiej jest stereoselektywna synteza szkieletu karbapenamów na drodze reakcji Kinugasy z optycznie czystych nitronów cukrowych. Pomimo zawarcia w tytule pracy wyłącznie informacji na temat badania reakcji pięcioczłonowych nitronów w reakcji Kinugasy, to właśnie zakończona sukcesem droga syntezy tienamycyny, z kluczowym etapem konstrukcji karbapenamowego antybiotyku, jest ostatecznym dowodem na sukces Doktorantki i dowodzi praktycznych i naukowych walorów wykonanej pracy.

Wybór tematu badań uważam za trafny – synteza karbapenamów o zadanej strukturze jest i będzie w najbliższym czasie ważnym tematem badań prowadzonych w wielu ośrodkach naukowych i przemysłowych na świecie, a oceniane w niniejszej recenzji wnikliwe badania mgr Magdaleny Soluch dostarczyły ważnych informacji na temat stereochemii kluczowej reakcji Kinugasy i praktycznych wskazówek dla złożonej syntezy docelowej antybiotyków karbapenamowych. Badania Doktorantki tematycznie wywodzą się z zainteresowań badawczych Zespołu II IChO PAN, w którym synteza β -laktamów i antybiotyków β -laktamowych prowadzona jest od lat z sukcesami pod opieką Promotora niniejszej pracy prof. Marka Chmielewskiego.

W roku 2008 w Zespole II opracowano metodę syntezy karbapenamów na drodze reakcji Kinugasy (*Diastereoselective synthesis of carbapenams via Kinugasa reaction*: S. Stecko, A. Mames, B. Furman, M. Chmielewski *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7402-7404) i ten nurt badań zainspirował doktorantkę do zwrócenia uwagi na niewykorzystane dotychczas substraty: pięcioczłonowe cykliczne nitrony otrzymywane z furanozydów umożliwiające syntezy antybiotyków karbapenamowych. Tak zdefiniowane zadanie badawcze wymagało oczywiście skrupulatnego zbadania stereochemii mechanistycznie złożonej reakcji Kinugasy pomiędzy substratami jakimi były acetyleny i optycznie czyste nitrony posiadające trzy centra stereogeniczne. Mechanizm reakcji przyjęty przez Doktorantkę w rozprawie również został przedstawiony w macierzystym Zespole (*Direct, catalytic synthesis of carbapenams via cycloaddition/rearrangement cascade reaction: unexpected acetylenes' structure effect*. A.

Mames, S. Stecko, P. Mikołajczyk, M. Soluch, B. Furman, M. Chmielewski *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7580-7587).

Część literaturowa pracy dostarcza niezbędnych informacji na temat znaczenia i biosyntezy antybiotyków β -laktamowych, szybko jednak przechodzi w opis istotnych dla niniejszych badań karbapenamów. Dziesięciostronicowy przegląd metod syntezy antybiotyków karbapenamowych jest dobrą kompilacją najistotniejszych metod, które pojawiły się w literaturze od roku 1980. Po tym wstępie Autorka mogła już zapoznać nas z „Reakcją Kinugasy jako metodą syntezy antybiotyków β -laktamowych”. Ten bardzo dobrze napisany rozdział rozpoczyna dyskusja mechanizmu reakcji, a potem pojawiają się informacje na temat diastereoselektywnego i enancjoselektywnego wariantu reakcji Kinugasy. Doskonałym zakończeniem jest omówienie zastosowania reakcji w syntezie związków bioaktywnych. W tym miejscu pojawia się odniesienie do syntezy ezetymibu (na stronie 59 dwie nazwy azetymib i azetimib), w której Doktorantka brała udział (*A formal synthesis of ezetimibe via Kinugasa cycloaddition/rearrangement cascade*: S. Stecko, M. Michalak, M. Stodulski, A. Mames, M. Soluch, I. Panfil, B. Furman, M. Chmielewski *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6931-6936).

Na tym tle Doktorantka przedstawia własne badania, które rozpoczyna dyskusja syntezy substratów którymi były *O*-blokowane pięcioczłonowe nitrony **98**, **98ent**, **146** i **147** otrzymywane z dostępnych furanoz. Mamy więc związki o konfiguracji D- i L-*arabino*, L-*ksylo* (a nie L-*xylo* jak na stronie 12), i L-*treo*. Z recenzenckiego obowiązku zwracam uwagę, że deskryptory określające konfigurację związków powinny być pisane kursywą. Optymalizację katalizowanej solami miedzi (I) reakcji czterech chiralnych nitronów rozpoczęła Doktorantka od reakcji z achiralnym acetylenem **158**. W każdym przypadku powstawał w przewodzie (nitrony **146**, **147**), lub jako jedyny produkt (enancjomeryczne nitrony **98**) oczekiwany izomer *cis*, a stereoselektywność procesu zależy od konfiguracji podstawników w nitronie. W szczególności kluczowa była wzajemna relacja podstawników przy C-3 i C-5. Podobna tendencja utrzymywała się dla innych badanych acetylenów. Bardzo ciekawe są badania reakcji chiralnych acetylenów **91** i **91ent**. Znowu, w przypadku reakcji nitronów zawierających podstawniki w pozycjach C-3 i C-5 a chiralnymi acetylenami obserwuje się wpływ nie tylko konfiguracji centrów stereogenicznych nitronów, ale tym razem też uwidacznia się obecność centrum stereogenicznego w acetylenach. Ta część pracy opisuje bardzo starannie proporcje otrzymanych diastereoizomerów i tłumaczy ich powstawanie. Nieprecyzyjnie brzmi zdanie umieszczone w podsumowaniu pracy na stronie 101: „w przypadku par niedopasowanych (*mismatched*) konfiguracja na węglu C-6 karbapenamów

zależy w pewnym stopniu również od konfiguracji centrum stereogenicznego w acetylenie”. Wynikające z mechanizmu reakcji powstawanie określonego stereoizomeru nie może zależeć w „pewnym stopniu” od konfiguracji czy konformacji substratu.

Uważam, że przedstawiona analiza stereoselektywności reakcji Kinugasy jest bardzo wartościowym wkładem do syntezy produktów naturalnych. Dalsza część opisu badań własnych dostarcza informacji o poszukiwaniu wydajnej drogi syntezy tienamycyny. Optymalnym substratem okazał się nitron o konfiguracji *L-treo* (**219**) otrzymywany z 2-deoksy-D-rybozy. Po wielu próbach Doktorantka ustaliła, że najlepsze wyniki uzyskuje się stosując nitron z wolną grupą hydroksymetylową i optycznie czysty acetylen otrzymywany z kwasu D-mlekowego (**135**). Warto w tym miejscu nieco więcej uwagi poświęcić dyskusji badanej epimeryzacji przy atomie C-6 w *cis* produkcie reakcji Kinugasy. Produkt o tej konfiguracji powstawał w przewadze (i w zgodzie z przedstawionym mechanizmem) w reakcji katalizowanej CuI/TEA acetyleny i nitronu (Schemat 90). Te warunki reakcji pozwalały na otrzymanie mieszaniny *cis/trans* (3:1) z wydajnością 45%. Zmiana zasady na tetrametyloguanidynę prowadził do mieszaniny *cis/trans* (1:3), co otwierało drogę do tienamycyny. Kontrowersyjne stwierdzenie: „Istotnym dla takiego przebiegu reakcji okazało się użycie tetrametylenoguanidyny, która preferowała protonowanie enolanu *cis* względem atomu węgla C-4 pierścienia pięciocłonowego” wymaga wyjaśnienia podobnie jak nieuwzględnienie TMG w badaniach epimeryzacji przy atomie C-6 w produkcie *cis* reakcji Kinugasy. Zmiana TEA na silniejszą zasadę TMG może przecież powodować deprotonowanie powstającego laktamu *cis*, i jego przemianę w trwalszy produkt *trans*, w wyniku protonowania anionu enolanowego, czyli przemiana *cis* w *trans* jest procesem następczym. Brakuje w tym miejscu pracy informacji na temat możliwego przekształcenia związku *cis* w *trans* w reakcji z TMG.

Przedstawiona praca doktorska została napisana ładnym i naukowo poprawnym językiem. Oczywiście, jak w każdym tego typu opracowaniu znaleźć można nieistotne błędy literowe, czy nieścisłości (w części eksperymentalnej zamienne stosowane kropki i przecinka jako separatora dziesiętnego, czy podawania opisu widm ¹³C NMR z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku), jednak wymienianie nieistotnych błędów jest niecelowe przy ocenie bardzo dobrej pracy. Jak już napisałem na wstępie, dobrze oceniam wybór tematu. Magister Soluch prawidłowo sformułowała interesujący cel i konsekwentnie zmierzała do realizacji złożonej syntezy docelowej. Przeprowadzenie syntezy antybiotyku i skrupulatny opis stereochemii reakcji Kinugasy są bardzo wartościowe o czym świadczy też publikacja w

renomowanym *Synthesis*, w której doktorantka jest pierwszą autorką. Zaprezentowany materiał badawczy jest obszerny i w zupełności spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim. Zarówno zdolności eksperymentatorskie Doktorantki, jak i umiejętność samodzielnego rozwiązywania problemów naukowych nie budzą moich wątpliwości.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca spełnia wymogi obowiązującej ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym.¹ Tym samym wnoszę o dopuszczenie magister Magdaleny Soluch do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



¹ 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).