

Warszawa, 02.12.2015r.

mgr Abdul Raheem Keeri
Zakład Chemii Organicznej
Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego

AUTOREFERAT ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

“Zinc complexes with multifunctional pyrrole-based ligands as catalysts in organic synthesis”

(“Kompleksy cynku z wielofunkcyjnymi ligandami na bazie pirołu jako katalizatory w syntezie organicznej”)

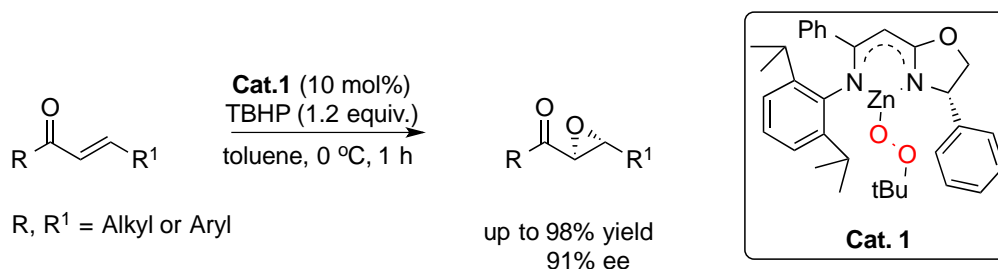
Promotorzy:

prof. dr hab. Janusz Jurczak (Uniwersytet Warszawski)
prof. dr hab. Janusz Lewiński (Politechnika Warszawska)

Katalityczna enancjoselektywna epoksydacja olefin zajmuje poczesne miejsce w historii chemii i zwykła być tradycyjnie definiowana jako nieodłączny element syntezy asymetrycznej. Wiele tzw. „name reactions”, takich jak reakcje Sharplessa, Jacobsena-Katsuki, Shi, czy Julia-Colona, stało się bardzo popularnymi w omawianej dziedzinie. Z drugiej strony, olefiny o obniżonej gęstości elektronowej, takie jak α,β -nienasycone ketony, stanowią ważną klasę substratów w enancjoselektywnej epoksydacji – a to z uwagi na syntetyczną przydatność tak tworzonych epoksydów. W ostatnich dwóch dekadach opracowano kilka metod syntezy chiralnych oksiranów poprzez zastosowanie chiralnych kompleksów metali lub organokatalizatorów. Spośród kompleksów metalicznych, katalizatory lantanowcowe Shibasakiego zyskały popularność z racji swojej wysokiej aktywności i enancjoselektywności w reakcji epoksydacji wielu typów enonów. Z punktu widzenia tzw. „zielonej chemii”, w centrum zainteresowania badaczy pozostają układy katalityczne zawierające nietoksyczne metale, takie jak np. cynk, po raz pierwszy zaproponowany do tej roli przez Endersa. Wszakże, pomimo niesłabnącego zainteresowania tym typem katalizatorów, mechanizm katalizy z zastosowaniem jonów cynku długo pozostawał nie w pełni wyjaśniony. Warto w tym miejscu nadmienić, że zespół z Politechniki Warszawskiej, w którym realizowałem część dysertacji, opracował dobrze zdefiniowane kompleksy alkilonadtlenków cynku z dwukleszczowymi ligandami, które wykazywały umiarkowaną enancjoselektywność w epoksydacji *E*-chalkonu.

Zaprezentowane w mojej pracy badania nakierowane były na zaprojektowanie nowej klasy N,N' -dwukleszczowych monoanionowych proligandów i ich cynkowych kompleksów. W tym celu przeprowadziłem systematyczne analizy handlowo dostępnych oraz łatwych w syntezie proligandów bisoksazolinowych. W konsekwencji zsyntezowałem dwukleszczowe C_1 - i C_2 -symetryczne pomocniki chiralne, które następnie, w procedurze „one-pot”, połączyłem z alkilnadtlenkami cynku. Strukturę dwóch kompleksów określiłem za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej. Uzyskane układy katalityczne zastosowałem następnie w reakcji asymetrycznej epoksydacji enonów, z użyciem *tert*-butylowodoronadtlenku jako terminalnego utleniacza.

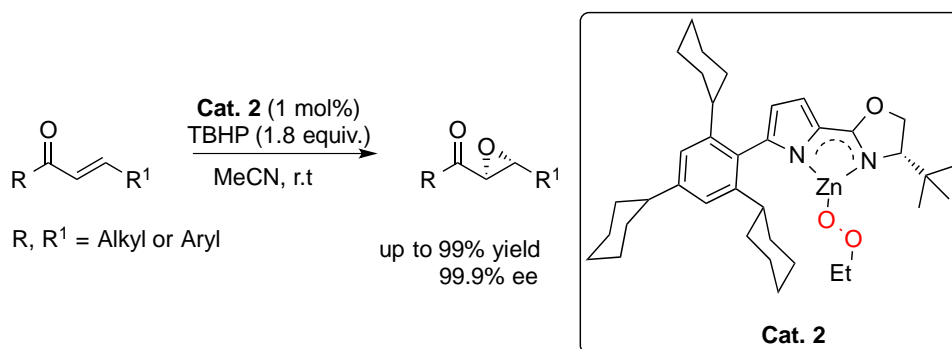
Już wstępne porównanie efektywności C_2 -symetrycznych bisoksazolinianów oraz C_1 -symetrycznych enaminooksazolinianów wykazało, że efekty steryczne podstawników znajdujących się w bezpośrednim sąsiedztwie centrum katalitycznego mają istotny wpływ na enancjoselektywność. Najbardziej aktywna pochodna enaminooksazolinowa pozwoliła na uzyskanie zarówno aromatycznych, jak i alifatycznych epoksydów ze znakomitymi wydajnościami i dobrą enancjoselektywnością. Wnioskiem z tych badań była obserwacja, że symetria C_2 nie jest niezbędna dla uzyskiwania wysokich nadmiarów enancjomerycznych w badanych reakcjach. Dlatego, w dalszych eksperymentach, zsyntezowałem serię analogicznych C_1 -symetrycznych enaminooksazolinowych proligandów oraz zbadałem wpływ wielkości podstawnika oraz czynników elektronowych na przebieg reakcji epoksydacji *E*-chalkonu. Najskuteczniejszy katalizator (**1**), użyty do reakcji z różnymi alifatycznymi i aromatycznymi enonami, pozwolił na uzyskanie produktów ze znakomitymi wydajnościami (do 98%) oraz enancjoselektywnościami (do 91%ee) (Schemat 1).



Schemat 1. Enancjoselektywna epoksydacja enonów katalizowana kompleksem *tert*-butyloperoksydacyjnym i ligandu enaminooksazolinowego.

Pomimo że zaproponowana procedura posiada pewne mankamenty (stosowanie *t*-Bu₂Zn i ograniczenie do sterycznie zatłoczonych enonów) pozwala ona wskazać kierunki dalszego rozwoju tej gałęzi chemii oraz sposobów projektowania skutecznych proligandów.

W toku dalszych prac, w celu uzyskania wyższej selektywności reakcji, opracowałem 14 nowych piroloksazolinowych proligandów. Efektywne ścieżki syntetyczne (o całkowitej wydajności 59-80%) oraz łatwa dostępność potrzebnych reagentów uczyniły opracowaną strategię bardzo atrakcyjną. Uważnie dobrane podstawniki wprowadzone do architektury liganda pozwoliły spełnić steryczne i elektronowe wymagania, określone w pierwszej części badań. Ponadto, zaobserwowałem istotny wpływ czynników konformacyjnych na wyniki reakcji. Analiza wpływu rozpuszczalnika wykazała, że katalizatory zawierające podstawnik cykloheksylowy (np. **2**) wykazują największą aktywność i enancjoselektywność, gdy reakcję prowadzi się w acetonitrylu. Ten najaktywniejszy katalizator umożliwił prowadzenie reakcji z substratami zarówno aromatycznymi, jak i alifatycznymi z wydajnościami do 99% i selektywnością do 99,9%ee (Schemat 2). Co istotne, związek **2** otrzymywany jest z handlowo dostępnego Et₂Zn, a do reakcji wystarczy użyć go w ilości 1 mol%. Dodatkowo, w opracowanych warunkach stosuje się stosunkowo nietoksyczny rozpuszczalnik, a opisane wyniki uzyskiwane są w temperaturze pokojowej.



Schemat 2. Enancjoselektywna epoksydacja enonów katalizowana kompleksem etyloperoksycynku i ligandu piroloksazolinowego.

Podsumowując, opisany projekt pozwolił na opracowanie bezprecedensowej, wysoce wydajnej i przyjaznej środowisku metodologii asymetrycznej epoksydacji enonów z użyciem dobrze zdefiniowanych kompleksów alkilonadtlenków cynku, mogącej znaleźć zastosowanie zarówno w środowisku akademickim, jak i w przemyśle. Stwierdzono ponadto istotne znaczenie czynników konformacyjnych, które mogą mieć duży wpływ na przebieg reakcji, i które powinny być uwzględniane przy projektowaniu kolejnych układów katalitycznych.