# Autoreferat rozprawy doktorskiej

**”Wykorzystanie organokatalitycznej reakcji Michaela do otrzymania nitrowych prekursorów aminokwasów z IV-rzędowym centrum stereogenicznym”**

*promotor rozprawy:* ***prof. dr hab. Janusz Jurczak***

*promotor pomocniczy:* ***dr Piotr Kwiatkowski***

**mgr Dawid Łyżwa**

Pracownia Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej

Nowe, egzogenne aminokwasy są cennymi obiektami zainteresowania współczesnej chemii leków, farmakologii oraz biotechnologii, co powoduje, że stały się poważnym wyzwaniem dla stereokontrolowanej syntezy organicznej. Szczególnie interesującymi wydają się być chiralne α- i γ aminokwasy, zawierające w swojej strukturze IV-rzędowe centrum stereogeniczne. Tym właśnie trudnym i ambitnym problemom poświęciłem swoją rozprawę doktorską, składającą się z dwóch niezależnych, acz pokrewnych części.

W pierwszej części badań zająłem się syntezą chiralnych α,α-dipodstawionych pochodnych α-aminokwasów. Wyszedłem z założenia, że związki te można otrzymać wykorzystując reakcję addycji nitroestrów do α,β-nienasyconych związków karbonylowych. Sądziłem, że założony cel będę mógł osiągnąć poprzez opracowanie organokatalitycznej reakcji Michaela z udziałem monopodstawionych α-nitrooctanów oraz akrylanów. Ze względu na niską reaktywność prostych akrylanów *(np. akrylan metylu czy tert-butylu)* w tego typu reakcji Michaela, konieczne wydawało się zastosowanie bardziej egzotycznych reagentów, jak na przykład akrylan 1,1,1,3,3,3-heksafluoroizopropylu. Jako katalizatory stosowałem głównie tiomocznikowe pochodne alkaloidów chinowca.

Podsumowując ten fragment badań warto stwierdzić, że udało mi się efektywnie przeprowadzić reakcję asymetrycznej addycji typu Michaela α‑nitroestrów do akrylanu heksafluoroizopropylu *(otrzymane wydajności były bardzo dobre - 86-97%)*. Wprawdzie nadmiary enancjomeryczne (48-80%) „*na pierwszy rzut oka*” wydają się niezbyt wysokie, ale należą do najwyższych znanych w literaturze dla tego typu trudnych przekształceń.

W drugiej części pracy postawiłem sobie za cel opracowanie wydajnej, organokatalitycznej addycji Michaela nitrometanu do α,β-nienasyconych związków karbonylowych. Warto jednak pamiętać, że tego typu reakcje addycji, w których generowane są IV-rzędowe centra stereogeniczne zalicza się do „*bardzo trudnych*”, a w literaturze znaleźć można niewiele skutecznych metod ich przeprowadzenia. Mając to na uwadze, zakładałem (*jak później się okazało słusznie)* konieczność użycia techniki wysokociśnieniowej. Celem pracy stało się, więc również zbadanie wpływu wysokiego ciśnienia na asymetryczną, organokatalityczną addycję nitrometanu do β trifluorometylowanych α,β-nienasyconych amidów.

Technika wysokociśnieniowa okazała się bardzo użytecznym narzędziem w przypadku omawianej reakcji. Pod ciśnieniem 1 atmosfery nie było możliwe otrzymanie pożądanego produktu, ze względu na zbyt duże zatłoczenie steryczne β,β-dipodstawionych-α,β-nienasyconych amidów. Zastosowanie zaledwie 4 kbar pozwalało otrzymać produkt z ponad 60% wydajnością. Najlepsze wyniki otrzymywałem prowadząc reakcję pod ciśnieniem 10 kbar – po 20 h otrzymywałem wydajności powyżej 95%.

Optymalizacja wysokociśnieniowej reakcji addycji nitrometanu do α,β-nienasyconych amidów zakończyła się pełnym sukcesem. Najlepszym organokatalizatorem dla badanej reakcji okazała się tiomocznikowa pochodna chininy, która umożliwiła ilościowe otrzymanie produktu modelowego, z praktycznie pełną enancjoselektywnością (99%ee). Katalizator okazał się uniwersalny i pozwolił na zsyntezowanie szerokiej gamy nitrowych prekursorów γ‑aminokwasów.

Autoocena realizacji drugiego projektu doktorskiego pozwala stwierdzić, że sukcesem zakończyły się podjęte przez mnie syntezy chiralnych β,β dipodstawionych γ aminokwasów będących trifluorometylowanymi pochodnymi związków aktywnych biologicznie i używanych jako leki *(fenibut, baklofen oraz pregabalina)*. Związki te mogą stanowić atrakcyjny materiał do badań biomedycznych oraz dla przemysłu farmaceutycznego.

Prowadzone przeze mnie badania były nowatorskie i konsekwencji obarczone dużym ryzykiem niepowodzenia. Dzięki systematyczne planowanym i wykonywanym badaniom, setkom reakcji oraz skrupulatnej analizie wyników, możliwe było otrzymanie pożądanych związków i zrealizowanie założonych celów.