

Autoreferat rozprawy doktorskiej pt.:

**„ENANCJOSELEKTYWNE ADDYCJE C-NUKLEOFILI DO ENONÓW
I IMIN Z UŻYCIEM ORGANOKATALIZATORÓW – POCHODNYCH
1,2-DIAMINOCYKLOHEKSANU”**

Promotor: prof. dr hab. Janusz Jurczak

Jednym z ważniejszych zagadnień współczesnej syntezy organicznej jest otrzymywanie optycznie czynnych związków, które mogą znaleźć zastosowanie jako przydatne, wartościowe bloki budulcowe. W ostatnich latach obserwuje się wysoce dynamiczny rozwój kierunku syntezy asymetrycznej – organokatalizy (kataliza niskocząsteczkowymi chiralnymi związkami organicznymi). Organokataliza posiada wiele zalet. W porównaniu do klasycznej katalizy z udziałem metali, coraz częściej odrzucanej przez przemysł farmaceutyczny, większość organokatalizatorów jest nietoksyczna, trwała w atmosferze tlenu i odporna na działanie powietrza i wody. Co równie ważne, operacje z ich udziałem są łatwe do przeprowadzenia. Oczywiście, warto także pamiętać o związanych z nią ograniczeniach, np. koniecznością stosowania większych ilości katalizatora ($\geq 10\%$ mol) czy często wydłużonym czasem trwania reakcji (nawet do dwóch dni).

Wyzwania badawcze związane z tą nową metodą syntezy polegają na projektowaniu, otrzymywaniu i testowaniu nowych organokatalizatorów w użytecznych reakcjach. Jednym z najciekawszych chiralnych bloków budulcowych, często stosowanym do otrzymywania potencjalnych organokatalizatorów, jest *trans*-1,2-diaminocykloheksan (DACH). Jego znaczna popularność w enancjoselektywnych reakcjach związana jest z szeregiem zalet, do których zaliczyć należy m.in. łatwą dostępność obu form enancjomerycznych, dużą podatność na modyfikacje syntetyczne oraz niski koszt wytwarzania.

Do najważniejszych typów przemian, katalizowanych w ten sposób, należą z pewnością reakcje tworzenia nowych wiązań węgiel – węgiel. W ostatniej dekadzie zbadano i zastosowano wiele układów katalitycznych pomocnych przy opracowywaniu wydajnych metod tworzenia wiązań węgiel – węgiel z jednoczesnym generowaniem nowych centrów stereogenicznych. Spośród tych przemian do najczęściej badanych, należą: enancjoselektywne reakcje Michaela, Streckera, Mannicha, Dielsa-Aldera i aldolowa. Ważne jest także ich wykorzystanie w reakcjach multikomponentowych. Moją uwagę zwróciły przede wszystkim dwie pierwsze z wyżej wymienionych przemian, tj. reakcje typu Michaela i Streckera.

Niniejsza rozprawa została zaplanowana w celu opracowania asymetrycznych organokatalitycznych reakcji addycji nukleofili węglowych do enonów oraz imin. Postanowiłem zbadać trzy rodzaje C-nukleofili – nitroalkany, estry kwasu malonowego oraz ekwiwalent cyjanowodoru w postaci cyjanohydryny acetonu. Wszystkie one umożliwiają powstanie produktów zawierających trzecio- lub czwartorzędowe centra stereogeniczne. W konsekwencji przyjętego planu, prace badawcze podzieliłem na dwa główne zadania: 1) badania asymetrycznych reakcji Michaela z udziałem enonów, 2) badania asymetrycznych reakcji addycji do imin, głównie w postaci trifluorometylowanych ketimin. Produkty tych reakcji, można łatwo przekształcać w 1,4-ketokwasy, 1,4-aminoalkohole lub pochodne piperolidyny – w przypadku reakcji Michaela, bądź w α,α -dipodstawione aminokwasy oraz 1,2-diaminy – w przypadku reakcji Streckera. Uzyskane produkty znajdują zastosowanie jako chiralne bloki budulcowe, a także można znaleźć wśród nich przykłady leków lub inhibitorów enzymów.

Pierwsza część moich badań skoncentrowana była na organokatalitycznych addycjach nukleofili węglowych do α,β -nienasyconych ketonów w obecności niewielkich ilości ($\leq 5\%$ mol) łatwo dostępnych, chiralnych amin pierwszorzędowych jako katalizatorów. Interesujące wyniki uzyskałem dla enancjoselektywnej addycji malonianów do enonów katalizowanych hybrydą tiomocznika oraz DACH-u. Produkt reakcji modelowej otrzymałem po 20h z bardzo dobrą wydajnością i świetną enancjoselektywnością (85% wyd., 94% ee) prowadząc addycję wobec zaledwie 2% mol katalizatora. Co ciekawe, dalsze prace nad tą przemianą zaowocowały otrzymaniem nowego typu katalizatorów, hemi-salanów, które okazały się być jeszcze bardziej aktywne (2% mol kat., 92% wyd., 92% ee). Opracowałem również warunki addycji nitrometanu do 3-metylocykloheksen-1-onu, umożliwiające otrzymanie produktu zawierającego czwartorzędowe centrum stereogeniczne z doskonałymi rezultatami (91% wyd., 98% ee). W tym przypadku, niestety, metody nie udało się z zadowalającymi wynikami rozszerzyć na inne enony i nitroalkany. Z mniej korzystnymi

efektami zakończyłem również prace nad reakcją z udziałem enonów i cyjanohydriny acetonu. Udało się wprawdzie pokonać problemy z regioselektywnością przemiany, jednak produkt reakcji modelowej, mimo że otrzymywany w niektórych przypadkach z wysoką wydajnością (do 80%), za każdym razem okazywał się mieszaniną racemiczną.

Drugą część badań poświęciłem enancjoselektywnym reakcjom addycji do ketimin. Moje zainteresowania skoncentrowały się na trifluorometylowanych ketiminach, ze względu na unikalne właściwości chemiczne, biologiczne i fizyczne związków posiadających ugrupowania zawierające atomy fluoru. W tym przypadku studia swoje rozpocząłem od opracowania warunków reakcji typu Streckera, czyli addycji cyjanowodoru do imin. Do tego celu z powodzeniem wykorzystałem ekwiwalent kwasu cyjanowodorowego w postaci cyjanohydriny acetonu, jako bezpiecznego i taniego źródła anionów cyjankowych. Według zebranych przeze mnie danych literaturowych, badania te są pierwszymi, w których zastosowanie prostego układu katalitycznego, zbudowanego na chiralnym „rusztowaniu” DACH-u, hybrydy tiomocznika i trzeciorzędowej aminy, umożliwiło uwolnienie anionu cyjankowego z cyjanohydriny i efektywny przebieg jego addycji do ketimin. W obecności katalizatora Takemoto produkt modelowy reakcji hydrocyjanowania otrzymałem ze znakomitymi wydajnością i enancjoselektywnością (91% wyd., 95% ee). Opracowane warunki reakcji typu Streckera rozszerzyłem z pełnym sukcesem również na inne aryłowe i alifatyczne trifluorometylowane ketiminy. Udowodniłem także, że otrzymane α -aminonitryle można następnie przekształcić w odpowiednie aminokwasy, stosując łagodne warunki reakcji i zachowując ich czystość enancjomeryczną.

Niestety, całkowicie zawiodła reakcja addycji cyjanków do cykloheksenonu oraz addycje nitroalkanów i malonianów do ketimin. Na tą chwilę zadanie to wciąż pozostaje nie rozwiązane.

Reasumując, w swej pracy doktorskiej z powodzeniem zbadałem możliwość addycji malonianów i nitroalkanów do enonów oraz anionu cyjankowego do trifluorometylowanych ketimin. Opracowałem nowe metody syntezy chiralnych bloków budulcowych z użyciem niewielkiej ilości organokatalizatorów oraz tanich i łatwo dostępnych reagentów, co czyni je w efekcie przyjaznymi dla środowiska.