

mgr Maciej Majdecki  
Pracownia Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej  
Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego

Warszawa, 29.11.2016r.

Autoreferat rozprawy doktorskiej

**„Otrzymywanie i wykorzystanie fosforamiditowych pochodnych  
D-furanozydów w enancjoselektywnej syntezie organicznej”**

*Promotor pracy: dr hab. Tomasz Bauer, prof. UW*

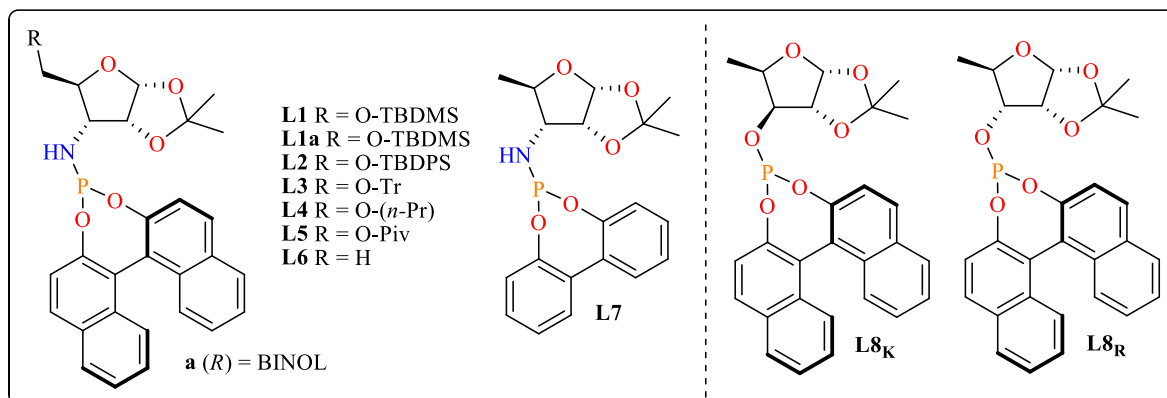
Niewątpliwie jednym z najważniejszych zadań współczesnej chemii organicznej jest synteza związków optycznie czynnych. Konieczność stosowania związków o ustalonej konfiguracji centrów stereogenicznych zwiększa wymagania jakie stawia nam wciąż rozwijająca się medycyna oraz biochemia. Skuteczną metodą pozwalającą sprostać tym wyzwaniom jest użycie w reakcjach enancjoselektywnych katalitycznych ilości chiralnych kompleksów metali przejściowych. Aktywność oraz selektywność reakcji może być w tym przypadku kontrolowana poprzez wybór odpowiedniej kombinacji metal przejściowy - chiralny ligand.

W ostatniej dekadzie silnie rozwijanym kierunkiem w syntezie nowych ligandów jest stosowanie naturalnych bloków budulcowych, które są czyste i czynne optycznie. Szczególnym zainteresowaniem cieszą się od dłuższego czasu cukry proste. W literaturze można znaleźć dziesiątki przykładów, które obrazują zdolności katalityczne pochodnych cukrowych w reakcjach asymetrycznych, aczkolwiek tylko nieznaczna część tych związków charakteryzuje się wysoką aktywnością oraz selektywnością podczas procesu katalitycznego. Wynikiem tego jest wprowadzanie coraz to nowych udoskonaleń w strukturze ligandu, które skutkują poprawą kluczowych parametrów reakcji enancjoselektywnej, takich jak: wydajność, enancjoselektywność oraz szybkość reakcji.

Celem prowadzonych przeze mnie badań była synteza nowych pochodnych cukrowych, o potencjalnie wysokiej efektywności katalitycznej, i zastosowanie tych związków jako ligandów w wybranych reakcjach enancjoselektywnych.

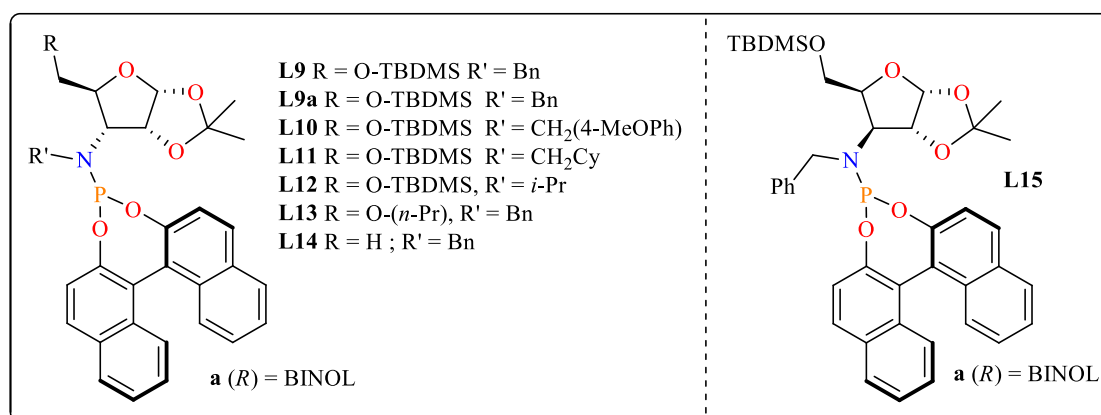
Związkiem wyjściowym, jaki wykorzystałem do syntezy ligandów, była tania i handlowo dostępna D-ksyloza, którą poddałem następnie licznym transformacjom,

prowadzącym do odpowiednich pochodnych amidofosforynowych oraz fosforynowych. Pierwszy etap moich badań obejmował zaplanowanie, a następnie optymalizację syntezy II-rzędowych pochodnych amidofosforynowych **L1-L7** oraz fosforynowych **L8R** i **L8K** odpowiednich pentoz (*Rysunek 1*). Synteza tych związków odbywała się na drodze kilku nieskomplikowanych oraz wydajnych etapów.



*Rysunek 1*

Kolejnym etapem była synteza ligandów III-rzędowych **L9-L14** oraz ligandu **L15** o przeciwnej konfiguracji na atomie węgla C3 (*Rysunek 2*).



*Rysunek 2*

Drugą i zasadniczą część mojej dysertacji stanowią badania poświęcone reakcjom asymetrycznym z udziałem zsyntezowanych przeze mnie ligandów. Możliwości enancjoróżnicujące katalizatorów zawierających **L1-L15** zbadałem w dwóch bardzo istotnych reakcjach stereokontrolowanej syntezy organicznej: katalizowanej miedzią reakcji enancjoselektywnej addycji sprzężonej oraz reakcji asymetrycznego podstawienia allilowego katalizowanego kompleksami palladu. Prowadzone badania nad indukcją asymetryczną miały na celu ustalenie wpływu zmian w strukturze stosowanych przeze mnie ligandów na efektywność i selektywność poszczególnych procesów asymetrycznych.

Pierwszą reakcją asymetryczną, dzięki której określiłem zdolności katalityczne otrzymanych ligandów była katalizowana miedzią reakcja addycji sprzężonej dietylocynku do  $\alpha,\beta$ -nienasyconych ketonów. Przeprowadzone reakcje testowe z udziałem kilku enonów dowiodły znacznej efektywności katalitycznej stosowanych ligandów wobec substratów sterycznie zatłoczonych (*trans*-chalkonu oraz benzylidenoacetonu), a uzyskane produkty charakteryzowały się wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (79-85% ee), przy bardzo dobrej wydajności chemicznej badanych reakcji.

Rezultaty, jakie otrzymałem w reakcji podstawienia allilowego, były jeszcze lepsze, gdyż asymetryczne alkiłowanie oraz aminowanie octanu 1,3-difenyloprop-2-en-1-ylu z udziałem **L5** oraz **L6** zachodziło praktycznie z pełną kontrolą stereochemiczną. Stosując ligand **L5** przy zoptymalizowanych warunkach otrzymałem (*S*)-2-(1,3-difenyloprop-2-en-1-yl)malonian dimetylu z wydajnością 94% oraz nadmiarem enancjomerycznym równym 98%. Korzystając z dwóch najbardziej obiecujących ligandów otrzymałem również kilka allilowych amin, dla których najwyższy nadmiar enancjomeryczny przekraczał 99%. Tym niemniej, tak dobre wyniki można uzyskać jedynie dla substratów zatłoczonych sterycznie, co potwierdzone zostało zarówno w reakcjach asymetrycznego podstawienia jak i addycji sprzężonej.

Wartość dodaną mojej pracy stanowią dwie wieloetapowe syntezy Boc- $\gamma$ - oraz Boc- $\beta$ -aminokwasów o potencjalnym znaczeniu biologicznym. Kluczowym etapem tych wieloetapowych syntez, w których materiałem wyjściowym był tani i handlowo dostępny *trans*-chalkon, była wysoce enancjoselektywna (98% ee) reakcja asymetrycznego alkiłowania allilowego wobec ligandu **L6**.

Uzyskane wyniki badań zawarte w rozprawie zostały opublikowane w trzech czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym (*ChemCatChem*, *Tetrahedron* oraz *Current Organic Chemistry*).