

mgr Joanna Hejmanowska
Politechnika Łódzka
Wydział Chemiczny
Instytut Chemii Organicznej
Promotor: dr hab. inż. Łukasz Albrecht, prof. PŁ

„Nowe asymetryczne metody syntezy biologicznie ważnych związków heterocyklicznych”

Projektowanie nowych ścieżek reakcyjnych, w celu otrzymywania pożądaných motywów strukturalnych, stanowi ważne zadanie we współczesnej chemii organicznej. Szczególnym wyzwaniem jest opracowanie enancjoselektywnych metod syntezy, w których wykorzystuje się chiralne katalizatory, a uzyskane produkty są optycznie czynne. Użytecznym narzędziem w stereokontrolowanej syntezie organicznej jest asymetryczna organokataliza, która stanowi dogodną metodę wprowadzenia chiralności do cząsteczek docelowych. Wśród dostępnych sposobów katalitycznej aktywacji wyjściowych reagentów duże znaczenie zyskują strategie aminokatalityczne, którym została poświęcona znaczna część niniejszej rozprawy doktorskiej. Zostały w niej przedstawione nowe asymetryczne metody syntezy związków heterocyklicznych o znanej lub potencjalnej aktywności biologicznej.

Pierwszym etapem badań było opracowanie enancjoselektywnej metody syntezy pochodnych benzo[1,5]oksazocyny. Zaplanowane podejście syntetyczne wykorzystywało kaskadę reakcyjną typu „one-pot”, co pozwoliło na szybką i stereoselektywną syntezę oczekiwanych produktów. Zaprojektowana strategia syntetyczna została zrealizowana w oparciu o aktywację dienaminową i obejmowała reakcję kondensacji pomiędzy pochodną aldehydu salicylowego a aniliną, następczą [4+2]-cykloaddycję hetero-Dielsa-Aldera utworzonej iminy z dienaminą, eliminację katalizatora, a w ostatnim etapie wewnątrzcząsteczkową addycję oksa-Michaela.

Kolejna część pracy dotyczyła zastosowania pochodnych 4-podstawionych-oksazol-5(4*H*)-onów, które stanowią ważne prekursory α,α -dipodstawionych- α -aminokwasów. Opracowano warunki addycji Michaela odpowiednich 4-podstawionych-oksazol-5(4*H*)-onów do metylenobisfosfonianu tetraetylu. W celu uzyskania produktów optycznie czynnych wykorzystano pochodne alkaloidów kory chinowej jako chiralne katalizatory. Otwarcie pierścienia oksazol-5(4*H*)-onu umożliwiło otrzymanie pochodnych α,α -dipodstawionych- α -aminokwasów zawierających fragment geminalnego bisfosfonianu.

Stosując strategie aminokatalityczne podjęto się zadania syntezy spirocyklicznych furan-2(3*H*)-onów w oparciu o aktywację trienaminową. Główną rolę odegrał tutaj związek pośredni o charakterze trienaminy, który powstał *in situ* z odpowiedniego $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -dienienasyconego aldehydu oraz aminokatalizatora. Reakcja pomiędzy trienaminą, a 3-alkilidenofuran-2(3*H*)-onem doprowadziła do otrzymania docelowych produktów.

W pracy przedstawiono również syntezę spirocyklicznych pochodnych tetrahydrotiofenu zawierających pierścień furan-2(3*H*)-onu lub oksazol-5(4*H*)-onu. Zaplanowana ścieżka syntetyczna wykorzystuje reakcję kaskadową, która obejmuje addycję tia-Michaela aldehydu merkaptooctowego (generowanego *in situ* z 1,4-ditiano-2,5-diolu) do alkilidenowych pochodnych furan-2(3*H*)-onu lub oksazol-5(4*H*)-onu oraz następczą wewnątrzcząsteczkową reakcję aldolową. Syntezy przebiegały z udziałem chiralnych zasad Brønsteda, w wyniku czego otrzymano oczekiwane produkty. Najlepsze wyniki uzyskano dla dimerycznej pochodnej dihydrochininy.

Podjmując dalsze badania nad rozwojem asymetrycznych strategii syntezy związków biologicznie ważnych opracowano metodę syntezy pochodnych 3,4-dihydrokumaryny. Postawiony cel został zrealizowany w oparciu o reakcję kaskadową, która zapoczątkowana była stereokontrolowaną addycją Michaela 4-podstawionych-oksazol-5(4*H*)-onów do 2-hydroksychalkonów. Stereochemiczny przebieg reakcji był kontrolowany przez katalizator bifunkcyjny, wywodzący się z alkaloidów kory chinowej oraz zawierający w swej strukturze ugrupowanie amidu kwasu kwadratowego.

Ostatni fragment badań został poświęcony opracowaniu enancjoselektywnych metod otrzymywania pochodnych dihydro-2*H*-tiopiranów. W oparciu o aktywację dienaminową zaplanowano strategię syntezy pochodnych 3,4-dihydro-2*H*-tiopiranów. Kluczową rolę odegrała tutaj odpowiednia dienamina, która powstała na drodze kondensacji α,β -nienasyconego aldehydu z aminokatalizatorem, następczej deprotonacji pozycji γ i izomeryzacji. Ulegała ona reakcji hetero-Dielsa-Aldera o odwróconym układzie elektronowym reagentów (*inverse-electron-demand hetero-Diels-Alder reaction* (IEDHDA)) z tiochalkonami będącymi hetero-dienami. W ten sposób otrzymano cały szereg produktów z wysoką regio-, diastereo- i enancjoselektywnością. Z powodzeniem udało się przeprowadzić również syntezę pochodnych 3,6-dihydro-2*H*-tiopiranów z wykorzystaniem aktywacji trienaminowej. Utworzona katalitycznie trienamina (powstała w reakcji 2,4-dienalu z aminokatalizatorem) ulegała reakcji hetero-Dielsa-Aldera z tioketonami, które po raz pierwszy zostały zastosowane jako hetero-dienofile w syntezie asymetrycznej.

Joanna Hejmanowska
20.12.2017r.