Regioselektywna organokatalityczna reakcja aldolowa hydroksyacetonu z aldehydami alifatycznymi jako metoda syntezy liniowych 1,4-dioli

mgr inż. Tomasz Jan Podlewski

promotor: prof. dr hab. Jacek Młynarski

Enzymatyczna reakcja aldolowa zachodząca w przyrodzie zainspirowała rozwój syntetycznych katalizatorów zawierających jony metali jak i organokatalizatorów, naśladujących mechanizm działania aldolaz. W wyniku licznych odkryć bezpośrednia asymetryczna reakcja aldolowa stała się ważnym narzędziem syntezy organicznej, szczególnie związków polihydroksylowych. Mimo postępów w organokatalizie kontrola stereo- i regioselektywności reakcji aldolowej hydroksyacetonu pozostaje wyzwaniem, zwłaszcza ze względu na dominujące powstawanie produktów rozgałęzionych i ograniczone poznanie metod prowadzących do produktów liniowych.

W niniejszej dysertacji opisałem próbę opracowania skutecznego układu organokatalitycznego umożliwiającego regio- i stereoselektywną bezpośrednią reakcję aldolową hydroksyacetonu z aldehydami alifatycznymi, prowadzącą do otrzymywania liniowych produktów aldolowych. Szczególną uwagę poświęciłem projektowaniu i syntezie nowych katalizatorów opartych na szkielecie proliny, których struktura mogłaby umożliwić kontrolę przebiegu reakcji oraz ograniczyć powstawanie niepożądanych produktów rozgałęzionych.

W ramach badań przeprowadziłem syntezę szeregu katalizatorów o zróżnicowanej strukturze, a następnie oceniłem ich aktywność w modelowej reakcji hydroksyacetonu z 4-nitrobenzaldehydem. Uzyskane wyniki pozwoliły mi określić wpływ budowy katalizatora, konfiguracji centrów stereogenicznych oraz warunków reakcji na jej przebieg i selektywność. Na podstawie tych obserwacji wybrałem układy wykazujące pożądane właściwości katalityczne

i zastosowałem je w reakcjach z optycznie czystymi aldehydami alifatycznymi, w tym pochodnymi cukrów. Szczególnie istotne okazały się badania z wykorzystaniem (*R*)-gliceraldehydu, w których zastosowanie odpowiedniego układu katalizatycznego pozwoliło otrzymać liniowy produkt aldolowy, również w skali gramowej przy zachowaniu doskonałej diastereoselektywności.

Istotnym elementem pracy była również weryfikacja użyteczności opracowanego podejścia w syntezie związku naturalnego. W tym celu podjąłem próbę otrzymania kwasu 3-deoksy-D-*erytro*-heks-2-ulozonowego (KDG). Przeprowadzone badania pozwoliły mi ocenić zarówno możliwości, jak i ograniczenia zastosowanej strategii syntetycznej. Przeprowadzone badania stanowią cenne rozwinięcie i uzupełnienie organokatalitycznego wariantu reakcji aldolowej, poszerzając możliwości jego zastosowania w syntezie liniowych produktów aldolowych z wykorzystaniem chiralnych aldehydów alifatycznych.