

Katalizowana metalami przejściowymi synteza oraz funkcjonalizacja ketonitronów

mgr inż. Jakub Brzeškiewicz

Promotor: dr hab. Rafał Loska

Chemia nitronów odgrywa istotną rolę w współczesnej syntezie organicznej. Związki te cechuje bogata reaktywność, która znajduje zastosowanie w wielu syntezach związków naturalnych oraz alkaloidów. Nitrony możemy ponadto rozróżnić na aldonitrony oraz ketonitrony, będące odpowiednio pochodnymi aldehydów oraz ketonów. Aldonitrony należą do szeroko dostępnej grupy związków, a ich synteza nie stanowi zwykle istotnego problemu. W przypadku ketonitronów istnieją tylko nieliczne metody ich syntezy, bardzo często ograniczone do specyficznych struktur. Co więcej, ketonitrony mogą stanowić wartościowy prekursor w syntezie wysoko sfunkcjonalizowanych związków zawierających czteropodstawiony atom węgla oraz atom azotu. W niniejszej rozprawie opisałem rezultaty trzech powiązanych ze sobą projektów badawczych, dotyczących zarówno syntezy ketonitronów z wykorzystaniem katalizy opartej na kompleksach palladu, jak również dalszej ich funkcjonalizacji prowadzącej do spirocyklicznych izoksazolidyn, katalizowanej kompleksem Co(III).

W pierwszym projekcie swoją uwagę skupiłem na wewnątrzcząsteczkowej C–H aktywacji aldonitronów prowadzącej do naprężonych analogów benzocyklobutenonów – benzocyklobutenitronów. Wykorzystując katalizator oparty na kompleksie palladu oraz aldonitrony posiadające podstawnik bromoarylowy przy C-końcu nitronu, w łagodnych warunkach otrzymałem ketonitrony, które poddałem dalszym funkcjonalizacjom, takim jak reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji czy addycja nukleofilowa. Ponadto, przedstawiłem efektywną syntezę spirocyklicznej fluoropochodnej β -laktamu – motywu często występującego w związkach farmaceutycznych.

W kolejnej części pracy badawczej skupiłem się na analogicznej koncepcji syntezy cyklicznych ketonitronów, jednak w tym przypadku produktem końcowym były *N*-tlenki izoindoli. Opracowana metodologia charakteryzowała się szerokim zakresem stosowalności oraz wysokimi wydajnościami, również w przypadku zatłoczonych sterycznie substratów. Przeprowadziłem także dalsze transformacje *N*-tlenków izoindoli, takie jak katalizowana Rh(III) tandemowa reakcja C–H aktywacji/1,3-dipolarnej addycji czy redukcja *N*-tlenku izoindolu połączoną z następczą oksydatywną cyklizacją, prowadzącą do soli izochinolinowej wykazującej właściwości fluorescencyjne.

W ostatnim projekcie wykorzystałem wcześniej otrzymane *N*-tlenki izoindoli w syntezie spirocyklicznych izoksazolidyn z udziałem katalizatora $Cp^*Co(CO)I_2$. Kompleks kobaltu(III) charakteryzuje się niższą toksycznością oraz jest szerzej dostępny niż często stosowany w katalizie kompleksy rodu(III). W mojej koncepcji, *N*-tlenki izoindoli w pierwszym etapie ulegały procesowi C–H aktywacji, a następnie reakcji z węglanami allenylometylowymi. Kluczową rolę w tej koncepcji odegrał atom tlenu nitronu działający jako grupa kierująca. W kolejnym etapie reakcji tandemowej, utworzone dieny ulegały reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji prowadząc do spirocyklicznej izoksazolidyny. Ponadto, opracowana metodologia charakteryzuje się wysoką diastereoselektywnością - w toku badań obserwowałem wyłącznie jeden z diastereoizomerów. Izoksazolidynę z powodzeniem przekształciłem w pochodną aminoalkoholu, którą następnie poddałem reakcji cyklizacji do fluoropochodnej tetrahydrofuranu. Wykonałem także badania mechanistyczne mające na celu potwierdzenie kierującej roli atomu tlenu nitronu oraz określenie kinetycznego efektu izotopowego.