

Kontrola sekwencyjnych reakcji cyklizacji-sprzęgania acetylenowych związków β -dikarbonylowych

mgr Bartosz Bisek

Promotor: dr hab. Wojciech Chaładaj

Streszczenie

W ramach niniejszej rozprawy opisałem wyniki trzech prowadzonych przeze mnie projektów badawczych skupionych na tandemowych reakcjach cyklizacji/sprzęgania acetylenowych związków β -dikarbonylowych z (pseudo)halogenkami aryłowymi w warunkach katalizy kompleksami palladu. W pierwszym projekcie skupiłem się na syntezie 2,3,5-podstawionych furanów oraz 2-benzylideno-dihydrofuranów jako produktów oksocyklizacji/sprzęgania typu *5-egzo-dig* wewnętrznych związków α -propargilo β -dikarbonylowych. 2-Benzylideno-dihydrofurany stanowią bezpośrednie prekursorzy otrzymywanych furanów, które byłem w stanie izolować dzięki zastosowaniu łagodnych warunków prowadzenia przemiany chemicznej. Jest to szczególnie istotne, ponieważ nie są znane w literaturze metody syntezy tychże związków w ramach tandemowego cyklu katalitycznego obejmującego oksydacyjną addycję, cyklizację i reduktywną eliminację. Obie metody charakteryzowały się szerokim zakresem stosowalności i doskonałą tolerancją grup funkcyjnych, w tym względem szerokiej gamy zarówno bogatych jak i ubogich w elektrony bromków arylowych i hetero arylowych. Prace badawcze nad opisywanym projektem wieńczą badania mechanistyczne obejmujące reakcje kontrolne, kinetykę a także wyniki obliczeń DFT. W toku prowadzonych badań zauważyłem, iż 2-benzylideno-dihydrofurany charakteryzują się wysoką reaktywnością, którą postanowiłem wykorzystać w dalszych funkcjonalizacjach. Drugi z opisywanych projektów obejmował opracowanie bezprecedensowej funkcjonalizacji one-pot powstających *in situ* 2-benzylideno-dihydrofuranów z wytworzeniem 2-alkenilo-furanów. Kluczowy etap transformacji stanowiła oksydacyjna dehydrogenacja z DDQ w roli utleniacza. Opracowana metoda została przetestowana zarówno pod kątem używanych związków β -dikarbonylowych jak i bromków arylowych dając oczekiwane produkty z wysoką wydajnością. Istotną część publikacji stanowią szeroko zakrojone badania mechanistyczne dowodzące o przebiegu oksydatywnej aromatyzacji poprzez inicjujące przeniesienie anionu wodorkowego z pierścienia 2-benzylideno-dihydrofuranu i następcze deprotonowanie. Alternatywne ścieżki przebiegu reakcji, w tym rodnikową i addycji-eliminacji, wykluczyłem na drodze badań mechanistycznych i analizy obliczeń DFT. W czasie pracy nad niniejszym projektem przyjrzałem się także innym metodom oksydatywnej funkcjonalizacji 2-benzylideno-dihydrofuranów w ramach transformacji typu one-pot. Trzeci projekt obejmował zaproponowanie metody wymuszenia tandemowej karbocyklizacji *5-endo-dig* terminalnych związków α -homopropargilo β -dikarbonylowych. Dostępne w literaturze wyniki traktują wyłącznie o tandemowej transformacji *6-egzo-dig* oksocyklizacji/sprzęgania wyżej wymienionych związków. Kluczowym dla przebiegu reakcji okazało się zastosowanie wodorotlenku litu jako zasady, prawdopodobnie pozwalającą na wytworzenia enolanu w którym kation litowy chelatuje układ dikarbonylowy, blokując tym samym ścieżkę oksocyklizacji. Opracowana metoda została przetestowana pod kątem używanych związków β -dikarbonylowych jak i bromków arylowych. Zaproponowałem również komplementarną procedurę reakcji z użyciem triflanów arylowych oraz winylowych. Metoda ta pozwoliła uzyskać nietrywialne, biologicznie istotne pochodne. Kwestie mechanistyczne min. selektywność cyklizacji zostały podniesione w ramach obliczeń DFT.