

# Reduktywna Funkcjonalizacja Grupy Karbonylowej w Amidach Fluoroalkilowych

mgr inż. Paweł Czerwiński

promotor: prof. dr hab. Bartłomiej Furman

Niniejsza dysertacja poświęcona jest opracowaniu metody redukcji amidów fluoroalkilowych do odpowiednich imin i ich dalszemu wykorzystaniu w reakcji funkcjonalizacji czynnikami nukleofilowymi. Tego typu reduktywna funkcjonalizacja amidów nie została jak dotąd użyta do syntezy fluorowanych cząsteczek. Te z kolei są często trudne lub niemożliwe do otrzymania ze względu na ograniczoną dostępność wysoce reaktywnych fluoroalkilowych aldehydów bądź ich nośników. Do rozwiązania tego problemu użyłem wodorku chlorocyrckonocenu,  $Cp_2Zr(H)Cl$  (odczynnik Schwartza), który jako jedyny spośród metod częściowej redukcji amidów pozwolił na chemoselektywne przeprowadzenie reakcji redukcji amidu do iminy i następczej addycji prowadzącej do otrzymania sfunkcjonalizowanej aminy. Sekwencja redukcji/addycji przebiega bez wydzielania związków przejściowych, czyniąc opracowany proces wysoce użytecznym.

Opracowaną metodologię wykorzystałem w syntezie szerokiej gamy fluorowanych amin, określając zakres stosowalności protokołu dla różnorodnych fluoroalkilowych drugorzędowych amidów posiadających w swojej strukturze istotne syntetycznie grupy funkcyjne, a także dla różnej klasy nukleofili. Aplikacyjność metody potwierdziłem przeprowadzeniem syntezy bioizosterów dwóch handlowo dostępnych leków.

Moje zainteresowania alternatywnymi metodami przeprowadzania reakcji skłoniły mnie do opracowania mechanochemicznego wariantu reakcji. Po szczegółowej optymalizacji proces, w którym odczynnik Schwartza generowany jest *in situ* ze stabilnych prekursorów, pozwolił na syntezę fluoroalkilowych amin praktycznie bez użycia rozpuszczalnika. Co więcej, opracowałem również minimalizującą użycie rozpuszczalników metodę oczyszczania produktów za pomocą kwasowej żywicy jonowymiennej. Dzięki temu cały proces stał się w ten sposób bardziej zrównoważony i ekologiczny.

Finalnym etapem pracy było wykorzystanie amidów jako nośników fragmentów fluoroalkilowych. W trakcie wcześniejszych badań jako produkt uboczny otrzymałem cząsteczkę będącą wynikiem formalnej addycji nukleofila do aldehydu trifluorooctowego. Dzięki optymalizacji reakcji w kierunku tego produktu, wykazałem iż trzeciorzędowe amidy mogą być nośnikiem aldehydów fluoroalkilowych. Opracowaną metodologię wykorzystałem do otrzymania szeregu symetrycznych jak i niesymetrycznych bis(heteroarylo)metanów, a użyteczność metody potwierdziłem syntezą multyfluorowanego bloku budulcowego porfiryn czy fluoroalkilowanego barwnika BODIPY.