Katalizowane palladem tandemowe cyklizacje 5-egzo-dig acetylenowych związków karbonylowych z następczym sprzęganiem z (pseudo)halogenkami (hetero)arylowymi

mgr inż. Aleksandra Błocka

Promotor: dr hab. Wojciech Chaładaj

W nowoczesnej chemii syntetycznej, kompleksy metali przejściowych, w szczególności palladu, umożliwiają wielokierunkową funkcjonalizację prostych struktur organicznych. Dodatkowym atutem takiej koncepcji syntetycznej jest możliwość realizacji tych przemian w warunkach one pot, co pozwala na uniknięcie często żmudnego etapu izolacji i oczyszczania związków pośrednich.

W niniejszej rozprawie opisałam wyniki trzech projektów badawczych, w których to zastosowałam fosfinowe kompleksy palladu jako efektywne układy katalityczne w reakcji karbocyklizacji/sprzęgania z halogenkami arylowymi. Wykorzystując łagodne warunki aktywacji prekatalizatorów palladacyklicznych typu Buchwalda trzeciej generacji, otrzymałam w pierwszej kolejności szereg produktów cyklicznych w cyklizacji *5-egzo-dig* dla aktywowanych, terminalnych acetylenowych pochodnych malonianów, diketonów, cyjanoestrów. Dodatkową zaletę stanowi fakt aplikacyjności tej metody również dla związków fosforoorganicznych oraz kompatybilność z chlorkami arylowymi.

Następnym krokiem była próba zastosowania analogicznej metodologii dla bardziej wymagających substratów, jakimi są alkiny wewnętrzne. W tym przypadku również udało się otrzymać szeroką grupę związków cyklicznych, a zakres stosowalności tego podejścia został prześledzony na przykładzie wielu różnorodnych bromków arylowych. Ponadto metoda ta okazała się być kompatybilna względem substratów alkinowych, oraz względem stopnia zatłoczenia zarówno przy centrum nukleofilowym, jak i po stronie wiązania potrójnego. Zdecydowana większość otrzymanych struktur cechowała się kompletną diastereoselektywnością wiązania podwójnego *E* (z wyjątkiem nielicznych przypadków cyklizacji z bromkami ubogimi w elektrony).

Ostatnim projektem realizowanym w ramach mojej pracy doktorskiej było opracowanie warunków dla reakcji cyklizacji/sprzęgania związków nieaktywowanych, co do tej pory nie było opisywane w literaturze. Udało mi się znaleźć optymalne warunki otrzymywania pięcioczłonowych związków karbacyklicznych z zastosowaniem triflanów arylowych jako partnerów sprzęgania. W celu zwiększenia nukleofilowości substratów monokarbonylowych, zastosowałam przekształcenie ketonów w odpowiednie enaminy, co umożliwiło efektywną cyklizację i następcze sprzęganie. Znacznym ułatwieniem okazała się być możliwość stosowania enamin bez konieczności ich destylacji, co dodatkowo podnosi użyteczność tej metodologii.

Końcowym etapem każdego projektu było przeprowadzenie eksperymentów kontrolnych, mających na celu zaproponowanie najbardziej prawdopodobnej ścieżki mechanistycznej. Dodatkowo wykonano obliczenia DFT, mające na celu dostarczenie dodatkowych informacji na temat mechanizmów opisywanych reakcji.