

Streszczenie pracy doktorskiej

Temat: Synteza chiralnych związków atropoizomerycznych na drodze asymetrycznego sprzęgania krzyżowego.

Niniejsza rozprawa porusza zagadnienie dotyczące opracowania syntezy chiralnych związków atropoizomerycznych, które stanowią podstawę wielu bioaktywnych cząsteczek (wankomycyna, michellamina B, korupensamina A, diazonamid A) czy też chiralnych ligandów (BINAP, BINOL itd.). Jedną z najpopularniejszych w ostatnich czasach reakcji otrzymywania zatłoczonych sterycznie związków biarylowych jest reakcja Suzuki-Miyaura. Wykorzystywana jest ona szeroko nie tylko w przemyśle farmaceutycznym ale również w przemyśle chemicznym (półprodukty), elektronicznym (np. do syntezy ciekłych kryształów), przemyśle precyzyjnym (np. przyrządy optyczne) i innych. Sprzęganie krzyżowe Suzuki polega na reakcji halogenków arylowych z kwasami aryloboronowymi w obecności katalizatora palladowego. To właśnie za rozwój katalizowanej palladem reakcji sprzęgania krzyżowego w 2010 roku wybitni chemicy Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi i Akira Suzuki otrzymali Nagrodę Nobla. Reakcję Suzuki przeprowadza się zwykle w drogich, toksycznych, niebezpiecznych oraz zanieczyszczających środowisko organicznych rozpuszczalnikach i jest katalizowana przez homogeny katalizator palladowy z fosfinowym ligandem. Sprzęganie to jednak może być niezawodną, wydajną, przyjazną dla środowiska reakcją tworzenia wiązania węgiel-węgiel w cząsteczce, dzięki możliwości przeprowadzania reakcji w środowisku wodnym, na powietrzu. Woda jest pożądanym rozpuszczalnikiem w reakcjach chemicznych z powodu niskich kosztów, bezpieczeństwa oraz troski o środowisko. Ten niedrogi, łatwo dostępny, niepalny, nietoksyczny rozpuszczalnik, ma zdecydowaną przewagę nad rozpuszczalnikami organicznymi. Izolacja produktów reakcji prowadzonych w wodzie jest także stosunkowo prosta, co znacznie obniża koszty procesu syntetycznego. Reakcje prowadzone w wodzie są przedmiotem zainteresowania zielonej chemii. Niemniej jednak przy zastosowaniu wody może występować pewna komplikacja związana ze słabą rozpuszczalnością substratów, którą jednak czasami można poprawić poprzez stosowanie odpowiednich surfaktantów umożliwiających homogenizację mieszaniny reakcyjnej.

W swoich badaniach skupiłam się na niezwykle trudnej syntezie tetrapodstawionych w pozycji *orto* związków biarylowych, ponieważ właśnie takie substancje są pożądane np. przez przemysł farmaceutyczny. Po przeprowadzeniu szczegółowych i szeroko zakrojonych oraz rozpoznawczych badań, opracowałam metodologię pozwalającą na realizację tych najtrudniejszych reakcji sprzęgania krzyżowego. Było to możliwe dzięki zastosowaniu nowoczesnych, wysokoskutecznych, atropoizomerycznych ligandów fosforowych o typie *C,P*-kompleksowania. Przeprowadziłam szereg reakcji w łagodnych warunkach temperaturowych w wodzie, na powietrzu, w otwartej kolbie, katalizowanych kompleksami palladu z nowymi, otrzymanymi w Zakładzie Chemii Organicznej UMCS ligandami

fosforowymi t. j. Sym-Phos i Bis-NapPhos, umożliwiającymi otrzymanie biblioteki racjonalnie zaplanowanych produktów biarylowych doskonałymi 60%-99% wydajnościami. Do analizy otrzymanych związków posłużyła mi dostępna w Zakładzie Chemii Organicznej UMCS, umożliwiająca zdobycie cennego doświadczenia, nowoczesna aparatura taka jak HPLC (wysokosprawna chromatografia cieczowa), LCMS (chromatografia cieczowa sprzężona ze spektrometrią masową), NMR (spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego), GCMS (chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrem mas), multireaktor oraz liczne techniki obliczeniowe. Wykorzystanie w badaniach własnych nowoczesnego reaktora mikrofalowego do przeprowadzenia reakcji Suzuki umożliwiło otrzymanie produktów biarylowych w bardzo krótkim czasie z dobrymi wydajnościami. Kolejnym etapem mojej pracy było przeprowadzenie reakcji asymetrycznych w których z achiralnych substratów mogłam otrzymać chiralne produkty biarylowe stosując jedynie katalityczne ilości chiralnych katalizatorów. Związki chiralne są integralnymi składowymi częściami leków, produktów naturalnych, znajdują zastosowanie w kosmetyce, farmakologii oraz w wytwarzaniu materiałów funkcjonalnych. Szczególną trudność w reakcjach asymetrycznych sprawia otrzymanie jednego z dwóch możliwych izomerów optycznych- enancjomerów (związków charakteryzujących się chiralnością), ponieważ tylko jeden z nich ma pożądane właściwości farmakologiczne i może być wykorzystywany w praktyce. Możliwość przeprowadzenia asymetrycznej reakcji Suzuki z zastosowaniem nowych chiralnych ligandów umożliwia otrzymanie związków biarylowych z dobrymi nadmiarami enancjomerycznymi sięgającymi 86% ee.

Dodatkowo w ramach projektu dla młodych naukowców przeprowadziłam syntezę nowych homologów BINOLu (1,1'-bi-2-naftol) zawierających niezabezpieczone grupy hydroksylowe oraz zawierających przedłużony łańcuch alkilowy przy jednej bądź dwóch grupach -OH. BINOL i jego pochodne są szeroko stosowane w przemyśle farmaceutycznym jako chiralne ligandy i pomocniki w różnych asymetrycznych reakcjach, szczególnie w połączeniu z metalami ziem rzadkich. BINOL jest również powszechnie wykorzystywany jako prekursor do syntezy innych bardzo znanych ligandów np. BINAPu, który używany jest w przemyśle farmaceutycznym do syntezy mentolu szeroko stosowanego w produktach spożywczych, kosmetycznych, farmaceutycznych i innych. To tłumaczy wzrastające zainteresowanie w otrzymywaniu nowych homologów i analogów BINOLu.

Katarzyna Lepion