

Ewelina Buczak

Streszczenie pracy doktorskiej

Temat: Synteza C-chiralnych pochodnych fosfin oraz difosfin na drodze desymetryzacji grup metylenowych.

Tematem niniejszej pracy było wykorzystanie reakcji desymetryzacji grup metylenowych w syntezie C-chiralnych pochodnych fosfin i difosfin. Związki fosforoorganiczne znajdują szerokie zastosowanie w medycynie, agrochemii, biochemii i chemii materiałowej. Stanowią one także bardzo ważną grupę związków w klasycznej syntezie organicznej oraz w katalizie asymetrycznej. Trzeciorzędowe fosfiny znalazły zastosowanie w reakcji Appela, Staudingera, Mitsunobu oraz w reakcji Wittiga. Z kolei w reakcjach katalizy asymetrycznej ogromną rolę odgrywają związki fosforu(III), a szczególnie fosfiny, które jako ligandy w kompleksach z metalami przejściowymi wykorzystywane są jako wysoce efektywne katalizatory. W tym kontekście ważną grupą związków są chiralne ligandy fosfinowe, a szczególnie difosfiny posiadające centrum asymetrii na atomie fosforu, jak na przykład MiniPHOS czy diPAMP oraz na atomie węgla, do których między innymi należą Chiraphos oraz Prophos. Z uwagi na rozwój nowoczesnej syntezy organicznej opartej na połączeniach metaloorganicznych oraz rosnące zapotrzebowanie na katalizatory do syntezy asymetrycznej konieczne jest opracowywanie nowych metod syntezy ligandów o specyficznych właściwościach. Stąd też opracowanie metodologii syntezy prekursorów C-chiralnych ligandów fosfinowych na drodze desymetryzacji prochiralnych substratów w obecności chiralnej zasady jaką jest (+)-sparteina jest tematem atrakcyjnym badawczo.

W swoich badaniach skupiłam się na opracowaniu metody syntezy C-chiralnych trzeciorzędowych fosfin i difosfin na drodze enancjoselektywnego deprotonowania grup metylenowych związanych bezpośrednio z atomem fosforu za pomocą kompleksu zasady litoorganicznej i (+)-sparteiny. W celu rozpoznania reaktywności monofosfin w warunkach reakcji deprotonowania-alkilowania przeprowadziłam szereg takich reakcji dla pochodnych etylodifenylfosfin. W większości przypadków uzyskałam pozytywne wyniki reakcji prostych elektrofilów z wygenerowanym racemicznym anionem. Jednak próby stereoselektywnego deprotonowania grupy α -CH₂ nie były zadowalające, co spowodowane było niskim różnicowaniem atomów wodoru przez chiralną zasadę.

Dalsze badania skoncentrowane były na sprawdzeniu reaktywności pochodnych etylodifenylofosfin w reakcji deprotonowania-alkilowania z użyciem rozbudowanych elektrofilów zawierających w swojej strukturze atom fosforu. Jednak te próby prowadziły do formowania się nieoczekiwanych fosforylowanych cykloalkanów, co dało początek opracowaniu nowej alternatywnej metody syntezy cyklicznych fosfin na drodze wewnątrzcząsteczkowej substytucji nukleofilowej pochodnych ω -haloalkilofosfin.

W kolejnym etapie swoich badań otrzymałam serię pochodnych difenylofosfin z różnymi, sterycznie rozbudowanymi podstawnikami, które powinny dużo lepiej różnicować obecne na węglu α enancjotopowe atomy wodoru. Powinno to mieć przełożenie na wzrost stereoselektywności reakcji deprotonowania. Związki te z powodzeniem wykorzystywałam w syntezie nowych racemicznych C-chiralnych pochodnych fosfin. Dodatkowo sprawdziłam wpływ podstawnika aryłowego innego aniżeli fenyl w warunkach α -deprotonowania. Reakcje te przebiegały równie efektywnie z utworzeniem α -podstawionych produktów. Niestety, opracowanie asymetrycznej wersji α -deprotonowania z zastosowaniem (+)-sparteiny dla większości tych związków nie przyniosło spodziewanych efektów. Uzyskane wyniki nie wskazały na jednoznaczny wpływ podstawnika alkilowego oraz aryłowego na atomie fosforu na selektywność deprotonowania.

W następnej części badań sprawdziłam reaktywność pochodnych bis(difenylofosforylo)alkanów posiadających różnej długości łącznik alkilowy pomiędzy atomami fosforu w warunkach reakcji deprotonowania-alkilowania. Otrzymane przeze mnie wyniki wskazały, iż pochodne difosfin zawierające nieparzystą liczbę atomów węgla w łączniku efektywnie ulegają reakcji z utworzeniem pożądanego α - lub α,α' -podstawionych produktów. Niestety metoda ta nie nadaje się do α -funkcjonalizacji pochodnych bis(difenylofosforylo)alkanów posiadających parzystą ilość atomów węgla w łączniku alkilowym. Mechanizm tego zjawiska wyjaśniłam w oparciu o badania teoretyczne DFT przeprowadzone we współpracy z Zakładem Metod Chromatograficznych UMCS.

Na koniec, dla porównania reaktywności pochodnych difosfin w reakcji α -deprotonowania przeprowadziłam reakcje z disiarczami difosfin posiadającymi inny podstawnik aryłowy niż fenyl oraz parzystą liczbę atomów węgla pomiędzy atomami fosforu. Uzyskane wyniki pozwoliły stwierdzić, że metoda deprotonowania-alkilowania może być wykorzystana do syntezy racemicznych C-chiralnych pochodnych difosfin posiadających parzystą liczbę atomów węgla w łączniku alkilowym, jednak zasadniczym kryterium reaktywności tych pochodnych w badanych warunkach jest rodzaj podstawnika aryłowego na atomach fosforu.