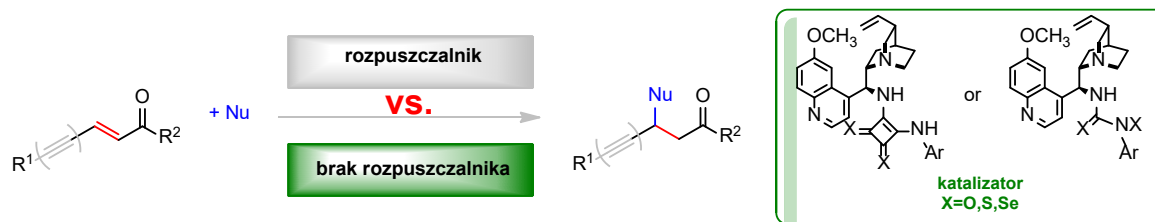


mgr inż. Żaneta Mała

## Nowe metody aktywacji w katalizie z udziałem wiązań wodorowych

Rozprawa doktorska pt. „Nowe metody aktywacji w katalizie z udziałem wiązań wodorowych” została zrealizowana w Katedrze Chemii Bioorganicznej na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej pod kierunkiem dr hab. inż. Rafała Kowalczyka, prof. PWr. Praca podejmuje problematykę reaktywności  $\alpha,\beta(\gamma,\delta)$ -nienasyconych związków karbonylowych (enynonów, dienonów, chalkonów i beznoiloakrylanów) z trzema typami nukleofili: nitroalkanami, 1,4-ditian-2,5-diolem oraz ditiomalonianami w reakcjach katalizowanych chiralnymi dwufunkcyjnymi donorami wiązań wodorowych. Ponadto, badania wykonano przy użyciu kilku różnych technik syntezy: bezrozpuszczalnikowego mielenia w planetarnym młynie kulowym, generującym energię mechaniczną i termiczną oraz poprzez aktywację termiczną z udziałem standardowej konwekcji i promieniowania mikrofalowego. Celem badań prezentowanych w niniejszej pracy było więc połączenie kilku narzędzi chemicznych w celu opracowania wysoce efektywnej metody syntezy wielofunkcyjnych bloków budulcowych dla cząsteczek o rozbudowanej strukturze.



Praca została podzielona na dwie główne części: literaturową i badawczą. Część literaturowa stanowi wprowadzenie do tematyki katalizy przez słabe oddziaływania międzycząsteczkowe, mało znanych siarkowych analogów estrów kwasu malonowego oraz krótki przegląd eksperymentów mechanochemicznych, ze szczególnym uwzględnieniem reakcji katalizowanych przez wiązania wodorowe. Część druga poświęcona jest badaniom własnym i została przedstawiona w formie trzech podrozdziałów.

Pierwszy z nich dotyczy badania reaktywności  $\alpha,\beta(\gamma,\delta)$ -sprzężonych związków karbonylowych z niewielkimi związkami nitrowymi i dostarcza informacji o preferowanych miejscach addycji nukleofilowej w strukturze związku zawierającej trzy potencjalne miejsca reaktywne. Warto podkreślić, że poprzez selektywną addycję Michaela nitroalkanów do wielonienasyconych związków karbonylowych wprowadzono dodatkową, niezwykle ważną syntetycznie, grupę funkcyjną, ale w cząsteczce wciąż pozostaje dostępne wiązanie potrójne (w

przypadku enynonów) lub podwójne (w przypadku dienonów), które daje możliwość do dalszych transformacji, w tym syntezy związków cyklicznych. Podrozdział ten przedstawia także wstępne wyniki badań wykonanych w planetarnym młynie kulowym oraz optymalizację metody mechanochemicznej do zastosowań katalitycznych. Ważnym elementem prowadzonych badań było wykorzystanie chiralnych organokatalizatorów o budowie modułowej do promowania transformacji chemicznych przez wiązania wodorowe. Zarówno klasyczna technika syntezy, jak i strategia bezrozpuszczalnikowa doprowadziły do otrzymania produktów z sposób wysoce wydajny i enancjoselektywny.

Drugi podrozdział prezentuje ścieżkę syntezy chiralnych pochodnych tetrahydrotiofenu zawierających trzy sąsiadujące centra stereogeniczne. Skuteczność tej przemiany chemicznej uzależniona była od temperatury prowadzonej reakcji oraz idealnego dopasowania reagentów z katalizatorem. Precyzyjny dobór chiralnego donora/akceptora wiązań wodorowych oraz warunków reakcji umożliwił dekompozycję stabilnego 1,4-ditian-2,5-diolu do reaktywnego aldehydu tiooctowego oraz kaskadę reakcji sulfa-Michaela i intramolekularnej reakcji aldolowej. Transformacja chemiczna promowana przez pochodną amidu kwasu kwadratowego prowadziła do wysoce sfunkcjonalizowanych produktów, stanowiących niezwykle wartościowe bloki budulcowe dla cząsteczek mogących wykazywać aktywność biologiczną. Docelowe związki heterocykliczne uzyskano z doskonałą wydajnością oraz enancjo- i diastereoselektywnością.

Trzeci obszar badań stanowiło poznanie reaktywności siarkowych analogów estrów kwasu malonowego jako potencjalnie bardziej reaktywnych donorów grupy acylowej. Oprócz jednego przykładu, klasyczne maloniany nie wykazały reaktywności w badanych warunkach. Zsyntezowano pięć ditiomalonianów, z których dwa są związkami zupełnie nowymi w literaturze naukowej. Ważnym etapem przeprowadzonych badań w tej części było opracowanie wysoce selektywnej metody syntezy adduktów Michaela przy wykorzystaniu szeregu zróżnicowanych strukturalnie substratów. Eksperymenty prowadzone klasyczną techniką w roztworze prowadziły do otrzymania trzech różnych produktów. Opracowana nowa ścieżka syntezy w warunkach bezrozpuszczalnikowych zapewniła otrzymanie jedynie docelowych adduktów w sposób wysoce wydajny i enancjoselektywny, bez dekompozycji żadnego z reagentów.

Interpretację wyników oparto o szereg technik analitycznych (HPLC, HRMS) i spektroskopowych (1D i 2D NMR). Wykonane pomiary krystalograficzne potwierdziły konfigurację absolutną otrzymanych produktów, a metody obliczeniowe wzbogaciły wiedzę o mechanizmie prowadzonych reakcji.

Badania realizowane były w ramach projektu Sonata Bis Narodowego Centrum Nauki pt. „Donory wiązań wodorowych w nieklasycznej katalizie asymetrycznej”, kierowanego przez dr hab. inż. Rafała Kowalczyka. Wszystkie wyniki przedstawione w niniejszej rozprawie doktorskiej zostały opisane w postaci czterech publikacji oraz w postaci tzw. pre-printu w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym, a także zaprezentowane na wielu krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych.