

# Synteza i zastosowanie chiralnych cyklicznych imin

Jakub Iwanejko

streszczenie

Chiralne iminy cykliczne od dziesięcioleci wykorzystywane są w roli bloków budulcowych w syntezie organicznej. Liczne farmaceutyki oraz analogi produktów naturalnych otrzymuje się wykorzystując reaktywność podwójnego wiązania węgiel-azot w kluczowym etapie syntez. W wielu przypadkach starannie zaprojektowane i przeprowadzone reakcje addycji pozwalają na otrzymanie chiralnych pochodnych w sposób stereoselektywny.

W kontekście dowiedzionej użyteczności i rosnącego zainteresowania tematyką cyklicznych imin oraz ich znaczeniem w syntezie organicznej, opracowałem nowe metody otrzymywania związków z tej grupy. W szczególności skoncentrowałem się na metodach wykorzystujących chiralne bisaminy oraz  $\alpha$ -aldo- i  $\alpha$ -ketoestry, prowadzących do wydajnego oraz ekonomicznego otrzymywania tytułowych połączeń. Zaprezentowałem również metodę syntezy opierającą się na nietypowym przebiegu reakcji Hornera-Wadswortha-Emmonsa. Szczegółowo zbadałem reaktywność różnych substratów karbonylowych w zaproponowanej procedurze. Udowodniłem, że metoda ta może być pośrednio wykorzystywana do otrzymywania pożądaných imin lub otrzymywania ich *in situ* podczas syntezy innej grupy związków.

Rozwinąłem również koncepcję wykorzystania zsyntezowanych, nieopisanych w literaturze imin w syntezie organicznej. Użyteczność związków w tworzeniu wiązań węgiel-węgiel została przeze mnie udowodniona na przykładzie fenolowej reakcji Mannicha prowadzonej w sposób wysoce diastereoselektywny. Zastąpienie nukleofila fenolowego fosforowym otworzyło drogę do syntezy aminofosfonianów oraz aminokwasów fosfonowych. Zbadałem zależność pomiędzy rodzajem użytej ald- oraz ketiminy a diastereoselektywnością tego procesu.

Nowe, czyste optycznie cykliczne iminy oraz ich pochodne zostały przetestowane w badaniach antyproliferacyjnych. Wykazałem, że aminofosfoniany oparte na strukturze heksahydrochinoksalin-2(1*H*)-onów stanowią związki o wysokiej aktywności biologicznej wobec wybranych linii komórek nowotworowych. Badane pochodne cechowała jednocześnie wysoka selektywność względem prawidłowych komórek, co czyni je atrakcyjnymi związkami do badań *in vivo*.

W ramach swojej pracy przedstawiłem potencjał aplikacyjny otrzymanych imin, na drodze szeregu transformacji grup funkcyjnych, prowadzących do nowych związków czystych encjo- i diastereomerycznie w diastereoselektywnych przekształceniach. Prezentowany przekrój substratów oraz ich pochodnych ilustruje uniwersalność oraz szeroki zakres zastosowania opracowanych metod.