

*Autoreferat pracy doktorskiej zatytułowanej*

*„Zastosowanie kompleksów palladu do syntezy pochodnych aromatycznych o chiralności osiowej”*

*Promotor : Prof. dr hab. Zbigniew Czarnocki*

Atropoizomeria jest rodzajem stereoizomerii wywołanym zahamowaniem rotacji wokół wiązania pojedynczego spowodowanym zwykle przestrzenną budową cząsteczek. Bariera obrotu jest czasem wystarczająco wysoka, by umożliwić izolowanie określonych rotamerów jako pojedynczych i stabilnych związków w temperaturze pokojowej. W większości przypadków zahamowanie rotacji spowodowane jest przez efekty steryczne obecne w *orto*-podstawionych układach aryl-aryl. Cząsteczki o chiralności osiowej stanowią dużą grupę związków, w tym produktów naturalnych, nowych materiałów i leków, a także wielu ważnych ligandów. Dlatego jednym z ważniejszych celów wydaje się synteza tych związków, albowiem atropoizomeria okazała się zjawiskiem częściej spotykanym i istotniejszym, niż dotychczas przypuszczano.

Jednym z celów mojej pracy badawczej była synteza atropoizomerycznych pochodnych arylopirydyn. Pierwszym zadaniem, które zrealizowałem było badanie selektywności (w tym regio- oraz atroposelektywności) sprzęgania wybranych kwasów boronowych z pochodnymi trójbromopirydyny. Przeprowadziłem badania na dwóch izomerycznych układach trójbromopirydyny, którymi były 3,4,5-trójbromo-2,6-dimetylopirydyna oraz 2,3,5-trójbromo-4,6-dimetylopirydyna. Z uwagi na wykorzystanie kwasów posiadających w pozycji *orto* wystarczająco duży podstawnik steryczny możliwe jest zahamowanie swobody rotacji tworzącego się wiązania C<sub>pirydyna</sub>-C<sub>aryl</sub>. W swoich badaniach wybrałem dwa modelowe *orto*-podstawione kwasy aryloboronowe posiadające podstawniki o przeciwstawnych efektach elektronowych. Pierwszym był kwas *orto*-metoksyfenyloboronowy drugim natomiast kwas *orto*-chlorofenyloboronowy. W obu przypadkach przeprowadziłem szczegółowe badania izolując wszystkie produkty pełnego oraz niepełnego arylowania przy zastosowaniu obu kwasów. Otrzymane mieszaniny zawierające atropoizomeryczne produkty sprzęgania były przez mnie skrupulatnie rozdzielane, a wszystkie otrzymane produkty zostały w pełni zanalizowane i scharakteryzowane. Stereochemię otrzymanych produktów wyznaczyłem stosując analizę rentgenostrukturalną. Dla wszystkich otrzymanych atropoizomerów z osobna przeprowadziłem także temperaturowe badania trwałości (w podwyższonej temperaturze), a dla izomerów posiadających niską barierę rotacji wyznaczyłem ją eksperymentalnie. Trwałość konformacyjną otrzymanych atropoizomerów sprawdzałem stosując ogrzewanie próbek w spektrometrze (mierząc widma <sup>1</sup>H NMR w określonych odstępach czasu), jak i ogrzewając próbkę i kontrolując proces za pomocą TLC. Opracowałem także efektywną metodę, dzięki której można określać nadmiar

enancjomeryczny otrzymanych chiralnych pochodnych arylopirydyn dzięki zastosowaniu odczynnika przesunięcia chemicznego, którym był kwas (+)-(*R*)-*tert*-butylo(fenylo)fosfotionowy. Metoda zastosowania odczynnika przesunięcia chemicznego jest znacznie szybszym i prostszym sposobem wyznaczenia nadmiaru enancjomerycznego niż alternatywne wykorzystanie HPLC z chiralną fazą stacjonarną.

Otrzymane przeze mnie wyniki posłużyły następnie do opracowania prawdopodobnego mechanizmu sprzęgania obu kwasów z badanymi trójbromopirydynami. Dowiodłem, że za kontrolowaną kinetycznie reakcją z kwasem *orto*-metoksyfenyloboronowym odpowiada korzystny efekt *O*-chelatowania obecny w etapach oksydatywnej addycji i transmetalowania. Odwrotną kontrolę termodynamiczną obserwowałem natomiast przy użyciu kwasu *orto*-chlorofenyloboronowego.

Drugim ważnym celem, którym postanowiłem się zająć były pionierskie badania nad opracowaniem metody syntezy wysoce zatłoczonych sterycznie pentaarylopirydyn. Do tej pory całkowite arylowanie pirydyny przy użyciu *orto*-podstawionych kwasów aryloboronowych było problemem trudnym do osiągnięcia i brak jest doniesień literaturowych na temat syntezy podobnych układów. Jedyne próby otrzymania pochodnych pentaarylopirydyny oparte są na syntezie ich *meta*- a w szczególności *para*- podstawionych pochodnych. Synteza ta jest bez wątpienia prostsza niż synteza wysoce zatłoczonych sterycznie *orto*-podstawionych pentaarylopirydyn. Moim celem było opracowanie efektywnej oraz dogodnej metody syntezy różnych zatłoczonych sterycznie pirydyn poprzez arylowanie pentahalogenopirydyny. W tym celu podjąłem próbę syntezy pentabromopirydyny, którą następnie wykorzystałem jako substrat w reakcji sprzęgania metodą Suzukiego-Miyaura. Metoda ta jest dogodna, gdyż pozwala na otrzymanie serii różnie podstawionych pochodnych pentaarylopirydyny stosując handlowo dostępne *orto*-podstawione kwasy aryloboronowe jako komponenty aryłujące. Przedstawiłem wykorzystanie przygotowanej pentabromopirydyny jako substratu prowadzącego do otrzymania dwóch atropoizomerycznych pochodnych penta-(2-metylofenylo)pirydyny. Skrupulatnie wyizolowałem otrzymane izomery z mieszaniny reakcyjnej oraz w pełni je scharakteryzowałem. Stereochemię otrzymanych produktów określiłem stosując analizę rentgenostrukturalną. Zająłem się także badaniami stabilności konformacyjnej otrzymanych izomerów pod kontrolą VT <sup>1</sup>H NMR oraz TLC. Otrzymane atropoizomeryczne pochodne okazały się stabilne zarówno w temperaturze pokojowej, jak i w podwyższonej podczas długotrwałej ekspozycji na czynnik temperaturowy. Otrzymane pochodne są związkami chiralnymi, co zostało pokazane poprzez rozszczepienie grup metylowych w obecności odczynnika przesunięcia chemicznego.

Ostatnim realizowanym przeze mnie zadaniem były próby syntezy asymetrycznej prowadzące do powstania nieracemicznych pochodnych. Postanowiłem zająć się optymalizacją syntezy wybranych 4-alkoksypirydyn stosując handlowo dostępne ligandy jako źródła chiralności. W swoich badaniach skupiłem się głównie nad opracowaniem wydajnego katalitycznie oraz dającego efektywny transfer chiralności procesu monoarylowania dibromopochodnych pirydyny. Zastosowanie mojego podejścia pozwoliło na otrzymanie kilku 4-alkoksypirydyn z nadmiarami enancjomerycznymi 84-85%.

Cząsteczki o chiralności osiowej stanowią dużą grupę związków, w tym produktów naturalnych, nowych materiałów i leków, a także wielu ważnych ligandów. Dlatego jednym z ważniejszych celów wydaje się synteza asymetryczna tych związków. Najczęściej stosowaną metodą syntezy diarylowych układów o chiralności osiowej jest reakcja sprzęgania Suzukiego-Miyaura. Mając na uwadze pewne ograniczenia obecnie stosowanych systemów katalitycznych wykorzystywanych w stereoselektywnej konstrukcji układów diarylowych, postanowiłem zaproponować wykorzystanie nowych, bardziej uniwersalnych P,N i N,N ligandów jako induktorów chiralności w asymetrycznych reakcjach sprzęgania metodą Suzukiego-Miyaura oraz Hecka.

Powodzeniem zakończyły się moje próby konstrukcji nowych P,N i N,N chiralnych ligandów. Okazały się one wysoce skuteczne w katalitycznych reakcjach sprzęgania, jakimi były asymetryczna reakcja sprzęgania metodą Suzukiego oraz reakcja Hecka.