



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Streszczenie pracy doktorskiej

Enancjoselektywne reakcje addycji do imin katalizowane kompleksami cynku

mgr Agata Dudek

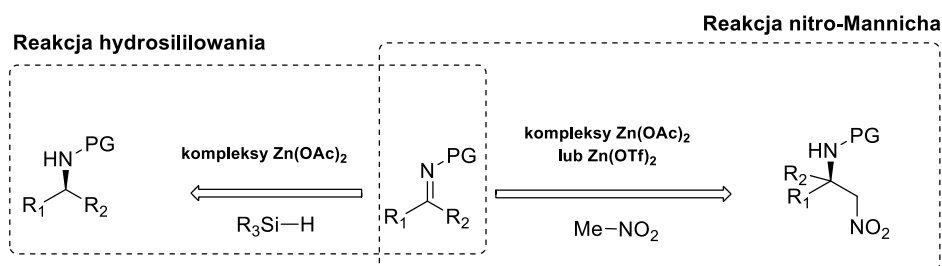
Promotor: prof. dr hab. Jacek Młynarski

Praca została wykonana w Zespole Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej

Kraków 2017

Chiralne aminy stanowią ważny element strukturalny wielu leków, związków naturalnych czy też aminokwasów.¹ Poszukiwanie nowych sposobów otrzymywania tej ważnej grupy związków organicznych w głównej mierze koncentruje się na zastosowaniu imin, jako najlepszego źródła związków aminowych. W ciągu ostatnich dwudziestu lat powstało wiele skutecznych metod wytwarzania amin w ich optycznie czystej postaci, angażujących zarówno kompleksy metali przejściowych jak i organokatalizatory. Jednak wciąż rosnące znaczenie tej grupy związków organicznych wymaga poszukiwania coraz to lepszych rozwiązań.

Badania zrealizowane w ramach pracy doktorskiej stanowią rozszerzenie dotychczasowej wiedzy na temat efektywnego zastosowania kompleksów cynku w enancjoselektywnych reakcjach addycji do imin. W trakcie prowadzonych badań skupiono się na dwóch typach reakcji addycji: „anionu wodorkowego” oraz nitroalkanu, które umożliwiły uzyskanie kolejno chiralnych amin oraz β -nitroamin (Rysunek 1). Dodatkowo wprowadzenie grupy nitrowej w pozycji β do węgla iminowego oprócz opracowania odpowiedniej metodologii tworzenia nowych wiązań typu C–C, miało jednocześnie zwiększyć zakres możliwych modyfikacji otrzymanych produktów aminowych.



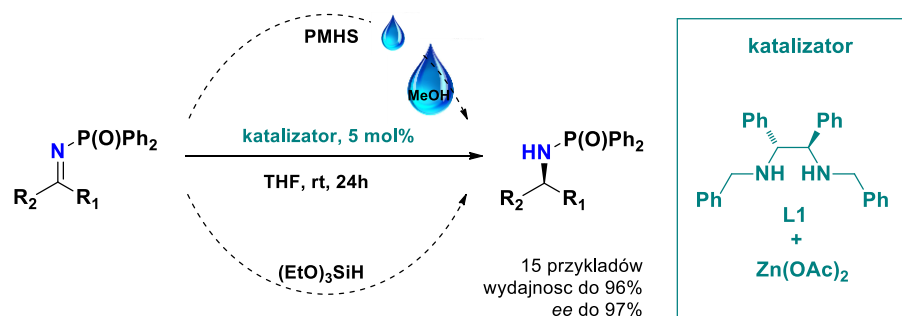
Rysunek 1 Główne cele prowadzonej pracy.

Prace nad postawionym problemem badawczym rozpoczęto od opracowania warunków reakcji hydrosililowania imin. Spośród przygotowanych związków zawierających wiązanie C=N, przeprowadzony proces optymalizacji umożliwił wybranie *N*-fosfinyloketimin, jako najlepszych substratów dla analizowanego procesu redukcji. Natomiast poszukiwanie optymalnej struktury katalizatora wykazało, że octan cynku ($Zn(OAc)_2$) najefektywniej katalizuje reakcję hydrosililowania imin przy zastosowaniu chiralnego, *N*-donorowego ligandu opartego na optycznie czystej (*R,R*)-1,2-difenyloetylenodiaminie **L1**. Dalsza optymalizacja warunków reakcji umożliwiła zdefiniowanie takich parametrów jak rozpuszczalnik, ilość katalizatora oraz rodzaj zastosowanego silanu.

W wyniku przeprowadzonych eksperymentów wykazano, że zarówno polimetylohydrosiloksan (PMHS) w roztworze THF/MeOH (4:1) jak i trietoksylsilan ((EtO)₃SiH) w samym THF-ie, przy użyciu kompleksu $Zn(OAc)_2$ -**L1** w ilości 5 mol% wydajnie katalizuje proces addycji wodoru do modelowej *N*-fosfinyloiminy. Rozszerzenie badań o inne pochodne alkilowo-arylowe *N*-fosfinyloimin,

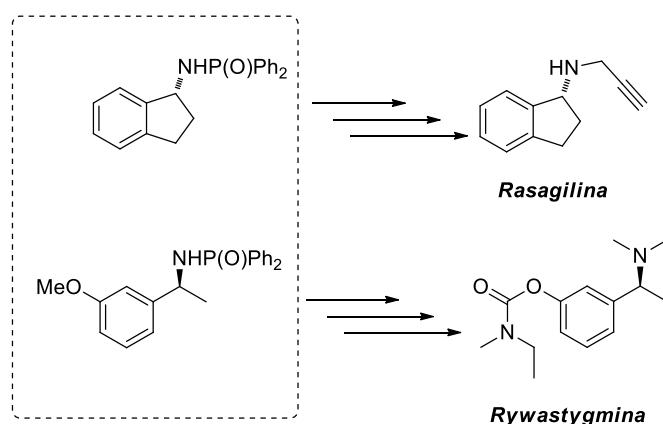
¹ Nugent, T. C. (red.). 2010. *Chiral Amine Synthesis: Methods, Development and Applications*. Weinheim: Wiley-VCH.

posiadające zarówno różne podstawniki w pierścieniu aromatycznym jak i różną długość łańcucha alkilowego, doprowadziło do uzyskania oczekiwanych produktów aminowych z wysoką wydajnością oraz enancjoselektywnością przy zastosowaniu obu układów katalitycznych (*Rysunek 2*). Doskonałe wartości nadmiarów enancjomerycznych otrzymano także w przypadku układów bicyklicznych, heteroaromatycznych jak i α,β -nienasyconych.² Dodatkowo dla wybranych substratów zbadano wpływ usunięcia rozpuszczalnika z układu reakcyjnego na wydajność oraz enancjoselektywność procesu hydrosililowania. Zastosowanie $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ w obecności 5 mol% katalizatora $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ -**L1** umożliwiło nieznaczną poprawę stereoselektywności procesu przy niewielkim spadku jej wydajności.³



Rysunek 2 Schemat reakcji hydrosililowania imin przy zastosowaniu opracowanego układu katalitycznego $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ -**L1**.

Praktycznym aspektem prowadzonych badań było zastosowanie uzyskanych chiralnych *N*-fosfinyloamin, jako podstawowych elementów budulcowych dla wybranych leków zawierających chiralne ugrupowanie aminowe (*Rysunek 3*). Przeprowadzone syntezy Rywastygminy oraz Rasagiliny, angażujące kompleks $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ -**L1** doprowadziły do uzyskania oczekiwanych produktów reakcji kolejno z 98% *ee* oraz 83% *ee*.



Rysunek 3 Praktyczne zastosowanie uzyskanych produktów reakcji hydrosililowania w syntezie wybranych leków aminowych.

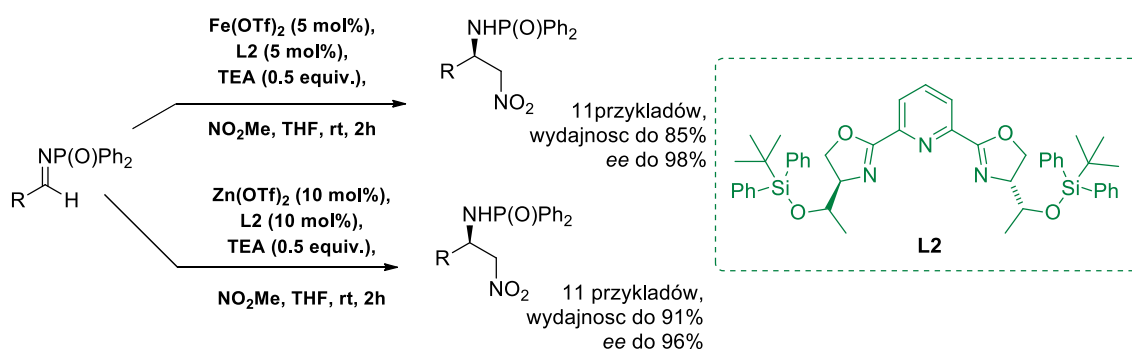
² Bezlada, A.; Szewczyk, M.; Mlynarski, J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 336.

³ Bezlada, A.; Szewczyk, M.; Mlynarski, J. *ChemCatChem*, **2016**, *8*, 3757.

W drugiej części prowadzonych badań skoncentrowano się na opracowaniu chiralnego kompleksu cynku, który efektywnie katalizowałby proces addycji nitrometanu do imin (*Rysunek 4*). Spośród wybranych substratów, ponownie najlepsze rezultaty uzyskano w przypadku pochodnej benzaldehydu, zabezpieczonej grupą fosfinylową. Przeprowadzona w kolejnym etapie optymalizacja struktury katalizatora cynkowego wykazała znaczący wpływ zastosowanego anionu kwasu Lewisa na wydajność oraz enancjoselektywność reakcji. Zmiana octanu cynku na tryflan cynku ($Zn(OTf)_2$) w obecności tego samego ligandu *N*-donorowego doprowadziła do prawie dwukrotnej poprawy enancjoselektywności procesu addycji. Natomiast badania związane z poszukiwaniem najlepszych ligandów do reakcji addycji nitrometanu do imin, potwierdziły najwyższą skuteczność sterycznie zatłoczonego ligandu typu pirydyno(bisoksazolinowego) (*pybox*) – TPS-he-*pybox* **L2**. W dalszej części badań zoptymalizowano takie parametry reakcji jak rozpuszczalnik, ilość katalizatora oraz nitrometanu a także czas trwania reakcji.

Zoptymalizowane warunki reakcji nitro-Mannicha zastosowano dla wybranej grupy pochodnych alkilowo-arylowych *N*-fosfinyloaldimin. Zastosowanie 10 mol% kompleksu $Zn(OTf)_2$ -TPS-he-*pybox* umożliwiło otrzymanie oczekiwanych produktów β -nitroaminowych z dobrą wydajnością oraz enancjoselektywnością. Podobnie jak w przypadku reakcji hydrosililowania, zaproponowany układ katalityczny promował reakcję addycji dla podstawionych alkilowo-arylowych, biarylowych, heteroaromatycznych jak i α,β -nienasyconych substratów.

Alternatywną metodologię reakcji nitro-Mannicha *N*-fosfinyloimin przy zastosowaniu tych samych warunków reakcji oraz sterycznie zatłoczonego ligandu **L2** opracowano również dla kompleksów żelaza. Zaproponowany katalizator $Fe(OTf)_2$ -TPS-he-*pybox* (5 mol%) z jeszcze wyższą stereoselektywnością niż katalizator cynkowy umożliwił uzyskanie oczekiwanych produktów β -nitroaminowych.⁴



Rysunek 4 Schemat reakcji nitro-Mannicha dla opracowanych katalizatorów $Zn(OTf)_2$ oraz $Fe(OTf)_2$ z ligandem **L2**.

⁴ Dudek, A.; Mlynarski, J.: *Iron-Catalyzed Asymmetric Nitro-Mannich Reaction*. (submitted).

Niestety próby zastosowania obu układów katalitycznych w addycji wyższych nitroalkanów do *N*-fosfinyloimin doprowadziły do uzyskania oczekiwanych produktów z niską diastereoselektywnością. Niepowodzeniem zakończyło się także rozszerzenie opracowanej metodologii reakcji nitro-Mannicha na związki karbonylowe, które dały oczekiwany produkt w postaci mieszaniny racemicznej.

Produkty uzyskane w trakcie prowadzonych badań zostały poddane wnikliwej analizie spektralnej (^1H NMR oraz ^{13}C NMR, IR, HRMS) natomiast wartości nadmiarów enancjomerycznych zostały określone za pomocą pomiarów wysokosprawnej chromatografii cieczonej (HPLC) z chiralną fazą stacjonarną. Konfigurację absolutną otrzymanych produktów potwierdzono w oparciu o pomiary skręcalności właściwej i porównania jej z literaturą.

Podsumowując, w ramach prowadzonych badań opracowano chiralne kompleksy cynku, które efektywnie katalizowały reakcję hydrosililowania oraz nitro-Mannicha *N*-fosfinyloimin. Wyniki uzyskane w przypadku redukcji wiązania C=N jednoznacznie potwierdziły możliwość zamiany toksycznego dietylocynku na octan cynku bez znaczącego spadku enancjoselektywności oraz wydajność procesu redukcji. Dodatkowo zaproponowany kompleks Zn(OAc)-**L1** z podobną stereoselektywnością katalizował proces addycji wodoru w dwóch układach reakcyjnych: PMHS-THF/MeOH oraz $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ -THF. Natomiast opracowane warunki reakcji nitro-Mannicha potwierdziły wysoką aktywność ligandów typu *pybox* w syntezie optycznie czystych β -nitroamin, zarówno przy zastosowaniu kompleksów cynku jak i żelaza(II). Zaproponowane katalizatory stanowią pierwszy przykład użycia związków żelaza(II) oraz ligandów typu *pybox* w reakcji addycji nitroalkanów do imin.