

Streszczenie rozprawy doktorskiej pt:
**„Cyklizacja karboanionów generowanych z *N*-alkilimidów
 ω -podstawionych grupami elektronoakceptorowymi”**

mgr inż. Sylwia Czarnocka-Śniadała
Promotor: prof. dr hab. inż. Ludwik Synoradzki

Politechnika Warszawska, Wydział Chemiczny
Warszawa, 2015

Głównym celem pracy było zbadanie nowej cyklizacji karboanionów generowanych z *N*-alkilimidów ω -podstawionych grupami elektronoakceptorowymi. Produktami takiej cyklizacji są hydroksyizoindolony, stanowiące rdzeń nowych, heterocyklicznych analogów alkaloidów Aporthoeadanu, które ze względu na szerokie spektrum aktywności biologicznej, wzbudzają zainteresowanie licznych grup badawczych.

W przeglądzie literatury podsumowano metody otrzymywania izoindolonów z różnych *N*-alkilimidów i 3-hydroksy-2-alkilizoindolonów, z podziałem na cyklizacje biegnące wobec zasad, cyklizacje z udziałem dijondu samaru, fotocyklizacje i cyklizacje wobec kwasów. Przedstawiono również przegląd podstawowych metod syntezy *N*-alkilimidów i sulfidów *N*-alkilimidowych.

Na podstawie wyników badań reakcji cyklizacji karboanionów generowanych z *N*-alkilimidów ω -podstawionych grupami elektronoakceptorowymi stwierdzono, że *N*-alkilowe pochodne ftalimidu ω -podstawione grupami elektronoakceptorowymi w obecności silnych zasad ulegają reakcji cyklizacji prowadzącej do hydroksylowej pochodnej izoindolonu sprzężonego z dodatkowym pierścieniem heterocyklicznym. Rodzaj pierścienia zależy od długości łańcucha alkilowego oraz obecności heteroatomów i innych podstawników, i może być pierścieniem morfoliny, tiomorfoliny, pirolu czy też heksahydro-1,4-oksazepiny lub heksahydro-1,4-tiazepiny.

Wykazano, że proces cyklizacji jest reakcją wysoce diastereoselektywną. We wszystkich przypadkach, a więc dla takich grup elektronoakceptorowych jak grupa estrowa, sulfonowa, fosfonianowa czy etynylowa wyodrębniono tylko *cis* izomery produktu. Jedynie dla grupy nitrylowej powstaje mieszanina izomerów *cis* i *trans*, co wytłumaczono faktem znacznie słabszych oddziaływań grupy nitrylowej z kationem metalu w stanie przejściowym, w porównaniu z silnymi oddziaływaniami bogatych w elektrony ugrupowań takich jak sulfony, estry czy fosfoniany.

Opracowano optymalne warunki prowadzenia reakcji cyklizacji w zależności od rodzaju grupy elektronoakceptorowej pozwalające na otrzymywanie produktów z dobrą wydajnością 58–81%. Jako zasadę stosowano wodorek sodu w DMF lub diizopropylamidek litu (LDA) w THF.

Stwierdzono, że tak otrzymane pochodne hydroksylowe izoindolonu, w obecności kwasów lub pod wpływem ultradźwięków, bardzo łatwo ulegają dehydratacji przechodząc w odpowiednie związki heterocykliczne z wiązaniem podwójnym.

Opracowano metodę otrzymywania nienasyconych pochodnych izoindolonów, polegającą na przeprowadzeniu reakcji dehydratacji bezpośrednio po cyklizacji (w tym samym reaktorze), poprzez dodanie kwasu trifluorooctowego do mieszaniny poreakcyjnej, bez wydzielania produktu cyklizacji. W ten sposób znacznie poprawiono wydajność procesu (74–96%), gdyż w metodzie dwustopniowej, główne straty wydajności towarzyszyły wyodrębnianiu produktu cyklizacji.

Dodatkowo opracowano wieloetapowe wydajne procedury otrzymywania różnych *N*-alkilimidów będących substratami w reakcji cyklizacji. Związki te różnią się długością łańcucha alkilowego, heteroatomem w łańcuchu alkilowym (O lub S) i podstawnikiem elektronoakceptorowym.

Opracowano oryginalną metodę selektywnego *S*-alkilowania *L*-cysteiny wobec 1,1,3,3-tetrametyloguanidyny zapewniającą bardzo wysoką wydajność i czystość produktu. Reakcję tę zastosowano również do *S*-alkilowania *D*-penicylaminy i *L*-glutationu.

W trakcie prac nad syntezą *N*-alkilowanych imidów zawierających w łańcuchu alkilowym heteroatom siarki opracowano oryginalną metodę otrzymywania siarczków zapewniającą bardzo wysoką wydajność i czystość produktu. W metodzie tej wyeliminowano najbardziej uciążliwy etap syntezy siarczków, a mianowicie etap z wolnym tiolem.

Sybirski
Czarna Góra - Silesia