

***Badania nad katalizowaną solami miedzi (I)
asymetryczną reakcją terminalnych alkinów
z acyklicznymi nitronami***

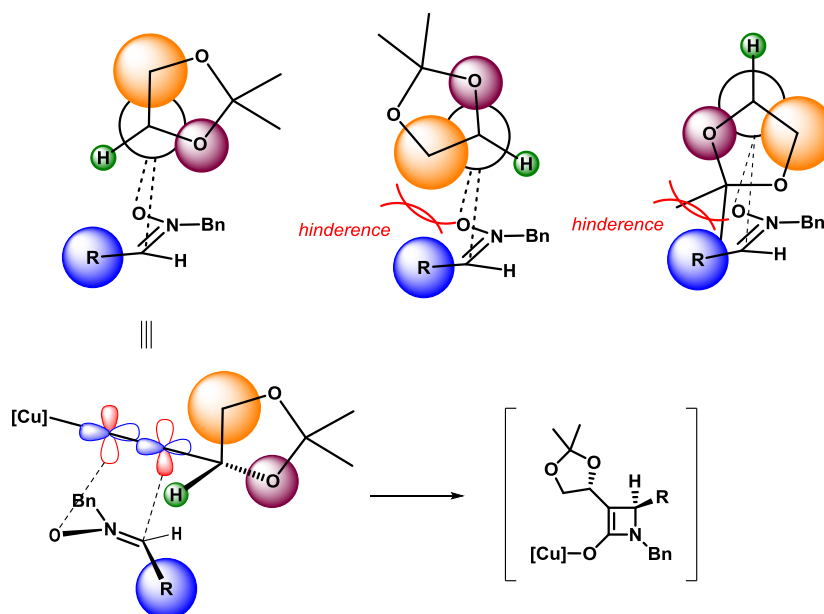
Łukasz Mucha

Promotor: prof. dr hab. Bartłomiej Furman

STRESZCZENIE

1. Diastereoselektywna synteza β -laktamów na drodze reakcji Kinugasy acyklicznych chiralnych nitronów

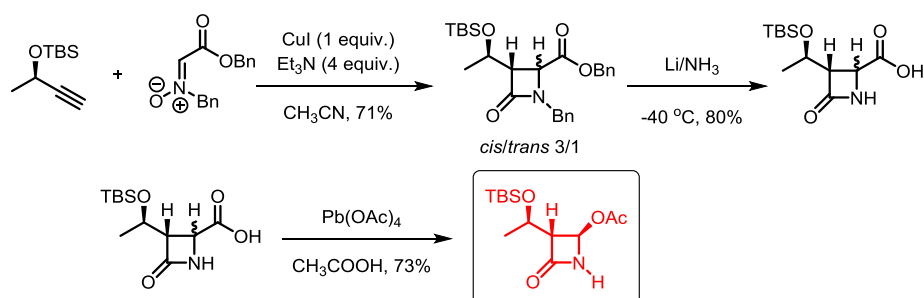
Przedstawiłem badania pokazujące, że reakcje prostych acyklicznych nitronów z achiralnymi terminalnymi alkinami, katalizowane solami miedzi (I) prowadzą do odpowiednich β -laktamów z niską indukcją asymetryczną. Wynik ten zdecydowanie różni się od wcześniejszych badań, prowadzonych przez Zespół II, w których obserwowano wysoką stereoselektywność. Z drugiej strony, zaobserwowałem wysoką stereoselektywność reakcji Kinugasy dla nieracemicznych alkinów. Ze względu na możliwość swobodnej rotacji podstawników obecnych w cząsteczce nitronu, kierunek i siła indukcji asymetrycznej na atomie węgla C-4 w powstającym pierścieniu 2-azetydynonu jest zależna od stereochemii alkinu. Dzięki liniowej symetrii wiązania potrójnego, podejście nitronu do cząsteczki alkinu następuje pomiędzy małym a średnim podstawnikiem obecnym na jego centrum stereogenicznym, usytuowanych *syn* w stosunku do atomu wodoru przy wiązaniu podwójnym C=N w cząsteczce nitronu. Wynik ten jest sprzeczny z otrzymanymi wcześniej, dotyczącymi reakcji nitronów cyklicznych. W tym wypadku, gdy stosowane były zarówno chiralne alkiny oraz nitrony, stereochemiczny wynik procesu zależał wyłącznie od struktury nitronu.



Przedstawiłem również, że połączenie elektronowego dichroizmu kołowego ze spektroskopią NMR jest wysoce użyteczną i skuteczną metodą dla wiarygodnego ustalenia konfiguracji absolutnej wszystkich związków obecnych w skomplikowanych mieszaninach azetydynonów. Wysoka skuteczność chiralnej analizy skomplikowanych mieszaninach możliwa była dzięki zastosowaniu HPLC w połączeniu z ECD on-line.

2. Praktyczna synteza kluczowego produktu pośredniego w syntezie penemów oraz karbapenemów

Opracowałem nową praktyczną i stereoselektywną metodę syntezy octanu (2*R*,3*R*)-3-[(1*R*)-1-[[*tert*-butylo(dimetylo)sililo]oksy]etylo]-4-oksoazetydyn-2-ylu, kluczowego produktu pośredniego w syntezie antybiotyków β -laktamowych. Głównym etapem tej syntezy jest reakcja Kinugasy (3*R*)-3-(*tert*-butylo(dimetylo)sililo)but-1-ynu z nitronem stanowiącym pochodną benzylohydroksyloaminy oraz glioksalanu benzylu.



3. Prosta i skuteczna synteza zabezpieczonych pochodnych aldehydu L-glicerynowego

O,O-Ketale aldehydu L-glicerynowego, a zwłaszcza pochodne izopropylidenowe, stanowią cenne substraty w syntezie docelowej. Aldehyd L-glicerynowy można otrzymać z L-mannitolu w dwuetapowej syntezie obejmującej tworzenie diacetalu oraz następcze rozszczepienie. Niestety, ze względu na wysoką cenę L-mannitolu, ta metoda ma ograniczoną stosowalność. W wyniku naszych badań opracowaliśmy prostą, ekonomiczną, bezpieczną oraz skalowalną procedurę syntezy aldehydu L-glicerynowego w warunkach, które pozwalają na bezpośrednie przeprowadzenie (one-pot) substratów (alkin, nitron) w docelowe produkty. Tytułowy aldehyd L-glicerynowy został otrzymany z łatwo dostępnej L-seryny.

