

## ***Chemoselektywna redukcja amidów do imin. Syntetyczne zastosowania opracowanego przekształcenia.***

Wiązanie amidowe, ze względu na specyficzną budowę, charakteryzuje niezwykła trwałość. Ta właśnie cecha sprawia, że amidy są niezwykle powszechne w przyrodzie – za pomocą wiązań amidowych połączone są ze sobą aminokwasy tworzące białka, amidy stanowią też fragmenty ogromnej ilości związków czynnych biologicznie. Ludzie, czerpiąc inspirację z natury, równie chętnie sięgają po różne pochodne amidów, by ułatwić sobie życie, a nawet je podtrzymać – związki te znaleźć można w przeróżnych produktach – od nylonu począwszy, a skończywszy na anestetykach i antybiotykach.

Nic dziwnego więc, że ta grupa związków od dawna znajduje się w kręgu zainteresowań chemików na całym świecie. Długo sądzono jednak, że amidy ulegają przemianom chemicznym jedynie w drastycznych warunkach i nie znano wielu metod ich wykorzystania w syntezie organicznej. Amidu jako narzędzia do otrzymania innych związków chemicznych po raz pierwszy użyli Vilsmeier i Haack. W 1927 roku pokazali oni, że formamid – najprostszy z możliwych amidów – może posłużyć do otrzymania innej klasy związków – aldehydów. Aby to zrobić trzeba amid najpierw przekształcić w bardziej aktywny związek – takie postępowanie nazywamy aktywacją.

Na następne przykłady zastosowania metodologii aktywacji amidów trzeba było czekać aż do drugiej połowy XX wieku, a badania nad tą dziedziną dopiero teraz nabierają rozpędu, sukcesywnie zyskując na zainteresowaniu naukowców w ciągu ostatnich kilkunastu lat. Na szczególną uwagę zasługuje metoda, wykorzystująca metaloorganiczny kompleks wodorkowy cyrkonu, zwany odczynnikiem Schwartza. Związek ten pozwala na przekształcenie amidów drugo- lub trzeciorzędowego w iminy lub sole iminiowe, czyli molekuly na tyle reaktywne, że ulegają reakcji z nukleofilami już w obniżonych temperaturach. W wyniku tego procesu otrzymuje się aminy, a cały proces cechuje wysoka chemoselektywność. Znaczy to, że reakcję redukcji/addycji można prowadzić nawet w obecności innych, wrażliwych grup funkcyjnych. Inną metodą aktywacji amidów jest katalizowana kompleksami irydu redukcja karbonylowych grup amidowych, gdzie czynnikiem redukującym są tanie silany.

Zaplanowane prace wykażą że metody reduktywnej aktywacji amidów to użyteczne i chemoselektywne narzędzie w syntezie istotnych związków organicznych. Pierwszym z zadań, które sobie stawiamy jest opracowanie metody selektywnej transformacji związków 1,2- i 1,3-dwukarbonylowych do związków dwufunkcyjnych z grupy aminokwasów, aminoalkoholi i diaminy. Proces redukcji zbadamy dla amidów posiadających w swojej strukturze centra stereogeniczne, a wynikiem addycji nukleofila będą związki nieracemiczne. Chiralne aminoalkohole i diaminy znalazły szerokie zastosowania w organokatalizie, chemii koordynacyjnej oraz syntezie organicznej. Wstępne eksperymenty przeprowadzone przez autorów projektu potwierdzają trafność poczynionych założeń.

W ramach drugiego zadania, które może być realizowane niezależnie, wykorzystamy jedną z metod częściowej redukcji grupy amidowej do przekształcenia łatwo dostępnych, polihydroksylowych laktamów w odpowiednie chiralne aminoazole – związki o aktywności biologicznej i organokatalitycznej. Związki o podobnej strukturze znajdują zastosowanie jako katalizatory w podstawowych reakcjach chemii organicznej, jak kondensacja aldolowa, czy reakcje Michaela, Mannicha i wiele innych. Istotną zaletą proponowanej metodologii będzie możliwość łatwego dostosowania polarności i lipofilowości otrzymanych związków przez proste modyfikacje obecnych w ich strukturze grup hydroksylowych. Jest to ważny aspekt projektowania zarówno związków biologicznie czynnych, jak i rozpuszczalnych w wodzie organokatalizatorów do zastosowań w zielonej chemii.

Jesteśmy przekonani, że badania te będą stanowiły doskonałe rozwinięcie pionierskich badań w dziedzinie aktywacji amidów i zaowocują powstaniem nowych metod syntetycznych, atrakcyjnych dla każdego chemika organika i chemika medycznego.