

Wykorzystanie reakcji przegrupowania eterów winylowych i alkoksydienów w syntezie 4-, 5- i 6- członowych związków karbocyklicznych.

Tworzenie nowych wiązań węgiel-węgiel w sposób wysoce kontrolowany, z możliwie pełną regio- i stereoselektywnością, w złożonych strukturalnie molekułach to jedno z najtrudniejszych zadań stawianych przed współczesną syntezą organiczną. Prace nad chemoselektywnymi metodami syntezy wiązań C-C są siłą napędową całej chemii organicznej.

Reakcje uzgodnione (pericykliczne) mają cenny walor regio- i stereoselektywności choć wiele z nich nie posiada do końca 'uzgodnionego' mechanizmu, a w trakcie ich przebiegu pojawiają się produkty przejściowe stabilizowane przez atomy lub jony określonych metali. Jedną z najlepiej poznanych reakcji tego typu jest reakcja przegrupowania Claisena, w której to etery winylowo-allilowe ulegają przegrupowaniu dając związki karbonylowe. Z drugiej strony, etery winylowe zawierające w swojej strukturze bogaty w elektrony fragment olefinowy, ulegają równie ważnej, jednak mniej zbadanej reakcji [1,3]-przegrupowania. Mechanizm procesu [1,3]-przegrupowania nie jest w pełni poznany i zależy w dużej mierze od struktury substratu i warunków prowadzenia procesu. Jak pokazały pionierskie prace z przełomu lat 70 i 80 XX wieku, reakcja [1,3]-przegrupowania eterów winylowych jest niezwykle użytecznym narzędziem w syntezie, które pozwala na otrzymanie wielu złożonych produktów pochodzenia naturalnego wykazujących często istotne aktywności biologiczne. Rosnące zainteresowanie, obiecujące wyniki prezentowanych prac oraz użyteczność prezentowanej transformacji skłoniły autora projektu do prac nad modyfikacją i rozwojem opisanego mechanizmu, w których zostało pokazane, że cykliczne O-1,3-alkoksydieny ulegają reakcji przegrupowania w obecności katalizacyjnych ilości chlorku tytanu (IV) dając odpowiednie cyklohekseny. Reakcja przebiega z dobrą wydajnością i wysoką regioselektywnością, a sumarycznie proces można zakwalifikować jako winylogowy wariant przegrupowania Ferriera-Petasisa.

Prezentowany projekt, którego celem jest rozwój innowacyjnej i wydajnej metody syntezy wysoce sfunkcjonalizowanych 4-, 5- i 6- członowych związków karbocyklicznych, trudnodostępnych innymi metodami, w oparciu o katalizowaną kwasem Lewisa reakcję przegrupowania eterów winylowych i odpowiednich alkoksydienów, jest twórczą kontynuacją dotychczas prowadzonych w zepole II IChO PAN badań.

Zakłada on rozszerzenie zakresu substratowego winylogowego wariantu przegrupowania Ferriera-Petasisa o 5- i 7- członowe alkoksydieny, co umożliwi otrzymanie odpowiednich cyklopentenów i cykloheptenów posiadających różnorodne grupy funkcyjne gotowe do dalszej funkcjonalizacji. Należy tu dodać, że tego typu sfunkcjonalizowane związki karbocykliczne są trudno dostępne innymi metodami, co uzasadnia zainteresowanie zaprezentowaną transformacją. W następnym etapie prowadzone badania zostaną rozszerzone o diastereoselektywny wariant reakcji przegrupowania podstawionych, cyklicznych alkoksydienów (winylogowy wariant przegrupowania Ferriera-Petasisa).

Kolejnym zadaniem jakie zostało zaproponowane do realizacji jest opracowywanie metody syntezy sfunkcjonalizowanych cyklobutanów, opartej na reakcji przegrupowania alkoksydienów wywiedzionych z 2,3-dihydro-4-onów. Do niedawna cyklobutany były grupą dość egzotycznych związków organicznych, które nie znajdowały praktycznego zastosowania, a metodom ich syntezy nie poświęcano wiele miejsca w literaturze. Jednak doniesienia ostatnich lat pokazały, że posiadają one interesujące własności biologiczne. Służą również jako użyteczne bloki budulcowe w syntezie często skomplikowanych molekuł, a mimo rosnącego popytu na cyklobutany ich synteza jest wciąż wyzwaniem dla syntetyków.

Trzecim postawionym zadaniem jest opracowanie metodologii, która wykorzystując katalizowaną kwasem Lewisa reakcję przegrupowania O→C (tlen do węgla) odpowiednich oksepenów i oksepen-2-onów, będzie stanowiła dogodną drogę syntezy sfunkcjonalizowanych cyklopentanów, których rdzenie odnajdujemy w setkach związków naturalnych takich jak alkaloidy, steroidy, prostaglandyny, indanony czy guaianony. Stereokontrolowana synteza produktów pochodzenia naturalnego czy też związków biologicznie aktywnych od lat cieszy się niesłabnącym zainteresowaniem wielu grup badawczych. Cyklopentany są częstym celem syntetycznym ze względu na swoje szerokie rozpowszechnienie wśród związków naturalnych. Zaproponowana metoda oparta na bezpośredniej reakcji kontrakcji pierścieni siedmioczłonowych, w opinii autorów wydaje się być interesującą alternatywą dla dostępnych metod opartych na wolnorodnikowej lub jonowej wewnątrzcząsteczkowej addycji do wiązań wielokrotnych węgiel-węgiel i reakcji cykloaddycji.

Podsumowując, niniejszy projekt ma na celu opracowanie innowacyjnej metody stereoselektywnej syntezy zróżnicowanych strukturalnie, wysoce sfunkcjonalizowanych związków karbocyklicznych. Realizacja zadań zawartych w projekcie w istotny sposób przyczyni się do poszerzenia aktualnego stanu wiedzy dotyczącego reakcji przegrupowania eterów winylowych, alkoksydienów i związków pokrewnych, a także otworzy drogę syntezy cząsteczek, trudno dostępnych innymi metodami, jednak istotnych w syntezie złożonych strukturalnie molekuł o potencjalnych właściwościach biologicznych.