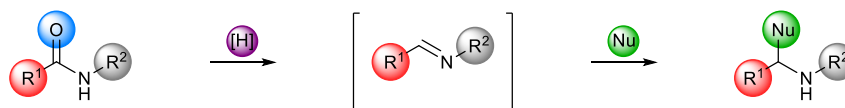


Chemoselektywna synteza trudnodostępnych imin i kationów iminiowych z pasywnych amidów oraz ich użyteczne transformacje i praktyczne wykorzystanie

Ugrupowanie amidowe jest prawdopodobnie jednym z najistotniejszych struktur chemicznych. Jest ono obecne we wszystkich organizmach żywych w postaci wiązań amidowych występujących w białkach – blokach budulcowych życia. Amidy są powszechnie uważane za niereaktywne i trudne w modyfikacji lub funkcjonalizacji. Pomimo ogromnego znaczenia i występowania ugrupowania amidowego w ogromnej ilości produktów naturalnych i leków, dopiero niedawno zaczęto doceniać je jako dobry punkt wyjściowy w syntetycznej chemii organicznej. W ostatniej dekadzie pojawiła się gama metod wykorzystujących unikatową reaktywność wiązania amidowego dla jego selektywnej modyfikacji. Metodologia ta pozwala na przekształcenie inertnego wiązania amidowego w reaktywną grupę funkcyjną – iminy i sole iminiowe, molekuly podatne na addycję nukleofilu, czyli związków bogatych w elektrony. Efektem addycji jest otrzymanie grupy aminowej. Aminy stanowią zaś kolejną grupę związków bezcennych w medycynie i chemii, dlatego też opisany rodzaj transformacji jest wysoce pożądany i cenny z praktycznego punktu widzenia.

Celem niniejszego projektu jest opracowanie nowej i dogodnej ścieżki syntezy strukturalnie zróżnicowanych imin oraz kationów iminiowych poprzez chemoselektywną częściową redukcję amidów. Ugrupowanie iminowe jest jedną z bardziej rozpowszechnionych grup funkcyjnych stosowanych w syntezie szerokiej gamy związków ważnych z punktu widzenia biologii i chemii. Największą trudnością w wykorzystaniu imin jest ich względna niestabilność – iminy są zazwyczaj generowane *in situ* w reakcji kondensacji aldehydów z aminami i od razu wykorzystywane w dalszym etapie syntezy, a ich wydzielenie często stwarza problemy. Dostępność imin jest znacznie ograniczona przez trudność w ich otrzymywaniu z odpowiednich aldehydów, często związków niestabilnych bądź niedostępnych. Doskonałym przykładem jest aldehyd tetrazolowy – niedostępny, nawet jako pochodna acetalowa czy hemiacetalowa. Z kolei odpowiedni kwas (lub ester czy bezwodnik) jest łatwo dostępny i tani w przypadku pochodnej estrowej. Opracowana strategia syntezy imin opiera się na łatwo dostępnych amidach i ich chemoselektywnej częściowej redukcji dzięki komplementarnym metodom – zawierającym cyrkon odczynnikowi Schwartza i opartym o atom irydu układach katalitycznych. Takie podejście całkowicie eliminuje opisany problem.

Co więcej, proponowane przez badania rozwiążą również problem niestabilności imin, ponieważ generowane będą one *in situ* (czyli wprost w mieszaninie reakcyjnej) i natychmiast transformowane w stabilne produkty poprzez wykonaną *one pot* reakcję addycji, czyli dodawanie reagentów prosto do mieszaniny po reakcyjnej pochodzącej z wcześniejszego etapu syntezy, co pozwala na uniknięcie wydzielenia produktu pośredniego i mozolnego jego oczyszczania, a także zaoszczędzenie czasu i uzyskanie wyższej wydajności produktu. Proces ten pozwoli na otrzymanie funkcjonalizowanych amin – związków szeroko rozpowszechnionych w produktach naturalnych i lekach. W końcowym etapie proponowanych badań, opracowana metoda zostanie wykorzystana w syntezie związków ważnych dla chemii medycznej. Proponowana metodologia pozwoli bowiem na otrzymanie wybranych bioizosterów, a także układów heterocyklicznych oraz zastosowanie jej w chemoselektywnej modyfikacji wybranego farmaceutyku.



= grupy funkcyjne ważne ze względu na użyteczność w chemii medycznej

= czynnik redukujący pozwalający na otrzymanie ugrupowania iminowego

= nukleofil wbudowywany w strukturę molekuly

Autor projektu jest przekonany, że prezentowana strategia otrzymywania imin i kationów iminiowych niedostępnych za pomocą klasycznych metod syntezy istotnie poszerzy aktualny stan wiedzy ważnych dla chemików organicznych związków, czyli imin, amidów i w konsekwencji amin. W porównaniu do znanych w literaturze metod opierających się na niedostępnych bądź kosztownych aldehydach i aminach, nasza strategia jest prosta i dogodna. Z tego powodu, prezentowane badania z pewnością otworzą nowe możliwości dla szeroko pojętej chemii organicznej, medycznej czy farmacji.