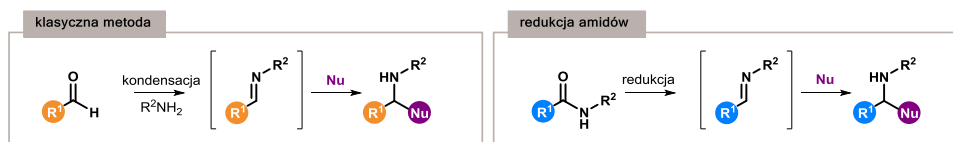


Reduktywna funkcjonalizacja amidów jako narzędzie do otrzymywania i dalszych transformacji trudnodostępnych imin

Ugrupowanie amidowe jest jednym z najistotniejszych struktur chemicznych, ze względu na obecność 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 w ogromnej ilości produktów naturalnych i leków, dopiero niedawno zaczęto doceniać je jako wartościowe w syntetycznej chemii organicznej. W ostatniej dekadzie pojawiła się gama metod wykorzystujących unikatową reaktywność wiązania amidowego dla jego selektywnej modyfikacji. Metodologie te pozwalają na przekształcenie inertnego wiązania amidowego w reaktywną grupy funkcyjne – iminy lub sole iminiowe, molekuły podatne na addycję nukleofili, 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 prowadzonych badań w ramach mojej pracy doktorskiej jest opracowanie metodologii pozwalającej na otrzymywanie i dalsze wykorzystanie trudnodostępnych imin. Klasyczną metodą generowania związków zawierających ugrupowanie iminowe jest kondensacja pierwszorzędowych amin z aldehydami lub ketonami. Niestety, istnieje liczna grupa aldehydów o utrudnionej dostępności, co w konsekwencji czyni niektóre z imin niemożliwymi do otrzymania. Alternatywą do reakcji kondensacji jest częściowa redukcja amidów do imin. W związku z powyższym, cel który sobie postawiłem to opracowanie metodologii pozwalającej na otrzymywanie trudnodostępnych imin w wyniku kontrolowanej, częściowej redukcji amidowych grup karbonylowych stechiometryczną ilością wodorków metali i ich dalszą transformację do sfunkcjonalizowanych amin (*Schemat 1*).



Schemat 1. Cel naukowy prowadzonych badań – opracowanie alternatywnej syntezy i funkcjonalizacji imin.

Mając na uwadze trudności w pozyskaniu substratów do klasycznej syntezy imin, w pełni zasadnym wydaje się podjęcie próby opracowania alternatywnej metodologii ich syntezy. Należy dodać, że dotychczas nie opracowano efektywnego protokołu pozwalającego na pokonanie opisywanych w akapicie pierwszym problemów, co stało się powodem podjęcia przeze mnie tej tematyki.

Moja praca doktorska składa się z pięciu celów badawczych, dzięki którym udało się opracować warunki reduktywnej aktywacji fluoroacetamidów, zarówno w klasycznej metodologii rozpuszczalnikowej jak i w wariacie mechanochemicznym polegającym na mieleniu ze sobą reagentów w stanie stałym. Przeprowadzone badania pozwoliły na opracowanie m.in. syntezy bioizosterów dwóch ważnych leków - przeciwartymicznego Prokainamidu oraz prokinetycznego Itoprydu. Bioizosterami nazywamy modyfikacje leków wzmacniające ich pożądane właściwości biologicznych i fizyczne. Z kolei badania nad mechanochemiczną aktywacją amidów uprościły protokół przeprowadzania opracowanej reakcji minimalizując użycie rozpuszczalników i eliminując kosztowne oczyszczanie chromatograficzne. Udało się także zrealizować wewnątrzcząsteczkowy wariant procesu, co oznacza że akt reakcyjny zachodzi w obrębie tej samej cząsteczki substratu. Jest to niezwykle użyteczna modyfikacja popularnej w chemii medycznej reakcji Picteta-Spenglera, a dzięki tej metodologii możliwa do przeprowadzenia w łagodnych warunkach (np. brak wysokiej temperatury). Kolejnym celem moich badań było otrzymanie i zastosowanie wyselekcjonowanych amidów jako ekwiwalentów nietrwałych i trudnodostępnych aldehydów. Chemo-selektywna częściowa redukcja amidów do imin, następcza addycja czynnika nukleofilowego, eliminacja fragmentu aminowego i addycja cząsteczki wody zgodnie z planem doprowadziły do sfunkcjonalizowanych alkoholi identycznych do powstających w reakcji addycji nukleofili do wysoce niestabilnych aldehydów. Za ostatni cel w mojej pracy doktorskiej postawiłem sobie opracowanie łatwiejszej operacyjnie i tańszej alternatywy dla redukcji amidów kompleksem cyrkonowym. Przeprowadzone przeze mnie badania wstępne pokazały, iż jest to możliwe za pomocą generowanego w rozpuszczalniku wodorku cynku. Ciekawym fragmentem tego zadania badawczego jest planowane generowanie cynkowego reduktora i redukcji ugrupowania amidowego mechanochemicznie. Równolegle prowadzone są też wstępne prace nad wykorzystaniem wodorków magnezu jako reduktorów grup amidowych. Opracowanie metody aktywacji amidów wodorkami cynku czy magnezu będzie wartościowym zakończeniem prac wchodzących w skład mojej pracy doktorskiej.