

C–H funkcjonalizacja złożonych molekuł na późnym etapie wspomagana edycją pojedynczych atomów

Tomasz Wdowik

Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego

Związki aromatyczne są kluczowymi substancjami o praktycznym zastosowaniu w niemal każdym aspekcie codziennego życia, a wśród nich znajdziemy m.in. farmaceutyki, dodatki do żywności czy polimery. Nie dziwi więc, iż rozwój nowych metod syntezy i funkcjonalizacji tych związków stanowi rdzeń badań w obszarze chemii organicznej od samego początku istnienia tej dyscypliny. Pomimo znacznego postępu na przestrzeni ponad 100 lat dziedzina ta w dalszym ciągu stanowi wyzwanie dla naukowców i oferuje pole do ulepszeń, ponieważ pełną kontrolę reaktywności i selektywności—ostateczny cel każdej reakcji chemicznej—osiągnąć można jedynie w ograniczonych przypadkach. Ponadto, z punktu widzenia zrównoważonego rozwoju, czynnika odgrywającego coraz większą rolę we współczesnym podejściu do syntezy organicznej, wiele z znanych procesów przekształcania związków aromatycznych dalekich jest od ideału.

C–H funkcjonalizacja stanowi odpowiedź na te problemy i zapewnia bezpośrednią drogę modyfikacji pierścieni aromatycznych, dlatego od dziesięcioleci jest przedmiotem nieprzerwanych badań. Metoda ta polega najczęściej na aktywacji słabo reaktywnego wiązania węgiel-wodór za pomocą katalizatorów opartych na metalach (często szlachetnych takich jak pallad czy ruten, ale także bardziej dostępnych jak kobalt czy żelazo), które może następnie zostać przekształcone w inne wiązanie np. węgiel-węgiel. Ponieważ wiązania węgiel-wodór są powszechnie obecne, C–H funkcjonalizacja może być potencjalnie zastosowana w praktycznie każdym związku organicznym. To otwiera bardzo szerokie możliwości, indukując jednocześnie problem związany z selektywnością. Jak bowiem przeprowadzić w sposób kontrolowany pojedynczą C–H funkcjonalizację w związku organicznym zawierającym wiele takich wiązań?

Powszechna strategia pozwalająca na ukierunkowanie C–H funkcjonalizacji polega na wprowadzeniu do modyfikowanego związku grupy kierującej, która zawiera atom wiążący się tymczasowo z katalizatorem, powodując tym samym C–H funkcjonalizację sąsiadującego wiązania C–H. W złożonych cząsteczkach, wprowadzenie takiej grupy jest jednak często niemożliwe, a synteza substratu kompatybilnego z C–H funkcjonalizacją wymaga wówczas zaprojektowanie nowej drogi syntezy. Najnowsze badania dowodzą jednak, iż w pewnych warunkach możliwe jest **edycja pojedynczych atomów**, skutkująca np. wprowadzeniem atomu azotu w miejsce atomu węgla nawet w złożonych molekułach.

W niniejszym projekcie podjęta zostanie próba opracowania narzędzia łączącego obie wspomniane metodologie. Edycja pojedynczych atomów umożliwi specyficzną modyfikację cząsteczki, która następnie w sposób selektywny będzie dalej przekształcana na drodze C–H funkcjonalizacji. Takie rozwiązanie rozszerzy wachlarz możliwych modyfikacji złożonych molekuł, co może mieć szczególne zastosowanie w chemii leków. Na różnych etapach badania aktywności farmaceutyków zdarza się często, iż badany związek wykazuje się zbyt dużą toksycznością lub działa w sposób niepożądany. Wówczas najczęściej bada się działanie jego analogów, których synteza często musi być przeprowadzona od początku, co jest na ogół procesem wieloetapowym z uwagi na strukturalne skomplikowanie takich związków. Zaproponowane w tym projekcie rozwiązanie umożliwi modyfikacje złożonych związków na późnym etapie, co jest pożądane z uwagi na możliwość otrzymania szeregów różnych analogów w łatwy sposób, a tym samym zwiększa szanse na odnalezienie najbardziej efektywnej cząsteczki. Jednocześnie tak opracowana synteza zminimalizuje zużycie energii i produkcję odpadów, w porównaniu do alternatywnych wieloetapowych ścieżek modyfikacji związków organicznych.