

Streszczenie

Otrzymywanie wysoce funkcjonalizowanych związków organicznych z łatwo dostępnych materiałów wyjściowych stanowi podstawowy cel syntezy organicznej. Współcześnie, opracowywanie nowych ścieżek reakcyjnych powinno być zrównoważone pod kątem środowiskowym i ekonomicznym, co oznacza m.in. redukcję ilości toksycznych odpadów, ograniczenie liczby etapów syntezy oraz ilości użytych substratów. W ten trend idealnie wpisuje się dziedzina organokatalizy umożliwiającą szereg nowych transformacji, często w podejściu asymetrycznym, eliminując użycie katalizatorów zawierających toksyczne metale lub skracając wieloetapowe syntezy z zastosowaniem uciążliwych warunków reakcji.

Wśród organokatalizatorów można wyróżnić *N*-heterocykliczne karbeny (NHC) ze względu na wysoki stopień stabilności na wilgoć oraz tlen, a także niską toksyczność w porównaniu do katalizatorów zawierających toksyczne metale. Większość procesów katalizowana przez NHC inicjowana jest przez nukleofilowy atak karbenu na grupy karbonylowe dostępne w strukturze substratów. Prowadzi to do odwrócenia typowej polarności reagenta, co umożliwia przeprowadzenie transformacji niemożliwych z zastosowaniem zasad podstawowej chemii organicznej. Mnogość produktów pośrednich wygenerowanych z użyciem NHC umożliwia nowe ścieżki syntetyczne poszerzając zakres stosowalności tych organokatalizatorów. Szeroki zakres modyfikacji struktury *N*-heterocyklicznego karbenu jest dodatkową zaletą, ponieważ przez wprowadzenie odpowiednich podstawników możliwe jest sterowanie reaktywnością, selektywnością oraz zasadowością danego katalizatora. Zastosowanie chiralnej struktury NHC umożliwia indukcję asymetryczną prowadząc do otrzymania produktów z wysoką czystością enancjomeryczną, co jest niezwykle istotne w procesach projektowania nowych leków.

Chemia związków heterocyklicznych stanowi bardzo obszerną część chemii organicznej. Różnorodne pierścienie heterocykliczne znajdują się w ogromnej liczbie związków wokół nas, między innymi w lekach, agrochemikaliach lub produktach naturalnych. W związku z tym, rozwój nowych metod asymetrycznej syntezy wysoce funkcjonalizowanych związków heterocyklicznych stanowi istotny problem syntezy organicznej.

W pracy przedstawiono syntezę wybranych związków heterocyklicznych lub użytecznych prekursorów do ich syntezy (układów 1,4- lub 1,5-dikarbonylowych) z wykorzystaniem organokatalizy NHC. Pierwsza część badań dotyczyła wykorzystania problematycznych β,β -dipodstawionych akceptorów Michaela w wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera. Ta metodologia doprowadziła do syntezy pochodnych chroman-4-onów i 2,3-dihydrochinolin-4-onów z czwartorzędowym centrum stereogenicznym. Kolejnym etapem badań było wykorzystanie dwójakiej

natury układów 1,3-dikarbonylowych w warunkach organokatalizy NHC. W pierwszym z modeli układy 1,3-dikarbonylowe stanowiły dogodnie nukleofilowe substraty w reakcji annulacji [3+3] z elektrofilowym produktem pośrednim wygenerowanym z użyciem NHC. Następnie nukleofilowe otwarcie pierścienia 3,4-dihydropiran-2-onu z jednoczesnym odejściem cząsteczki szczawianu dimetylu umożliwiło otrzymanie użytecznych syntetycznie układów 1,5-dikarbonylowych. W dalszym toku badań wykazano, że przy odpowiednim doborze warunków reakcji jedna z grup karbonylowych dostępnych w sprzężonym układzie 1,3-dikarbonylowym może także reagować jako elektrofil. Krzyżowa reakcja benzoinowa z alifatycznymi aldehydami oraz następcza reakcja Paala-Knorra doprowadziła do syntezy tripodstawionych furanów wykazujących interesujące właściwości fotofizyczne. W ostatniej części pracy przedstawiono syntezę tricyklicznych pochodnych indolu oraz pochodnych chroman-4-onu za pomocą reakcji addycji produktu pośredniego Breslowa do oksymów. Wykazano, że w warunkach organokatalizy NHC odpowiednio aktywowane oksymy mogą być dogodnymi substratami w reakcji generowania syntetycznie wymagających chiralnych hydroksyloamin.

Abstract

The synthesis of highly functionalized organic compounds from readily available starting materials is the main goal of organic synthesis. Currently, the development of new synthetic pathways aims to be environmentally and economically sustainable, which involves reducing toxic waste, the number of synthesis steps, and the quantity of substrates used. Organocatalysis fits perfectly into this trend, enabling a series of new transformations, often with an asymmetric approach, eliminating the use of toxic metal catalysts or reducing the number of synthesis steps, frequently under harsh reaction conditions.

Among the organocatalysts, *N*-heterocyclic carbenes (NHCs) stand out due to their high stability to moisture and oxygen, as well as their lower toxicity compared to catalysts containing toxic metals. Most of the NHC-catalyzed reactions are initiated by nucleophilic attack of the carbene to carbonyl groups present in the structure of substrates. This leads to a reversal of the standard reagent polarity, which enables transformations inaccessible using the principles of basic organic chemistry. The variety of NHC-generated intermediates has been enabling new synthetic pathways, expanding the scope of applicability of these organocatalysts. The wide range of NHC structure modification is an additional advantage because, through the introduction of appropriate substituents, the control of reactivity, selectivity, and basicity is possible. The use of chiral NHC structures enables asymmetric induction leading to the synthesis of products with high enantiomeric purity, which can be crucial in the design of new drugs.

The chemistry of heterocyclic compounds is a broad area of organic chemistry. A variety of heterocyclic rings are found in many compounds around us, e.g. drugs, agrochemicals and natural products. Therefore, developing new asymmetric methods for the synthesis of highly functionalized heterocyclic compounds is a significant challenge in organic synthesis.

In this thesis, the formation of selected heterocyclic compounds or useful precursors to their synthesis (1,4- or 1,5-dicarbonyl systems) with the use of NHC organocatalysis was presented. The first part of the research concerned the use of β,β -disubstituted Michael acceptors as challenging partners in intramolecular Stetter reactions. This methodology leads to the synthesis of chroman-4-ones and 2,3-dihydroquinolin-4-ones derivatives with a quaternary stereogenic center. In the next step of the research, the aim was to exploit the dual nature of 1,3-dicarbonyl systems under NHC organocatalysis conditions. In the first reaction model, 1,3-dicarbonyl substrates acted as effective nucleophilic partners in [3+3] annulation reactions with electrophilic intermediates generated using NHCs. Subsequent nucleophilic opening of the 3,4-dihydropyran-2-one ring with the simultaneous elimination of the dimethyl oxalate molecule

enabled the generation of synthetically useful 1,5-dicarbonyl systems. Further research showed, that with the appropriate selection of reaction conditions one of the carbonyl groups available in the conjugated 1,3-dicarbonyl system can also react as an electrophile. The cross-benzoin reaction with aliphatic aldehydes, followed by a Paal-Knorr reaction led to the synthesis of trisubstituted furans with interesting photophysical properties. In the final part of the thesis, the formation of tricyclic indole and chroman-4-one derivatives through the addition of Breslow intermediate to oximes was presented. It was shown that, under NHC organocatalysis conditions, appropriately activated oximes can serve as convenient substrates for generating synthetically challenging chiral hydroxylamines.