

Synteza, struktura i reaktywność pochodnych izoindolu oraz ich zastosowanie jako prekursorów cyklicznych monoaminokarbenów

Karbeny są diwalencyjnymi związkami chemicznymi zawierającymi w swojej strukturze neutralny atom węgla, który na swojej powłoce walencyjnej ma dwa uwspólniane i dwa wolne elektrony. Istnienie tego typu związków chemicznych zostało po raz pierwszy zaproponowane na początku XX wieku przez Buchnera, co pozwoliło karbenom znaleźć swoje pierwsze zastosowania w syntezie organicznej. W szczególności uważane one były za kluczowe produkty przejściowe w reakcji aktywacji olefin prowadzącej do powstania pierścienia cyklopropanowego zaprezentowanej przez Staudingera. Niemniej jednak karbeny uważano za związki zbyt reaktywne, aby była możliwa ich izolacja, co znacząco ograniczało ich zastosowanie. Problem ten w latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku postanowił rozwiązać niemiecki naukowiec Hans-Werner Wanzlick. Pomimo iż nie udało mu się wyizolować stabilnych karbenów przeprowadzone przez niego badania leżą u podstaw zrozumienia reaktywności tych cząsteczek. Bazując na tych fundamentach Bertrand oraz Arduengo, niezależnie w 1988 i 1991 roku, wyizolowali pierwsze przykłady stabilnych karbenów. Ich przełomowe odkrycia umożliwiły lepsze zrozumienie natury chemicznej karbenów oraz opracowanie szeregu nowych zastosowań dla tych reaktywnych cząsteczek.

Współcześnie znanych jest wiele typów izolowalnych karbenów bazujących na różnych strukturach. Pomimo olbrzymich postępów tej dziedziny chemii, rodzaj zaprezentowany w 2015 roku, nazwany cyklicznymi (amino)(arylo)karbenami (CAArC), pozostaje niewyizolowany a jego reaktywność nie jest dobrze poznana. CAArC bazują na cyklicznej strukturze, w której karbenowy atom węgla podstawiony jest jednym atomem azotu oraz grupą arylową. Takie ułożenie atomów w cząsteczce znacząco zwiększa elektrofilowość karbenowego atomu węgla, a zarazem pozwala zachować jego charakter nukleofilowy. W wyniku tego CAArC są zasadniczo doskonałymi σ -donorami jak i π -akceptorami oraz cechują się małą różnicą energetyczną pomiędzy singletowym i trypletowym stanem karbenu. Ze względu na tę niską różnicę energetyczną związki te są niezwykle reaktywne, co uniemożliwiało wszystkie podjęte próby ich izolacji, a nawet detekcji. Na skutek powyższych właściwości CAArC opisane zostały dotychczas tylko w kilku pracach, podkreślając potrzebę opracowania nowych metod ich skutecznego generowania. Lepsze poznanie natury tych związków powinno zatem otworzyć drogę do lepszego zrozumienia ich własności chemicznych, co w przyszłości może się przyczynić do znalezienia dla nich nowych innowacyjnych zastosowań. W związku z powyższym niniejsza praca ma na celu lepsze poznanie chemii cyklicznych (amino)(arylo)karbenów opartej o szkielet izoindolu, opracowaniu ich syntezy oraz zbadaniu ich struktury i reaktywności.

W pierwszej części przeprowadzonych badań przedstawiono syntezę alkoholowych adduktów CAArC wychodząc ze znanych 1,1-difenyłowych soli izoindoliowych. Otrzymane addukty posłużyły do „*in situ*” generowania wolnych karbenów w procesie termolizy,

co zostało potwierdzone za pomocą wychwycenia powstałego CAArC z wykorzystaniem siarki atomowej oraz analizy termogravimetrycznej. Niemniej jednak nukleofilowość zasad alkoholanych uniemożliwiła skuteczne generowanie wolnego karbenu tą metodą, dlatego w kolejnej części badań użyto zasad nienukleofilowych. Reakcja soli izoindoliowych z octanem miedzi(I) pozwoliła otrzymać pierwszy znany kompleks typu Cu-CAArC, potwierdzając efektywne generowanie karbenu w tym procesie. Zastosowanie octanu sodu oraz bis(trimetylosililo)amidku litu w reakcji deprotonowania pozwoliło otrzymać pochodną antracenu, której postulowany mechanizm powstawania przebiega poprzez reakcję ekspansji pierścienia wygenerowanego karbenu. Otrzymane wyniki wskazały na konieczność otrzymania soli izoindoliowych o podstawnikach innych niż fenyłowe w celu skutecznego generowania CAArC.

Druga część przeprowadzonych badań przedstawia syntezę nowych soli izoindoliowych podstawionych grupą adamantylową. Wprowadzenie tej zabudowanej sterycznie i niereaktywnej chemicznie grupy do prekursorów karbenów pozwoliło dokonać pierwszej bezpośredniej detekcji nieuchwytnego dotychczas CAArC przy wykorzystaniu spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR). W szczególności, reakcja deprotonowania podstawionej grupą adamantylową soli izoindoliowej za pomocą bis(trimetylosililo)amidku potasu w deuterowanym tetrahydrofuranie pozwoliła zaobserwować charakterystyczny sygnał węgla karbenowego na widnie ^{13}C NMR (300 ppm). Wygenerowany CAArC pozostawał stabilny w temperaturze -30°C . W wyższych temperaturach obserwowano insercję wygenerowanego karbenu do wiązania N-H obecnej w układzie reakcyjnym bis(trimetylosililo)aminy. W wyniku przeprowadzonej reakcji udało się wyizolować odpowiedni aminowy addukt CAArC. Ostatnia część badań opisuje syntezę nowej naftyłowej soli izoindoliowej zawierającej w swojej strukturze grupę adamantylową, która ze względu na swoją geometrię uniemożliwia reakcje insercji wolnego karbenu do powstającej w układzie reakcyjnym aminy. Deprotonowanie otrzymanej soli naftyłowej za pomocą bis(trimetylosililo)amidku potasu prowadziło do otrzymania pochodnej benzocyklobutanu powstającej w reakcji kontrakcji pierścienia wygenerowanego karbenu. Wynik ten wskazuje na niestabilność CAArC bazujących na strukturze izoindolu w temperaturze pokojowej niezależnie od zastosowanych w pracy podstawników tego heterocyklu.

Podsumowując, w niniejszej pracy przedstawiono różne metody generowania karbenów opartych o strukturę izoindolu. Badania doprowadziły do opracowania nowych prekursorów karbenowych oraz pierwszej bezpośredniej detekcji wolnego CAArC. Dodatkowo opisane reakcje ekspansji i kontrakcji pierścienia CAArC są pierwszymi przykładami intramolekularnej reaktywności tego typu karbenów. Otrzymane wyniki wskazują, że izoindolowy szkielet CAArC nie pozostaje obojętny chemicznie. Aryłowy podstawnik poprzez interakcję z pustym orbitalem karbenowego atomu węgla efektywnie obniża energię tego orbitalu, co prowadzi do nietypowej reaktywności CAArC.