

## 2. Załącznik do wniosku

### **Autoreferat**

Przedstawiający opis dorobku i osiągnięć naukowych określonych  
w art. 16 ust. 2 ustawy (w języku polskim)

---

**Dr Przemysław Boratyński**

Zakład Chemii Organicznej

Wydział Chemiczny

**Politechnika Wrocławska**

## Autoreferat

### 1. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

- a. Magister chemii, **2003**, Uniwersytet Wroclawski. Praca magisterska „Synteza analogów fragmentu białka HLA-DQ RGDVYT o właściwościach immunomodulatorowych” (pod kierunkiem prof. Zbigniewa Szewczuka i dra Piotra Stefanowicza)
- b. Doktor nauk chemicznych, **2008**, Politechnika Wroclawska. Rozprawa doktorska zatytułowana: „**Synteza nowych chiralnych ligandów z wykorzystaniem łatwo dostępnych alkaloidów**” (promotor prof. Jacek Skarżewski)

### 2. Informacje o zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- a. **2008-2012** asystent, Wydział Chemiczny, Politechnika Wroclawska (urlop bezpłatny w latach 2009-2011)
- b. **2009-2011** postdoctoral researcher, University of Nebraska Lincoln
- c. od **2012** adiunkt, Wydział Chemiczny, Politechnika Wroclawska

### 3. Osiągnięcia wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

#### a. Tytuł osiągnięcia naukowego:

Selektywne modyfikacje alkaloidów drzewa chinowego

#### b. Wykaz publikacji (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)

##### H1. Boratynski, P.J.\*,

A permutation approach to the assignment of the configuration to diastereomeric tetrads by comparison of experimental and *ab initio* calculated differences in NMR data, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2017**, *13*: 2478-2485; Beilstein Institut [IF=2.337; cyt. = 0].

##### H2. Boratyński, P.J.\*, Kowalczyk, R., Kobyłańska, A., Bąkowicz, J.,

Tricyclic quaternary ammonium salts derived from *Cinchona* alkaloids, *Journal of Organic Chemistry*, **2016**, *81*: 12489-12493; ACS [IF=4.849; cyt. = 0].

##### H3. Boratyński, P.J.\*, Kowalczyk, R.,

Click-dimerized *Cinchona* Alkaloids, *Journal of Organic Chemistry*, **2016**, *81*: 8029-8034; ACS [IF=4.849; cyt. = 2].

**H4. Boratyński, P.J.\***,  
Dimeric *Cinchona* alkaloids,  
*Molecular Diversity*, **2015**, *19*: 385-422; Springer [IF=2.080; cyt. = 5].

**H5. Boratyński, P.J.\***, Skarzewski, J.,  
Diastereoselective Corey-Chaykovsky 9-epoxymethylation of *Cinchona* alkaloids: Access to chiral scaffolds with diverse functionalities,  
*Journal of Organic Chemistry*, **2013**, *78*: 4473-4482; ACS [IF=4.638; cyt. = 11].

**H6. Boratyński, P.J.**, Skarzewski, J.\*, Sidorowicz, Ł.,  
Stereochemistry of hydrophosphonylation of 9-aminoquinine Schiff bases,  
*Arkivoc*, **2012**, vi: 204-215; Arkat USA [IF=1.057; cyt. = 2].

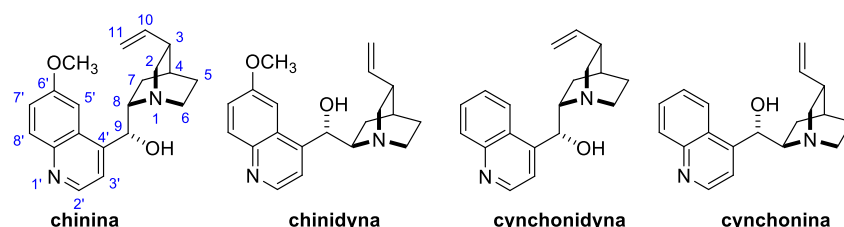
**H7. Boratyński, P.J.**, Turowska-Tyrk, I., Skarzewski, J.\*,  
Synthetic approaches to 9-arylated *Cinchona* alkaloids: Stereoselective addition of Grignard reagents to cinchonanones and hydroxylation of 9-phenylcinchonanes,  
*Tetrahedron Asymmetry*, **2012**, *23*: 876-883; Elsevier [IF=2.115; cyt. = 3].

**H8. Boratyński, P.J.**, Skarzewski, J.\*,  
New functional derivatives of 9-phenylquinine,  
*Synthesis*, **2009**, 3113-3119; Thieme [IF=2.572; cyt. = 3]

Sumaryczny *Impact Factor* prac składających się na osiągnięcie: **24,497** przy liczbie 26 cytowań.

### c. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Alkaloidy to zasadowe, azotowe heterocykliczne substancje występujące głównie w królestwie roślin. Są one odpowiedzialne za toksyczność wielu roślin, ale w odpowiednio dobranej dawce niektóre alkaloidy są skutecznymi lekami. Kora peruwiańskich krzewów z rodzaju *Cinchona* L. (drzewo chinowe) była pierwszym skutecznym lekiem przeciw malarii. Blisko 200 lat temu po raz pierwszy wyizolowano substancję aktywną, alkaloid chininę.<sup>1</sup> Substancja ta stosowana jest również obecnie w leczeniu opornej malarii, choć nie jest już jedynym dostępnym lekiem. Izomer chininy - chinidyna używana jest do leczenia zaburzeń rytmu serca (Rys. 1). Współcześnie, alkaloidy chinowca i ich pochodne znalazły zastosowanie jako katalizatory lub ligandy w syntezie asymetrycznej. W 2001 roku, prof. Sharpless, twórca asymetrycznej dihydroksylacji i aminohydroksylacji z wykorzystaniem kompleksów osmu i eterów alkaloidów,<sup>2</sup> został uhonorowany między innymi za to osiągnięcie nagrodą Nobla.

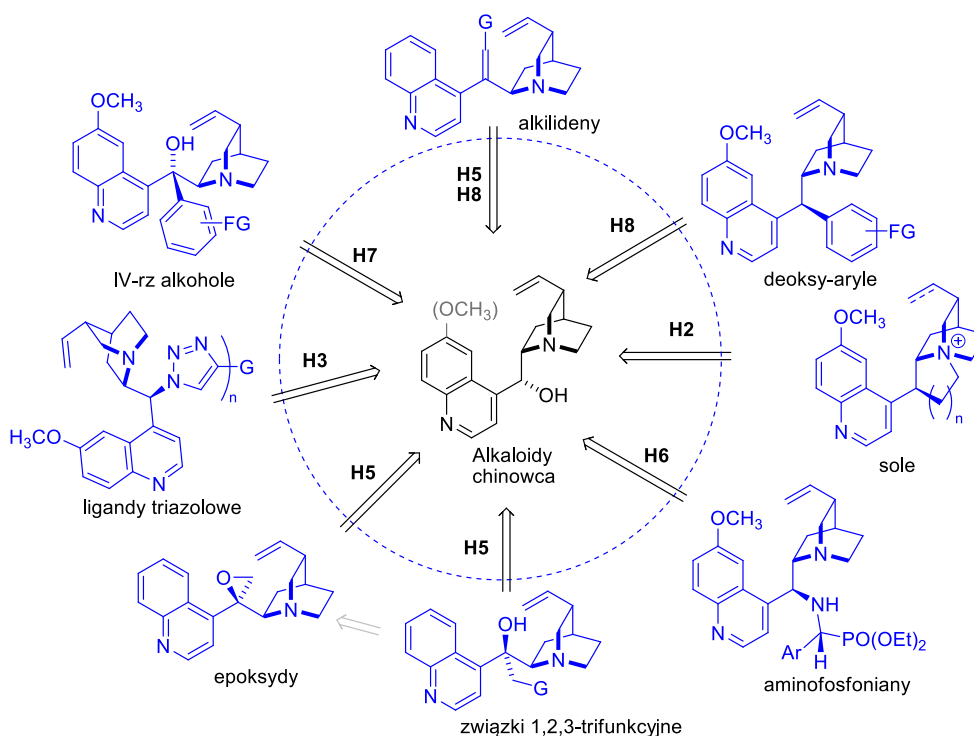


**Rys. 1.** Cztery główne alkaloidy drzewa chinowego i numeracja atomów wg. Rabego

<sup>1</sup> Pelletier, P. J.; Caventou, J.-B. *Ann. Chim.* **1820**, *15*, 289-364.

<sup>2</sup> Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.

Główne alkaloidy drzewa chinowego składają się z pierścieni chinoliny i chinuklidyny połączonych mostkiem złożonym z jednego atomu węgla i przyłączoną do niego grupą hydroksylową. Posiadają 4 niezależne centra stereogeniczne, a poszczególne alkaloidy różnią się konfiguracją na dwóch centrach (8,9) (Rys 1.). Pozornie prosta struktura stanowiła poważne wyzwanie dla syntezy totalnej. Trudności w powtórzeniu niektórych wyników przekształceń alkaloidów prowadziły do trwających przez wiele lat kontrowersji i sporów.<sup>3</sup>



**Rys. 2.** Graf otrzymanych klas pochodnych alkaloidów drzewa chinowego

Badania przekształceń alkaloidów drzewa chinowego stały się celem mojej pracy badawczej. W przedłożonym dziele przedstawiłem wyniki syntezy wielu nieznanymi wcześniej pochodnych alkaloidów (Rys. 2). W trakcie badań, okazało się, że przebieg stereochemiczny niektórych z wiodących do nich transformacji nie był oczywisty. Połączenie w jednej wielofunkcyjnej cząsteczce chiralnego 1,2-aminoalkoholu, którego częścią jest nukleofilowe centrum chinuklidyny oraz aromatycznego pierścienia chinoliny powoduje nietypowe lub niespodziewane zjawiska. Obserwuje się efekty grup kierujących, oddziaływań sterycznych, stereoelektronowych, elektrostatycznych oraz udział grupy sąsiedniej. Na przykład reakcja kwaśnej hydrolizy estrów sulfonowych alkaloidów o różnych konfiguracjach w pozycji 9 (*epi*, *nat*) prowadziła wyłącznie do powstania produktu o jednej konfiguracji w tej pozycji (*epi*).<sup>4</sup> W początkowym okresie moich badań zauważyłem, że podobne zachowanie (stereokonwergencja) występuje dla 9-halogeno-9-deoksy alkaloidów w reakcji z odczynnikami Grignarda.<sup>5</sup> Te same substraty w reakcji nieoczekiwanej dimeryzacji indukowanej metalami alkalicznymi lub alkilolitem także prowadziły do pojedynczego produktu o określonej konfiguracji w pozycji 9.<sup>6</sup> Zaskoczeniem

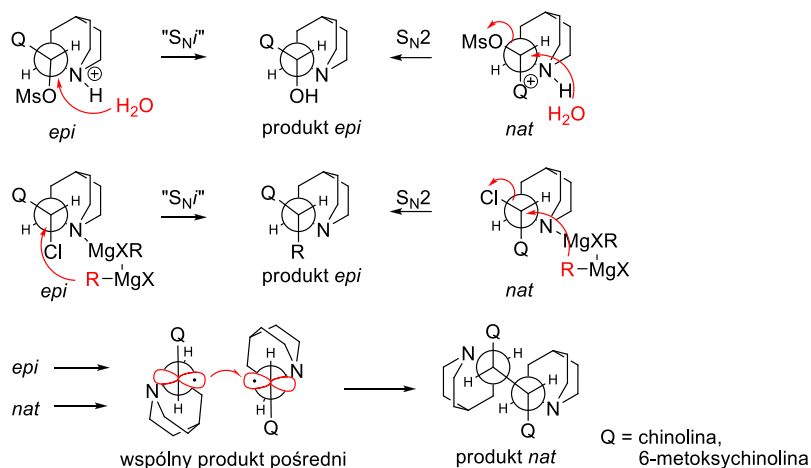
<sup>3</sup> (a) Kaufman, T. S.; Rúveda, E. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 854-885; (b) Smith, A. C.; Williams, R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1736-1740.

<sup>4</sup> Braje, W. M.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2539.

<sup>5</sup> Boratyński, P. J.; Turowska-Tyrk, I.; Skarżewski, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 385-388.

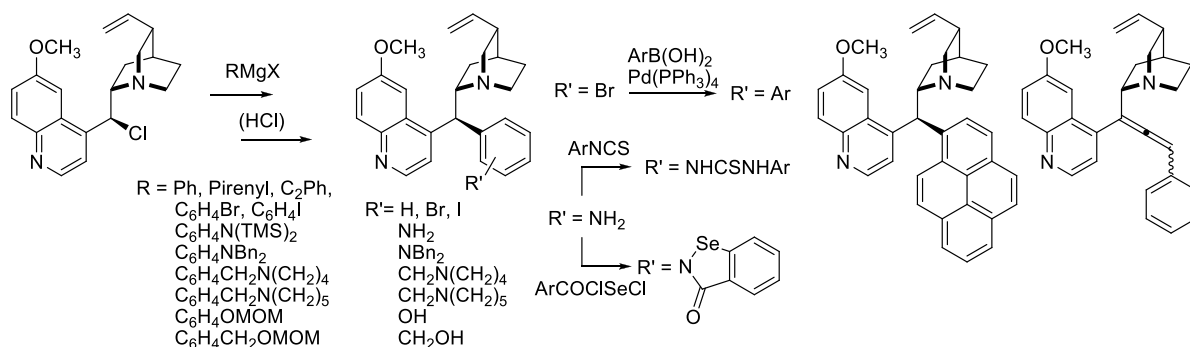
<sup>6</sup> Boratyński, P. J.; Turowska-Tyrk, I.; Skarżewski, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7357-7360.

było jednak to, że skutek stereochemiczny tych pozornie podobnych transformacji był przeciwny – czyli konfiguracja dimeru (*nat*) była przeciwna do konfiguracji arylowanych alkaloidów (*epi*). Wszystkie trzy przytoczone procesy musiały przebiegać według odmiennych mechanizmów (Rys. 3).



**Rys. 3.** Reakcje stereokonwergentne alkaloidów drzewa chinowego i ich postulowane wyjaśnienie<sup>4,6</sup>

Reakcja substytucji odczynników  $sp^2$  Grignarda okazała się mieć szeroki zakres stosowalności [H8] i pozwoliła na wprowadzenie z dość dobrą wydajnością i całkowitą stereoselektywnością ugrupowań arylowych zawierających różne heteroatomy, w tym zabezpieczone grupy hydroksylowe<sup>7</sup> czy aminowe,<sup>8</sup> które można było później uwolnić i poddać kolejnym przekształceniom. Reakcja odczynników magnezoorganicznych o hybrydyzacji  $sp$  prowadziła do następczego przegrupowania alkinu typu benzyłowego do allenu. Tworząca się w sposób nieselektywny oś stereogeniczna w allenie skutkowała powstaniem dwóch diastereomerów w porównywalnych ilościach (Rys 4).



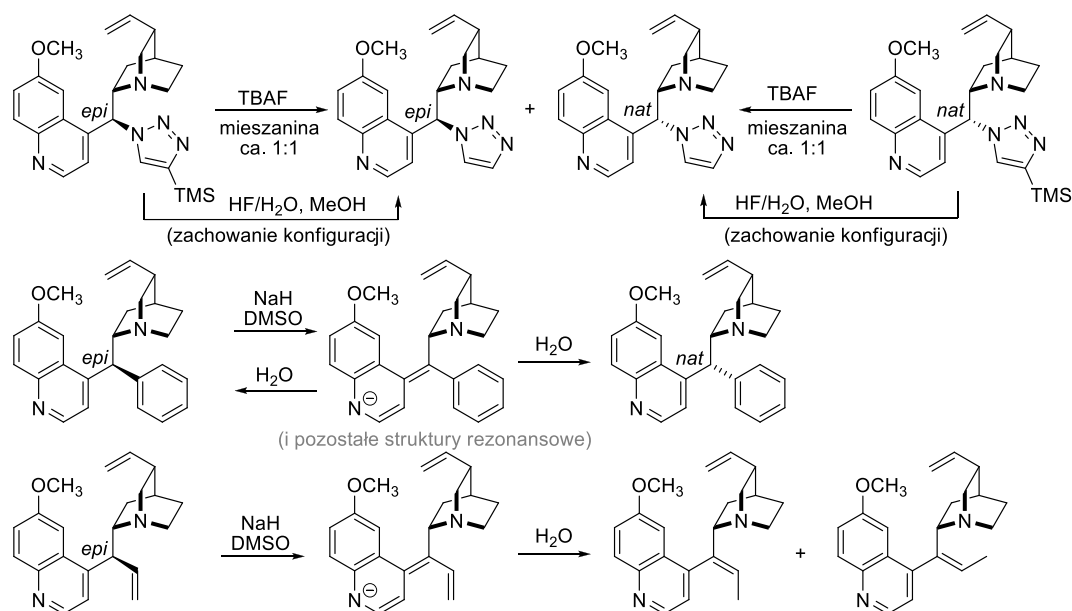
**Rys. 4.** Wachlarz pochodnych otrzymanych na drodze substytucji odczynników Grignarda

Zbieżność stereochemiczna reakcji halogenków z odczynnikami Grignarda początkowo uniemożliwiała otrzymanie produktów o innej konfiguracji w pozycji 9 (tj. *nat*). Opracowaną drogą do otrzymania tych produktów była celowana epimeryzacja. Odpowiednie izomery otrzymałem na drodze tymczasowego deprotonowania w pozycji 9 z użyciem dimsylanu sodowego, a następnie

<sup>7</sup> (a) Quigely, C.; Rodríguez-Docampo, Z.; Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1443–1445; (b) Rodríguez-Docampo, Z.; Quigely, C.; Tallon, S.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2407–2414.

<sup>8</sup> Zielińska-Błajet, M.; Boratyński, P. J.; Palus, J.; Skarzewski, J. *Tetrahedron* **2013**, 69, 10223–10229.

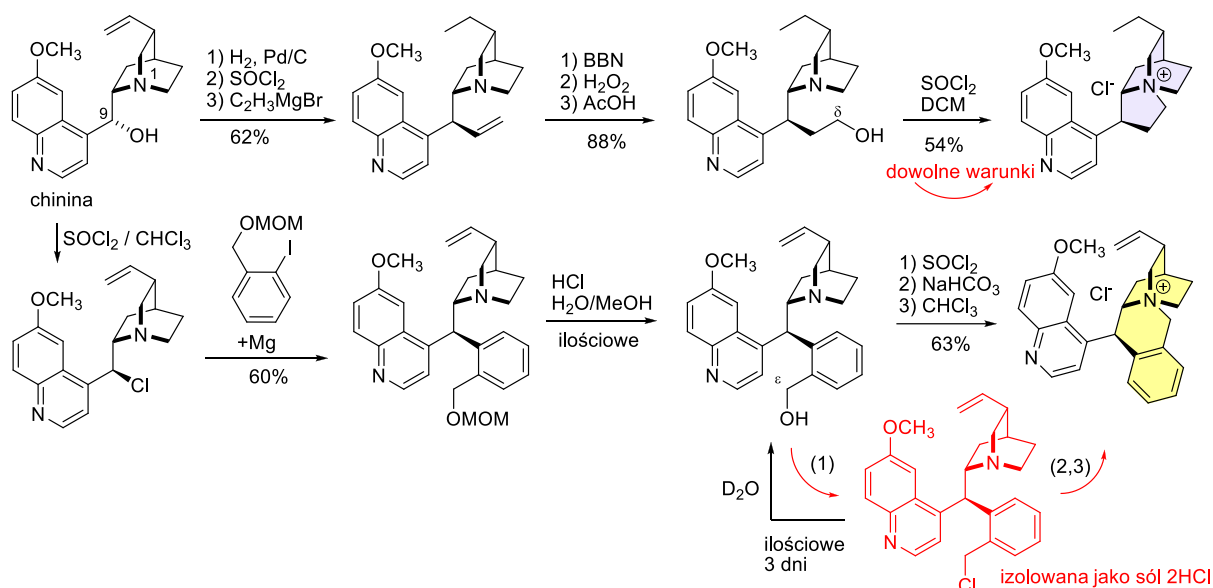
ponownego protonowania na przykład pod wpływem wody (Rys. 5) [H1, H7]. Utworzone w reakcji mieszaniny zawierały porównywalne ilości 9-epimerów 9-fenylo-9-deoksyalkaloidów. Brak selektywności na tym etapie zdaje się potwierdzać zaproponowany wcześniej mechanizm kierowanej addycji związków Grignarda,<sup>5</sup> poprzez wykluczenie następczej indukcji stereogenicznej na drodze zasadowej epimeryzacji. Szczególnie łatwo ulegały deprotonowaniu w pozycji 9 pochodne alkaloidów zawierające w tej pozycji dodatkowy pierścień 4-TMS-triazolu. W przypadku tych pochodnych wystarczyło działanie TBAF zarówno w warunkach ściśle bezwodnych jak i wobec wody. Otrzymany wynik wskazuje, że po oderwaniu TMSF dochodzi do szybkiego przeniesienia protonu 9 w pozycję 4 anionu triazolu. W reakcjach uzyskiwano równomolowe mieszaniny epimerów 9-triazolo-alkaloidów. Usunięcie grupy TMS bez epimeryzacji było możliwe przy użyciu rozcieńczonego wodno-metanolowego roztworu fluorowodoru [H1,H3]. Deprotonowanie 9-winylo-9-deoksy alkaloidu (z użyciem NaDMSO) prowadziło do migracji wiązania podwójnego, a utworzone produkty z wiązaniem sprzężonym z aromatycznym układem chinoliny były mieszaniną izomerów *E* i *Z* (Rys. 5).



**Rys. 5.** Epimeryzacja 9-arylo i winylo 9-deoksy alkaloidów

Wykorzystanie substytucji odczynników Grignarda z 9-halogeno-9-deoksy alkaloidami pozwoliło mi w sposób znaczący zmodyfikować szkielet alkaloidu. Opracowałem syntezę tri i tetracyklicznych czwartorzędowych soli amoniowych, w których zamknięty został nowy pierścień między atomem C9 a atomem azotu chinuklidyny. W pierwszym etapie 9-halogeno-9-deoksy alkaloidy poddano substytucji z odczynnikami Grignarda, tak dobranymi, aby na dalszych etapach syntezy możliwe było wygenerowanie centrum elektrofilowego (Rys. 6). W tym celu wprowadzono grupę winylową, którą następnie borowodorowano-utleniano otrzymując pochodną 9-(2-hydroksyetylową). Innym razem wprowadzono grupę 9-(2-hydroksymetylofenylową) zabezpieczoną tymczasowo w postaci acetalu (grupą MOM). Uzyskane  $\delta$ - i  $\epsilon$ -aminoalkohole różniły się istotnie ze względu na łatwość, z którą zachodziło zamknięcie nowego pierścienia. Pierścień pięcioczłonowy tworzył się natychmiast przy praktycznie każdej próbie podstawienia grupy  $\delta$ -hydroksylowej, nawet w warunkach typowych dla reakcji Mitsunobu. W żadnej z prób nie wyizolowano produktu reakcji z zewnętrznym nukleofilem, a jedynie produkty zamknięcia

pierścienia. Z drugiej strony możliwe było otrzymanie  $\epsilon$ -elektrofilowych pochodnych (np. chlorku typu benzylowego), które wchodziły w reakcję z zewnętrznymi nukleofilami takimi jak cząsteczka wody w umiarkowanych kwaśnych warunkach (Rys. 6) [H2].



**Rys. 6.** Syntezy tricyklicznych soli czwartorzędowych

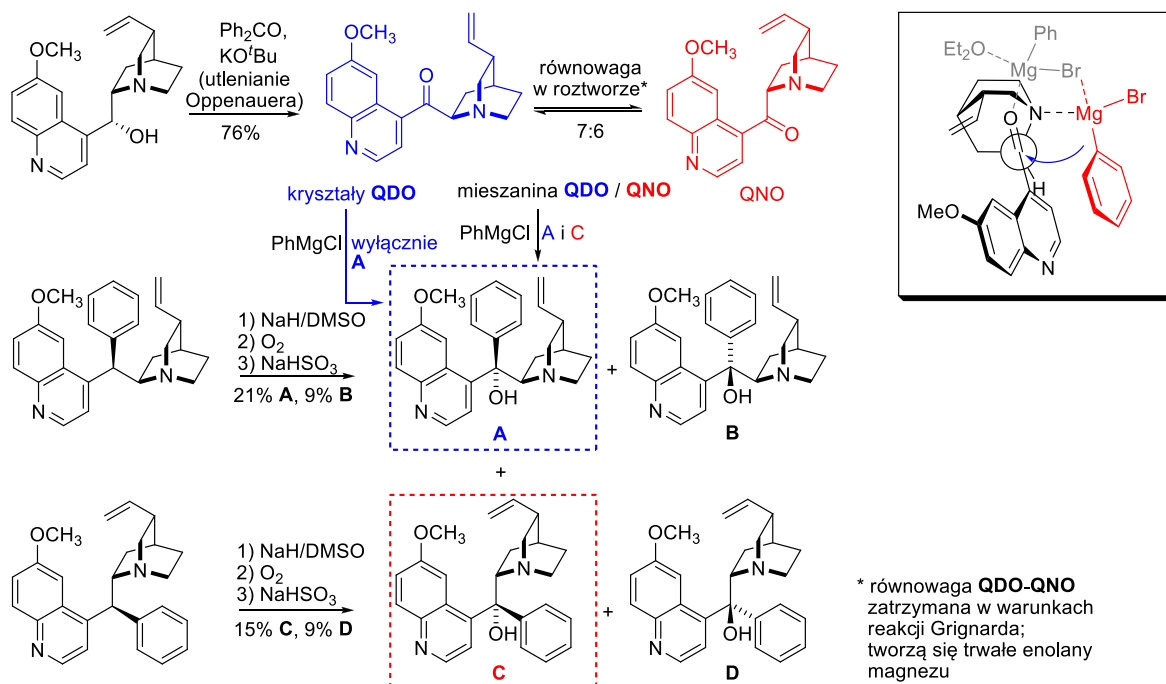
Otrzymane sole z układem 1-azonia-benzo[3,4]tricyklo[6.2.2.0<sup>1,6</sup>]dodekanu były *de facto* analogiem *N*-benzylo alkaloidów, które są powszechnie wykorzystywane jako chiralne katalizatory przeniesienia międzyfazowego (PTC). W porównaniu do klasycznych katalizatorów PTC, np. *N*-benzylo-cynchonidyny, uzyskane struktury były usztywnione poprzez zamknięty pierścień obejmujący grupę benzylową, co jednak nie przełożyło się na skuteczność katalityczną. Przymuszenie zatłoczenie wokół ładunku dodatniego, nie sprzyja tworzeniu zwartej pary jonowej, a bliska kulistej symetria wokół ładunku dodatniego nie zapewnia dostatecznego różnicowania w reakcjach asymetrycznych. Zwiększona bariera rotacji pierścienia chinoliny (wyznaczona na 15 kcal/mol, a obliczona metodami DFT na 14-15 kcal/mol) skutkowałą obecnością dwóch populacji konformerów w eksperymentach NMR [H2].

Rozbudowa szkieletu węglowego alkaloidów w pozycji 9 możliwa była także na drodze addycji do chinidynonu – ketonu, który jest produktem utleniania II-rzędowego alkoholu w pozycji 9. Grupa karbonylowa w pozycji 9 oznacza usunięcie jednego z centrów stereogenicznych (9) i łatwą epimeryzację w roztworze w sąsiedniej pozycji ( $\alpha$ , 8). Prowadzenie reakcji w sposób selektywny do jednego lub dwóch możliwych do rozdzielania produktów nie było oczywiste. Wychodząc z ketonu otrzymałem mieszaniny czterech pochodnych w reakcji eteru hydroksyloaminy, a także cztery alkeny w reakcji HWE.

Reakcja addycji odczynników Grignarda do ketonów wymagała szczegółowego zbadania. Konfiguracja produktu reakcji z jodkiem metylomagnezowym była wcześniej zaproponowana wyłącznie na podstawie podobieństwa wartości skręcalności właściwych.<sup>9</sup> Okazało się, że reakcja rzeczywiście zachodzi w sposób wysoce stereoselektywny. Konfiguracja utworzonego produktu była konsekwencją związania magnezu w odczynniku Grignarda przez atom azotu chinuklidyny. Wydajność procesu była początkowo niewielka, ze względu na nieodwracalną w warunkach reakcji

<sup>9</sup> Woodward, R. B.; Wendler, N. L.; Brutschy, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1425–1429.

enolizację ketonu. W pewnym stopniu ograniczyłem enolizację poprzez zmianę rozpuszczalnika reakcji (DCM) uzyskując umiarkowanie dobre wydajności reakcji. Reakcja Grignarda dostarczała praktycznie pojedynczy izomer 9-arylowanego lub 9-alkilowanego alkaloidu o konfiguracji 8*R*,9*S*. Produkty o innych konfiguracjach osiągnąłem na drodze deprotonowania odpowiednich 9-deoksy-9-arylo alkaloidów a następnie reakcji z tlenem (autooksydacja). Proces ten okazał się zachodzić z umiarkowanie niską diastereoselekcją (dr.  $\leq 2:1$ ; Rys. 7) [H7]. Dla znanej z literatury autooksydacji cynchonanu stereoselektywność była znacznie lepsza (dr.  $>5:1$ ), ale większe były też różnice w wielkości podstawników w pozycji 9.<sup>10</sup>

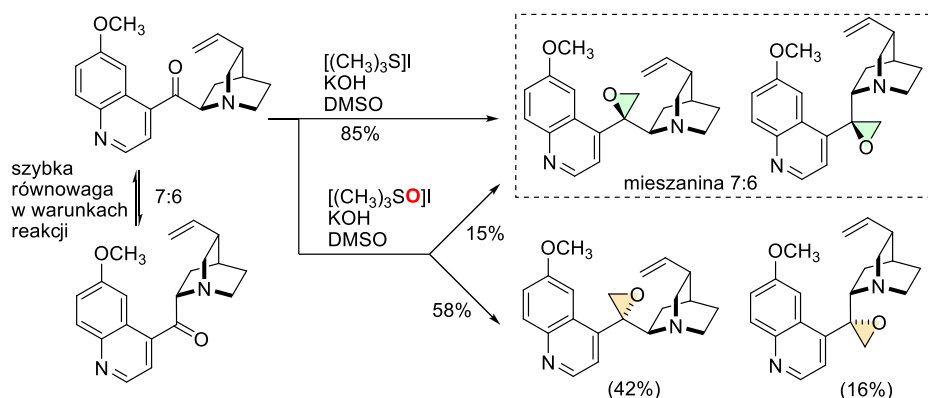


**Rys. 7.** Otrzymywanie 9-fenilo alkaloidów oraz proponowana struktura kompleksu z odczynnikiem Grignarda wyjaśniająca kierunek addycji (ramka)

9-Keton wykorzystano także do reakcji z ylidami siarkowymi (reakcja Corey-Chaykovsky'ego) [H5]. Okazało się, że przy użyciu ylidu generowanego z jodku trimetylosulfoniowego tworzyły się wszystkie cztery możliwe produkty różniące się konfiguracją w pozycjach 8 i 9. Wykorzystanie, natomiast ylidu otrzymanego z jodku trimetylosulfoniowego, znanego raczej z mniejszej selektywności, prowadziło tylko do dwóch izomerycznych produktów. Jeden z produktów był pochodną chininy a drugi chinidyny, obydwa o tej samej względnej konfiguracji w pozycjach 8 i 9 (*like*). Konfigurację wszystkich produktów ustalono na drodze interpretacji wyników eksperymentów NMR w połączeniu z obliczeniami DFT. W istocie okazało się, że proces 8-epimeryzacji ketonu w warunkach reakcji jest szybki w porównaniu z addycją ylidu. Addycja jest zaś wysoce diastereoselektywna dla ylidu sulfoniowego (Rys. 8).

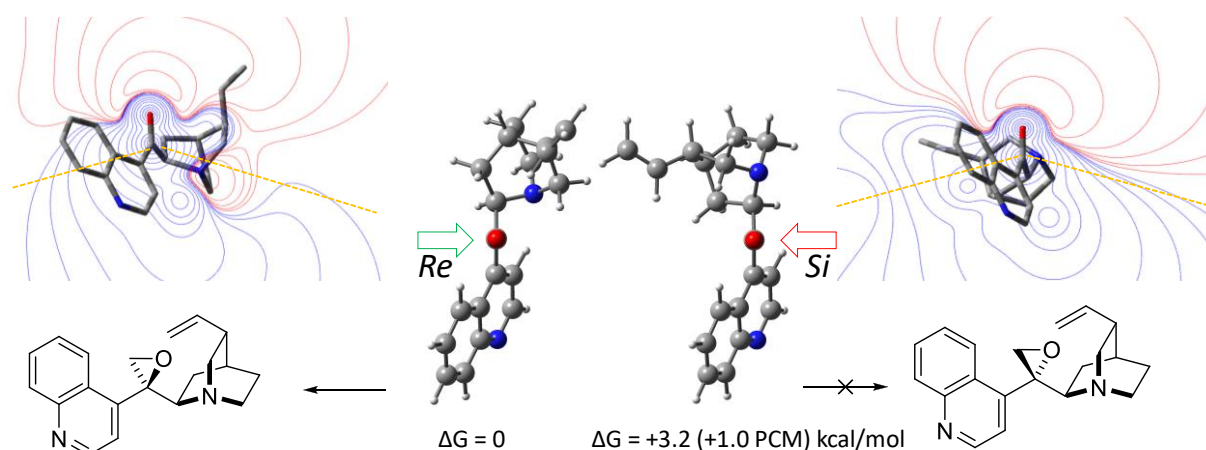
<sup>10</sup> Gutzwiller, J.; Uskoković, M. R, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 576-581.





**Rys. 8.** Reakcje ylidów siarkowych z chinidynonem

Kierunek addycji był przeciwny do tego zaobserwowanego dla odczynników Grignarda [H7] oraz redukcji glinowodorkami.<sup>11</sup> Strona, od której następowała addycja była zgodna z tą zaobserwowaną przy trifluorometylowaniu za pomocą TMS-CF<sub>3</sub>, dla której autorzy nie przedstawili wyjaśnienia stereochemicznego.<sup>12</sup> Zaproponowałem hipotezę wyjaśniającą przyczynę takiej selektywności, według której obserwowany przebieg reakcji jest konsekwencją kombinacji efektów elektrostatycznych i stereoelektronowych bardziej niż efektu Cieplaka<sup>13</sup> [H5]. Zgodnie z tą propozycją, addycja powinna zachodzić ze strony przeciwnej do pary elektronowej atomu azotu chinuklidyny. Dwie najniższe energetyczne konformacje ketonu charakteryzują się większym ujemnym potencjałem elektrostatycznym po stronie *Si*. W obu konformacjach możliwe jest także nakładanie pary elektronowej atomu azotu z orbitalem π\* grupy karbonylowej od strony *Si*. Oddziaływania steryczne mają charakter drugorzędny, gdyby tak nie było dla dwóch konformacji wynik stereochemiczny reakcji byłby odmienny, co nie jest spójne z obserwowaną wysoką diastereoselektywnością (Rys. 9). Wspomniane efekty tłumaczyłyby także przebieg addycji z udziałem odczynnika Ruperta.<sup>12</sup> Analogiczne wyjaśnienie zaproponowano wcześniej dla reakcji rodnikowych cynchonanu.<sup>10</sup>



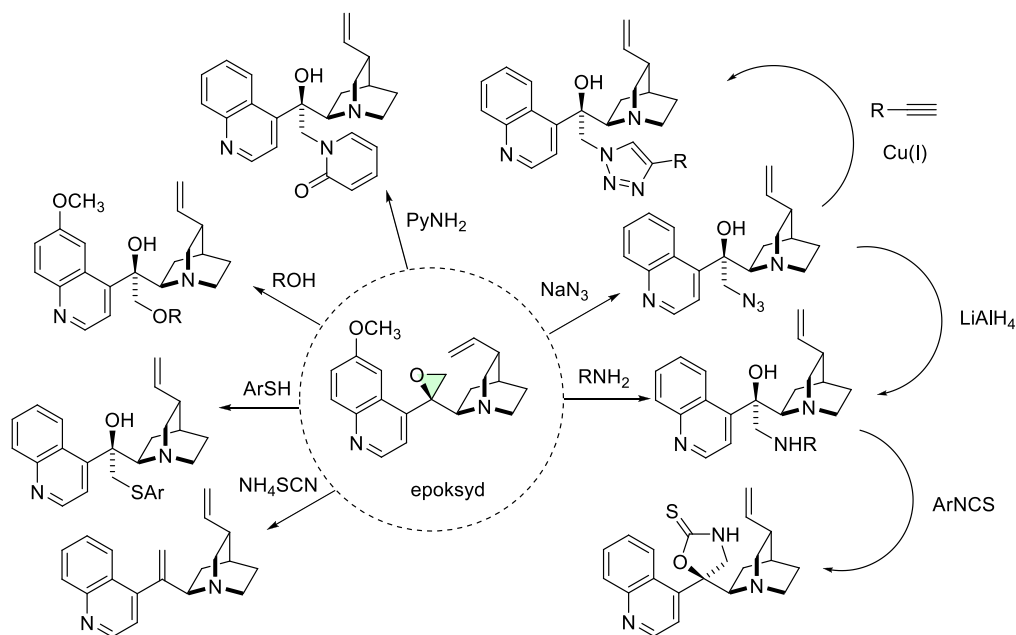
**Rys. 9.** Dwie konformacje cynchoninonu: modele cząsteczkowe, względna energia w fazie gazowej oraz w modelu rozpuszczalnika (PCM), trajektorie addycji nukleofila oraz mapy potencjału elektrostatycznego wyznaczonego na ich płaszczyźnie, struktury końcowych produktów addycji ze strony *Re* i *Si*.

<sup>11</sup> Gutzwiller, J.; Uskoković, M. R. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1494–1503.

<sup>12</sup> Prakash, G. K. S.; Wang, F.; Ni, C.; Shen, J.; Haiges, R.; Yudin, A. K.; Mathew, T.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9992–9995.

<sup>13</sup> Cieplak, A. S. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1265–1336.

W reakcji ylidów sulfoksoniowych pierwszy etap, tj. addycja, jest odwracalna. Natomiast kinetyczne produkty pośrednie (betainy) wydają się, na podstawie częściowych wyników obliczeń DFT, mniej trwałe od ich epimerów. Skutkiem równowagowania betain jest otrzymanie czteroskładnikowej mieszaniny. W przypadku pochodnych cynchoniny i cynchonidyny rozdzieliłem, w miarę efektywnie, epoksydy na drodze frakcyjnej krystalizacji na poszczególne czyste izomery. Epoksydy są uważane za reaktywne cząsteczki, które względnie łatwo można przekształcić w różnorodne pochodne. Epoksymetylo-alkaloidy były względnie trwałe wobec wielu nukleofili, a w temperaturze pokojowej reagowały jedynie z aromatycznymi tiolanami. Odpowiednio dobierając warunki reakcji otwarcia otrzymałem wiele pochodnych zawierających heteroatomy tlenu, azotu i siarki (Rys. 10). Za każdym razem otwarcie pierścienia następowało na niższej rzędowym atomie węgla zgodnie z mechanizmem  $S_N2$ , zarówno w warunkach zasadowych jak i wobec różnych kwasowych katalizatorów (chlorek amonu, nadchloran litu, kwas karboksylowy). Niestety, nie powiodły się próby redukcji epoksydu do alkoholu, które pozwoliłyby na korelację chemiczną z 9-metylo-alkaloidem o jednoznacznie ustalonej konfiguracji (por. **H7**). Addycja jonu rodankowego skutkowała, natomiast usunięciem tlenu z utworzeniem 9-metylideno pochodnej cynchonanu. Produktu tego nie uzyskano na typowej drodze z użyciem fosfiny [**H5**].



**Rys. 10.** Reakcje otwarcia epoksydów i wybrane dalsze przekształcenia produktów

9-Azydometylo-alkaloidy, otrzymane poprzez otwarcie epoksydów azydkiem sodu, wykorzystano do sprzęgania z substancjami o aktywności przeciwnowotworowej w reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji Huisgena.<sup>14</sup> Innym razem epoksydy posłużyły do otrzymania heterocyklicznych pochodnych z pierścieniami pirydyny i fenantroliny. Przy użyciu 2-amino pirydyny reakcja prowadziła do otwarcia za pomocą heteroaromatycznego atomu azotu, a nie pierwszorzędowej grupy aminowej. Za każdym razem reakcje otwarcia z udziałem heterocyklicznych tionów przebiegały wysoce selektywnie dając tioetery z dobrą wydajnością.<sup>15</sup> Przy okazji heterocyklicznych

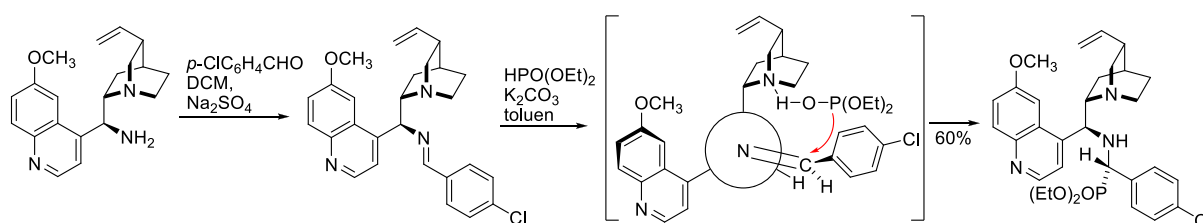
<sup>14</sup> Skiera, I.; Antoszczak, M.; Trynda, J.; Wietrzyk, J.; **Boratyński, P. J.**; Kacprzak, K.; Huczyński, A. *Chem. Biol. Drug Des.* **2015**, *86*, 911-917.

<sup>15</sup> Zielińska-Błajet, M.; **Boratyński, P. J.**; Sidorowicz, Ł.; Skarzewski, J. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2643–2648.

tioeterów alkaloidów, należy przywołać pewną ciekawostkę, że tioeter 9-fenantrolinowy ulega reakcji kaskadowej, obejmującej procesy utleniania, przegrupowania i usunięcia dwutlenku siarki, tworząc nietypowy produkt otwarcia i *N*-arylowania (por. Rys. 19, str. 16).<sup>16</sup>

Addycja fosforynów do chinidynonu skutkowałą w moich rękach powstaniem złożonej mieszaniny, dlatego postanowiłem zmienić położenie reagującego wiązania podwójnego węgiel-heteroatom. W tym celu uzyskałem iminy z 9-amino-deoksy alkaloidów i poddałem reakcji z fosforynem dietylowym w podwyższonej temperaturze (90-110°C). Skutek stereochemiczny reakcji był uzależniony od konfiguracji alkaloidu w pozycji 9. Dla iminy o konfiguracji *epi* tworzył się wyłącznie pojedynczy produkt z umiarkowanie dobrą wydajnością. W tych samych warunkach imina o konfiguracji *nat*, czyli takiej jak w naturalnie występującym alkaloidzie, nie reagowała. Po zmianie warunków z iminy *nat* otrzymano oba możliwe izomery produktu przy niewielkiej całkowitej wydajności (na poziomie 20%). W przypadku selektywnej reakcji iminy *epi*, ustalona konfiguracja produktu wskazywała, że jest ona niezgodna z modelem Yamamoto zakładającym jedynie oddziaływania steryczne.<sup>17</sup>

W zaproponowanym w pracy modelu stereochemicznym wskazałem na efekt kierujący ugrupowania chinuklidynowego (Rys. 11). Dla izomeru *nat*, kierowanie takie test utrudnione ze względu na konieczność przyjęcia niekorzystnej orientacji pierścienia chinoliny (H8,H9-*syn*). Użycie w reakcji fosforynu dimetylowego skutkowało szeregiem reakcji ubocznych i w praktyce uniemożliwiło wyizolowanie produktu [H6].



**Rys. 11.** Diastereoselektywna synteza aminofosfonianu

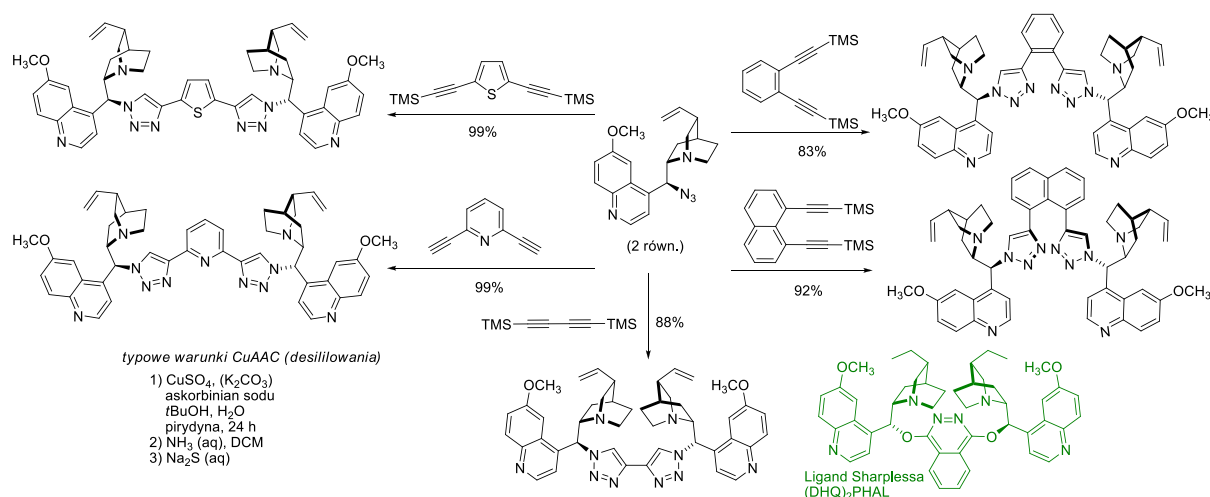
Oprócz syntez, których wynik był *a priori* trudny do przewidzenia skupiłem się na wykorzystaniu tzw. metod chemii „klik” do łatwego uzyskania pożytecznych produktów. Katalizowana solami miedzi(I) 1,3-dipolarna cykloaddycja azydków i alkinów (CuAAC) zwykle zachodzi z wysoką selektywnością i wydajnością. Stosowana jest dość powszechnie do łączenia ze sobą cząsteczek, jednak znaczenie samego 1,2,3-triazolu dla otrzymywanych w ten sposób konjugatów było raczej drugorzędne. 1,2,3-Triazol jest ligandem tworzącym niezbyt trwale połączenia koordynacyjne z metalami przejściowymi, postanowiłem jednak otrzymać szereg różnorodnych pochodnych, w których ugrupowanie triazolu połączone jest z innym heterocyklem, tworząc w ten sposób ligand kleszczowy. Do zastosowań w katalizie asymetrycznej konieczne było wprowadzenie chiralnego fragmentu cząsteczki. Było to jedno z założeń projektu badawczego o który wystąpiłem do Narodowego Centrum Nauki (NCN) i na który otrzymałem finansowanie. Wybór źródeł chiralności dla biheterocykli obejmował między innymi pochodne alkaloidów drzewa chinowego. Jako wspomagający heterocykl użyłem między innymi pirydyny, pirymidyny, lub też zwielokrotniony fragment triazolu. Uzyskane ligandy tworzyły trwale kompleksy z jonami

<sup>16</sup> Boratyński, P. J.; Kraj, A.; Skarżewski, J. *Phosphorus Sulfur* **2017**, *192*, 227-230.

<sup>17</sup> Yamamoto, Y.; Komatsu, T.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5031-5033.

miedzi(II). Najtrwalsze były kompleksy pirydyno-triazolu, najmniej trwale bitriazolu.<sup>18</sup> Szczególne zainteresowanie poświęciłem układom dimerycznym [H4] zawierającym układ bitriazolu [H3]. Odpowiednie 9-azydo-9-deoksy alkaloidy ulegały selektywnej podwójnej reakcji CuAAC z bivalentnymi terminalnymi alkinami i typowo dawały wysokie wydajności (Rys. 12). Produkty pojedynczego przereagowania tworzyły się jedynie w niewielkiej ilości nawet przy zastosowaniu nadmiaru dialkinu. Wskazuje to na wyraźny efekt autokatalityczny.

Dimery z łącznikiem 4,4'-bitriazolowym są strukturalnymi analogami ligandów Sharplessa, czyli dimerów alkaloidów połączonych łącznikiem eteru ftalazyny. Odległości wyrażone ilością wiązań między jednostkami alkaloidu oraz wielkości wnęki w modelu cząsteczkowym są podobne. Próby zastosowania w reakcjach katalizowanych osmem, w których atomem donorowym jest atom azotu chinuklidyny, nie były pomyślnie ze względu na niską reaktywność i uzyskaną słabą enancjoselektywność. Zastosowanie tego ligandu w reakcji katalizowanej miedzią (II), w której kompleks tworzył się z układem bitriazolu okazało się całkiem skuteczne. W reakcji addycji Michaela-hemiacetalizacji 1,3-cykloheksanodionu z benzylidenopirogronianem etylu uzyskane stosunki enancjomeryczne (e.r.) sięgały 91:9. Wynik reakcji katalitycznej był wrażliwy na rodzaj użytej soli miedzi(II), [H3] co należy interpretować przez pryzmat umiarkowanie trwałych kompleksów.<sup>18</sup> Trwałość kompleksu nie jest jednak wyznacznikiem skuteczności katalitycznej, o czym świadczyły słabe wyniki uzyskane dla pochodnych triazolo-pirydyny i triazolo-pirymidyny. Należy zaznaczyć, iż jest to pierwsze skuteczne zastosowanie układu 4,4'-bi(1,2,3-triazolu) jako liganda w reakcjach asymetrycznych. Badana reakcja nie była skutecznie katalizowana ani monomerycznymi triazolo-alkaloidami, ani ligandami Sharplessa, ani niemodyfikowanymi alkaloidami [H3].



**Rys. 12.** Otrzymywanie dimerów metodami chemii „klik” oraz struktura ligandu ftalazynowego Sharplessa

Istotnym narzędziem pomocnym w interpretacji uzyskanych wyników były metody obliczeń kwantowo-mechanicznych. Wykorzystanie tych technik umożliwiło mi przeanalizowanie zachowania konformacyjnego odpowiednich pochodnych alkaloidów. Wyniki obliczeń barier rotacji dla obserwowanych w skali czasowej NMR rotamerów i atropoizomerów pozostawały w dobrej zgodności z wartościami zmierzonymi [H2]. Metody obliczeniowe okazały się szczególnie przydatne w określaniu konfiguracji względnej na podstawie porównania modeli o najniższej

<sup>18</sup> Gałęzowska, J.; Boratyński, P. J.; Kowalczyk, R.; Lipke, H.; Czapor-Irzabek, H. *Polyhedron* **2017**, *121*, 1-8.

energii z obserwowanymi oddziaływaniami jądrowego efektu Overhausera (widma NOESY, HOESY) [H5,H6] oraz na drodze porównania widm NMR z obliczonymi parametrami ekranowania.

Ze względu na specyficzny charakter alkaloidów drzewa chinowego – obecność dwóch zmiennych centrów stereogenicznych w pozycjach 8 i 9 przy niezmienności pozostałych – możliwe jest względnie łatwe otrzymanie wszystkich czterech izomerów (por. H3, H5 i H7) oraz wybranie właściwej konfiguracji w oparciu o porównanie eksperymentalnych i obliczonych odchyłeń parametrów widm NMR [H1]. Zaproponowana przeze mnie metoda, będąca rozwinięciem przypisania konfiguracji parom diastereomerów,<sup>19</sup> polega na jednoczesnym porównaniu wszystkich permutacji danych eksperymentalnych i obliczonych metodą GIAO. Problem punktu odniesienia dla obliczonych parametrów przesłaniania izotropowego został rozwiązany przez uśrednienie wartości dla czterech diastereomerów. Po obliczeniu odchyłeń w zmierzonych widmach i obliczeniach GIAO porównano je ze sobą na wszystkie możliwe sposoby ( $4! = 24$  permutacje) i każdemu z nich wystawiono parametryczną ocenę zgodności. W założeniu permutacja z najwyższą oceną wskazywać będzie poprawne przypisanie. Cały proces mógł być wykonany w znacznej części automatycznie. Dla alkaloidów drzewa chinowego ze względu na sztywność – rozumianą jako ograniczoną przestrzeń konformacyjną wykonane obliczenia mają dość dobrą zgodność z wynikami eksperymentalnymi parametrów zmierzonych. Dla poprawnego rozróżnienia konfiguracji wystarczyło poprawne przypisanie sygnałów <sup>13</sup>C NMR, a wybór metody oceny zgodności nie miał istotnego znaczenia [H1].

## Podsumowanie wyników i ich potencjalne zastosowania

1. Opisałem dotychczasowy stan wiedzy na temat dimerów alkaloidów drzewa chinowego i metod ich syntezy [H4] oraz poszerzyłem go poprzez opracowanie nowych, łatwych w syntezie dimerów, o atrakcyjnych zdolnościach katalitycznych [H3].
2. Wskazałem i potwierdziłem możliwość wykorzystania chiralnych pochodnych bitriazolu jako ligandów w syntezie asymetrycznej [H3].<sup>20</sup>
3. Odkryłem niespodziewaną diastereoselekcję w reakcji Coreya-Cheaykovsky’ego z udziałem pochodnych alkaloidów drzewa chinowego, która prowadziła do powstania nowych epoksydów [H5].<sup>21</sup>
4. Opracowałem drogi do otrzymania różnorodnych nowych pochodnych alkaloidów chinowca w sposób wysoce diastereoselektywny [H2, H3, H5, H6, H7, H8] lub poprzez epimeryzację [H1, H7].
5. Zaproponowałem oryginalne narzędzie do określenia konfiguracji serii czterech diastereomerów różniących się konfiguracją na dwóch centrach stereogenicznych [H1].

## 4. Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze

### 4.1.1. Synteza heterocykli: poliazaaceny i trwałe rodniki aminylowe,

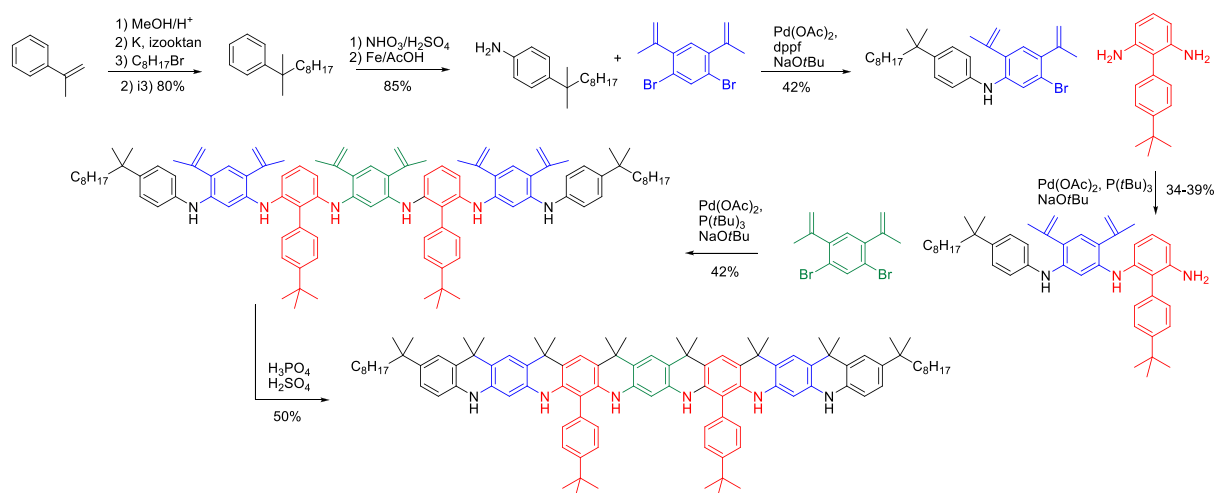
<sup>19</sup> Smith, S. G.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4597–4607.

<sup>20</sup> Boratyński P.; Kowalczyk R.; Turkowiak K., *Patent PL226006*

<sup>21</sup> Boratyński P.; Skarzewski J., *Patent PL215451*



Krótko po uzyskaniu stopnia doktora czasowo porzuciłem zainteresowanie chemią alkaloidów i wyjechałem na 19 miesięczny wyjazd naukowy. Moje zadania, od strony syntetycznej, polegały na otrzymywaniu nowych heterocyklicznych układów azotowych. W tym celu wykorzystalem substancje o układzie *meta*-fenyleno diaminy. Oligomery, w których na przemian występuje pierścień aromatyczny i niearomatyczny (Rys. 13) pozwalały na uzyskanie wielorodników aminylowych, w których układ wiązań zdelokalizowanych wymusza niesparowanie spinów na poszczególnych atomach azotu. W konsekwencji wielorodniki w stanie podstawowym posiadają wysoki całkowity spin ( $S=1$  dla dirodnika,  $S=2$  dla tetradrodnika), a różnica energii ze stanami o sparowanych spinach jest znacznie wyższa od RT. Chemiczna trwałość rodników zapewniona była przez wprowadzenie odpowiedniej zawady sterycznej w miejscach o wysokiej gęstości spinu za pomocą grup *tert*-alkilowych, oraz odpowiednim osłonięciu centrów aminylowych. Rozbudowane liniowe układy aromatyczne (poliaceny) sprawiają istotne trudności syntetyczne ze względu na ich słabą rozpuszczalność. Problem ten rozwiązano stosując odpowiednie długołańcuchowe alifatyczne podstawniki. Rozbudowa azaacenów wiązała się też ze stopniowym zwiększaniem podatności na utlenianie. Synteza pochodnych opierała się głównie na sekwencji wielokrotnych reakcji aminowania Buchwalda-Hartwiga, reakcji Friedla-Craftsa, reakcji halogenowania i reakcji Suzuki.<sup>22</sup> Ostateczne generowanie rodników aminylowych odbywało się poprzez deprotonowanie ugrupowań diaryloaminowych a następnie utlenianie jodem w temperaturze  $-100^{\circ}\text{C}$ . Inne metody utleniania prowadziły do złożonych mieszanin.<sup>23</sup> Wyizolowałem stały dirodnik aminylowy, który jest praktycznie trwały w  $-20^{\circ}\text{C}$ . Powolna utrata właściwości paramagnetycznych tego dirodnika następuje w roztworze w temperaturze  $25^{\circ}\text{C}$  ( $t_{1/2} = 3\text{-}4\text{h}$  w metylo-THF).<sup>24</sup> Przy zastosowaniu analogicznych metod uzyskano umiarkowanie trwały tetradrodnik (Rys. 14).<sup>25</sup>



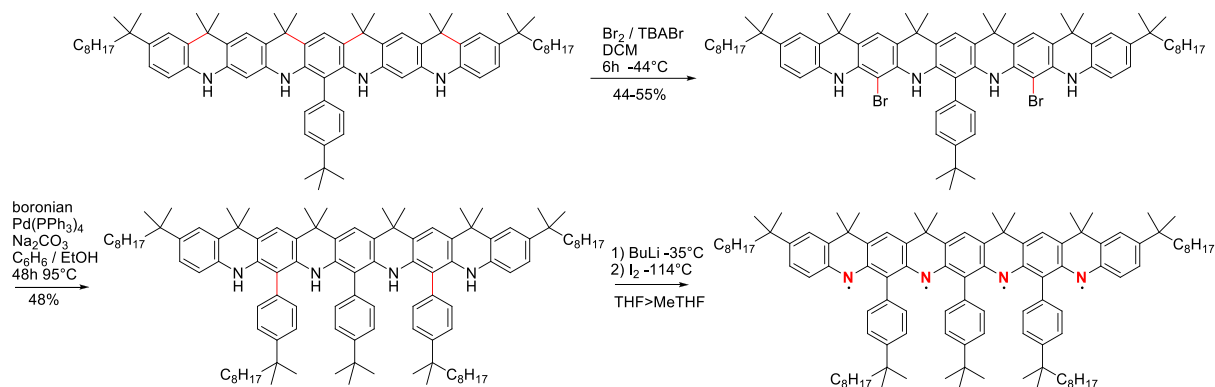
**Rys. 13.** Przykładowa synteza heksaaza-dodekahydro-tetradekaacenu

<sup>22</sup> Rajca, A.; Boratyński, P. J.; Olankitwanit, A.; Shiraishi, K.; Pink, M.; Rajca, S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2107-2020.

<sup>23</sup> Rajca, A.; Shiraishi, K.; Boratyński, P. J.; Pink, M.; Miyasaka, M.; Rajca, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8447-8457.

<sup>24</sup> Boratyński, P. J.; Pink, M.; Rajca, S.; Rajca, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5459-5462.

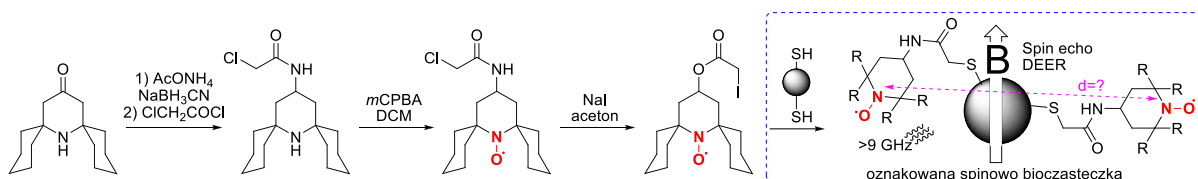
<sup>25</sup> Rajca, A.; Olankitwanit, A.; Wang, Y.; Boratyński, P. J.; Pink, M.; Rajca, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18205-18215.



**Rys. 14.** Przykładowa synteza heksaaza-dodekahydro-tetradekaacenu

#### 4.1.2. Synteza heterocykli: rodniki nitroksylowe,

Otrzymałem także klasyczne pochodne trwałego rodnika nitroksylowego – TEMPO, w którym dwie pary grup dimetylowych zostały zamienione na ugrupowanie spirocykloheksylu. Taki rodnik posiada dłuższe czasy relaksacji  $T_1$  (w porównaniu do MTSL) ze względu na charakter ugrupowań cykloheksylowych. Po przeprowadzeniu dodatkowych modyfikacji, wprowadzono reaktywność elektrofilową w miejscu odsuniętym od lokalizacji rodnika pozwalającą związać go z biocząsteczkami. Rodniki te sprawdziły się w roli sond spinowych, umożliwiając wykorzystanie zaawansowanych technik impulsowego EPR.<sup>26</sup>



**Rys. 15.** Synteza rodnika nitroksylowego – sondy spinowej i graficzne wyobrażenie zastosowania

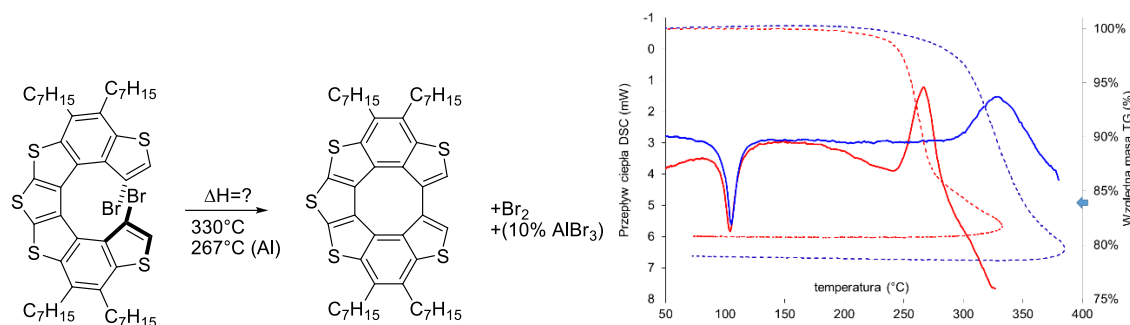
#### 4.1.3. DSC/TG heterocykli: politiofeny

W ramach projektu nad różnorodnymi metodami cyklizacji analogu [7]helicenu opartego o pierścienie tiofenu i benzenu badałem reakcję termiczną. Wstępne wyniki wskazywały na wysoce egzotermiczny proces odpowiadający sprzęganiu i tworzeniu kwazi-[8]cyrkulenu. Badania prowadziłem na instrumencie zdolnym do jednoczesnego rejestrowania przebiegu różnicowej skaningowej kalorymetrii (DSC) oraz termogravimetrii. Okazało się, że reakcja zachodziła z utratą lotnego bromu. Proces był zauważalnie mniej egzotermiczny i zachodził w wyższej temperaturze,

<sup>26</sup> (a) Meyer, V.; Swanson, M. A.; Clouston, L. J.; **Boratyński, P. J.**; Stein, R. A.; Mchaourab, H. S.; Rajca, A.; Eaton, S. S.; Eaton, G. R. *Biophys. J.* **2015**, *108*, 1213-1219.

(b) Yu, Z.; Quine, R. W.; Rinard, G. A.; Tseitlin, M.; Elajaili, H.; Kathirvelu, V.; Clouston, L. J.; **Boratyński, P. J.**; Rajca, A.; Stein, R.; Mchaourab, H.; Eaton, S. S.; Eaton, G. R. *J. Magn. Reson.* **2014**, *247*, 67-71.

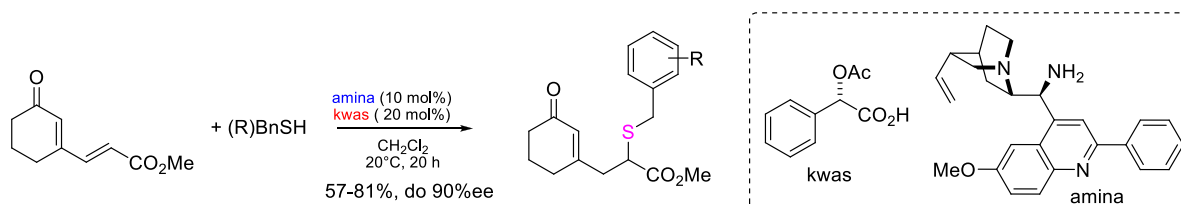
a obserwowany wcześniej efekt był wynikiem częściowej reakcji generowanego bromu z materiałem uprzednio stosowanego naczynia kalometrycznego (Rys. 16).<sup>27</sup>



**Rys. 16.** Termiczna cyklizacja badana w naczyniu ceramicznym (linie niebieskie) i wobec aluminium (linie czerwone) za pomocą termogravimetrii (linie przerywane) sprzężonej z DSC (linie ciągłe)

#### 4.2. Pochodne alkaloidów drzewa chinowego przydatne w syntezie asymetrycznej

Uczestniczyłem w projekcie grantowym NCN nr 2011/03/D/ST5/05766 (kierownik dr inż. R. Kowalczyk) dotyczącym regio- i stereoselektywnej addycji 1,4 i 1,6 nukleofilów siarkowych, tlenowych i azotowych do ubogich w elektrony sprzężonych dienów. Moja rola polegała na otrzymaniu kilkunastu małowcząsteczkowych substratów oraz serii pochodnych 9-aminoalkaloidów. Szczególnie istotne dla wykorzystania w niektórych reakcjach miało podstawienie w pozycji 2'. Niektóre z otrzymanych związków były nowe, ale najbardziej efektywny katalizator addycji typu 1,6 do dienów,<sup>28</sup> 9-*epi*-9-amino-2'-fenylo-chinina był związkiem znanym. Przedstawiłem próbę wyjaśnienia obserwowanego przebiegu stereochemicznego addycji Michaela katalizowanej pochodnymi alkaloidów.<sup>29</sup> W wyniku badań nad projektem dopracowałem także procedurę otrzymywania 9-aminoalkaloidów o wysokiej czystości bez użycia chromatografii.



**Rys. 17.** Asymetryczna addycja 1,6 z udziałem katalizy jonu iminiowego

#### 4.3. Synteza pochodnych fenantroliny

Uczestniczyłem w grantie NCN nr 2013/09/B/ST5/03410 (kierownik prof. dr inż. J. Skarżewski) dotyczącym modularnych chiralnych katalizatorów zawierających motywy bipirydyny i fenantroliny. Zajmowałem się otrzymaniem pochodnych 1,10-fenantroliny, w których źródłami chiralności były 1,2-*trans*-diaminocykloheksan (DACH) oraz alkaloidy drzewa chinowego.

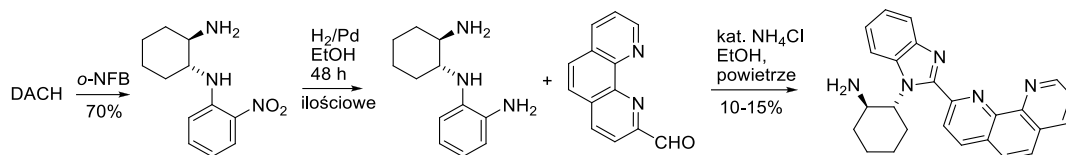
<sup>27</sup> Rajca, A.; Miyasaka, M.; Xiao, S.; Boratyński, P. J.; Pink, M.; Rajca, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9105–9111.

<sup>28</sup> Kowalczyk, R.; Boratyński, P. J.; Wierzbą, A. J.; Bąkowiec, J. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 66681–66686.

<sup>29</sup> Kowalczyk, R.; Boratyński, P. J. *Adv. Synth. & Catal.* **2016**, *358*, 1289–1295.

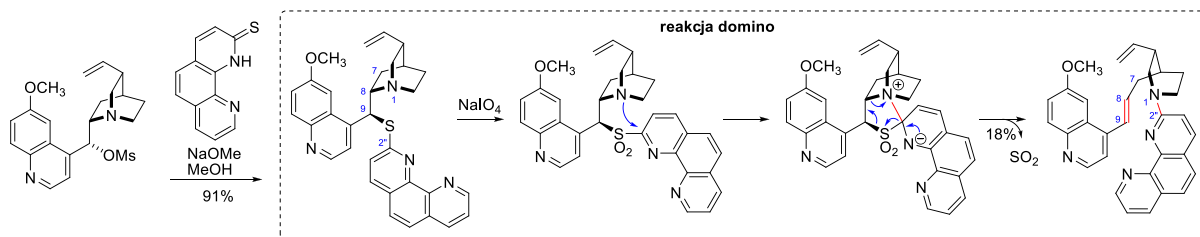


Uzyskałem odpowiedni benzimidazol w reakcji pochodnej *o*-fenylenodiaminy z fenantrolino-2-karbaldehydu wobec powietrza (Rys. 18). Produkt reakcji pod wpływem chlorku miedzi(II) istotnie zmniejszył intensywność sygnałów dichroizmu kołowego, co wydawało się świadczyć o koplanarnej orientacji pierścieni benzimidazolu i fenantroliny po związaniu miedzi(II).<sup>30</sup>



**Rys. 18.** Otrzymywanie chiralnego 2-fenantroilo-benzimidazolu

Fenantrolinę połączyłem z alkaloidami poprzez wiązanie tioeterowe. Do reakcji z fenantrolino-2-tionem użyłem pochodnych epoksydowych oraz metanosulfonylowych alkaloidów. Produkty zostały otrzymane z dobrą wydajnością. Pewnym zaskoczeniem była dość wysoka wartość skręcalności właściwej  $[\alpha]_D = 810$  dla 9-fenantrolinosulfanylo-deoksy-chininy, dwukrotnie wyższa niż dla analogicznego eteru.<sup>31</sup> Jak wspomniano wcześniej, ulegał on nietypowemu przegrupowaniu pod wpływem utleniania siarki (Rys. 19).<sup>16</sup> Poszczególne postulowane etapy procesu przypominają znane przegrupowania Smilesa, olefinacji Julia’ego i izomeryzacji Pasteura.



**Rys. 19.** Oksydacyjne przegrupowanie 9-fenantrolinosulfanylo-alkaloidu

## 5. Dalsze plany naukowo-badawcze:

Uzyskane i opracowywane do publikacji wyniki wskazują na duży potencjał związany z modyfikacją pierścienia chinoliny w alkaloidach oraz dołączenia do alkaloidów dodatkowych grup zawierających chinolinę. Zamierzam zgłębić tę tematykę mając na uwadze zarówno immobilizację katalizatorów alkaloidowych oraz badania biologiczne. W roku 2018 zamierzam wystąpić ze stosownym projektem badawczym do NCN. Będę także kontynuował próby modyfikacji alkaloidów oraz innych układów chiralnych 1,2-aminoalkoholi i 1,2-diamin.

Rozwinięcie tych problemów badawczych wymaga szerokiej współpracy z grupami naukowymi zarówno na macierzystej uczelni, jak i poza nią. Taką współpracę już podjąłem z naukowcami z Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

05-II-2018 Przemysław Boratyński

<sup>30</sup> Boratyński, P. J.; Nowak, A. E.; Skarżewski, J. *Synthesis* **2015**, 47, 3797-3804.

<sup>31</sup> Zielińska-Błajet, M.; Boratyński, P. J.; Sidorowicz, Ł.; Skarżewski, J. *Tetrahedron* **2016**, 72, 2643-2648.