

2. Załącznik do wniosku

Autoreferat

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

Dr inż. Rafał Kowalczyk

Zakład Chemii Organicznej

Wydział Chemiczny

Politechnika Wroclawska

Rafał Kowalczyk, dr inż.
Zakład Chemii Organicznej
Wydział Chemiczny
Politechnika Wroclawska

Autoreferat

1. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

- a. Magister inżynier chemii, **2002**, Politechnika Wroclawska
- b. Doktor nauk chemicznych, **2006**, Politechnika Wroclawska. Rozprawa doktorska zatytułowana: *Nowe związki stereoróżnicujące z chiralnym centrum na trzeciorzędowym atomie węgla* (promotor Prof. Jacek Skarżewski)

2. Informacje o zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- a. **2006-2009** asystent, Wydział Chemiczny, Politechnika Wroclawska
- b. od **2009** 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:** *Stereoselektywne addycje do spolaryzowanych wiązań C=C i C=O*
- b. **Wykaz publikacji** (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)

H1. Kowalczyk, Rafał; Sidorowicz, Łukasz; Skarżewski, Jacek*, „Asymmetric nitroaldol reaction catalyzed by a chromium(III)salen system”, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 2581–2586; [IF = **2.634**; cyt. = **64**]

H2. Kowalczyk, Rafał; Kwiatkowski, Piotr; Skarżewski, Jacek; Jurczak, Janusz*, „Enantioselective Nitroaldol Reaction Catalyzed by Sterically Modified Salen Chromium Complexes”, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 753–756; [IF = **3.952**; cyt. = **70**]

H3. Kowalczyk, Rafał; Sidorowicz, Łukasz; Skarżewski, Jacek*, „Asymmetric Henry reaction catalyzed by chiral secondary diamine-copper(II) complexes”, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 2310–2315; [IF = **2.796**; cyt. = **43**]

H4. Kowalczyk, Rafał; Skarżewski, Jacek*, „Asymmetric nitroaldol reaction catalyzed by copper-diamine complexes: selective construction of two contiguous stereogenic centers”, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 2467–2473; [IF = **2.625**; cyt. = **30**]

H5. Boratyński, Przemysław J.*; Kowalczyk, Rafał, „Click-Dimerized Cinchona Alkaloids”, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 8029–8034; [IF = **4.875**; cyt. = **1**]

- H6. Kowalczyk, Rafał***; Nowak, Anna E.; Skarżewski, Jacek, „Organocatalytic asymmetric addition of aliphatic thiols to nitro olefins and nitrodienes”, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, 24, 505–514; [IF = **2.165**; cyt. = **17**]
- H7. Kowalczyk, Rafał***; Wierzba, Aleksandra J.; Boratyński, Przemysław J.; Bąkiewicz, Julia, „Enantioselective conjugate addition of aliphatic thiols to divergently activated electron poor alkenes and dienes”, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 5834–5842; [IF = **2.642**; cyt. = **10**]
- H8. Kowalczyk, Rafał***; Wierzba, Aleksandra J.; Boratyński, Przemysław J.; Bąkiewicz, Julia, „Site and stereoselectivity in sulfa-Michael addition to equivocally activated conjugated dienes”, *RSC Adv.*, **2015**, 5, 66681–66686; [IF = **3.289**; cyt. = **4**]
- H9. Kowalczyk, Rafał***; Boratyński, Przemysław J., „Stereoselective thia-Michael 1,4-Addition to Acyclic 2,4-Dienones and 2-En-4-ynones”, *Adv. Synth. Cat.*, **2016**, 358, 1289–1295; [IF = **6.453**; cyt. = **1**]

Sumaryczny *Impact Factor* prac składających się na osiągnięcie: **31.323** przy liczbie **240** cytowań.

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

Cel naukowy:

Synteza organiczna rozumiana jako narzędzie do pozyskiwania znanych, jak i opracowywania sposobów otrzymywania nowych molekuł odpowiada na nieustające potrzeby ludzkości.¹ Motorem zmian są odmienne niż w przeszłości warunki geopolityczne, a także wymagania dotyczące ekonomii procesów chemicznych. Kluczowe znaczenie w tym świetle ma efektywność z jaką jesteśmy w stanie wytwarzać dobra, w tym leki, środki ochrony roślin i materiały. Naprzeciw temu wyzwaniu w chemii organicznej od lat wychodzą metody katalityczne.² Godny podziwu rozwój w tej dziedzinie, uhonorowany przez Komitet Noblowski w stosunkowo krótkim czasie trzema nagrodami w latach 2001, 2005 i 2010, obecnie proponuje układy katalityczne o imponujących skutecznościach nawet przy zawartości katalizatora na poziomie 0.01% molowego.

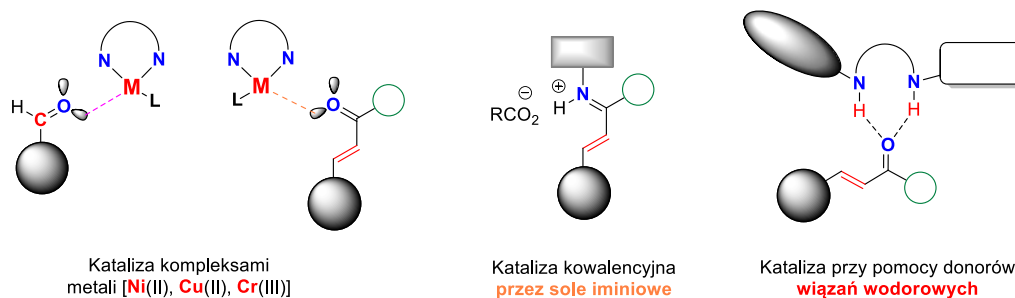
Otoczający nas świat, jak i organizm ludzki nie składa się z symetrycznych związków organicznych. Reakcja na każdy z możliwych izomerów jest inna i nierzadko może prowadzić do tragicznych konsekwencji. Dążenie do poznania sposobu działania każdej z izomerycznych form związków organicznych, wyznacza kolejną ścieżkę dla syntezy organicznej, której zadaniem jest otrzymywanie molekuł o ściśle zdefiniowanej konfiguracji absolutnej. Wykorzystując w tym celu metody katalityczne, synteza asymetryczna pozwala otrzymywać związki o wysokim stopniu czystości optycznej.

¹ Ball, P. *Nature*, **2015**, 528, 327.

² Lim, X. *Nature*, **2016**, 537, 156.

Reakcje addycji do spolaryzowanych ugrupowań jak grupy karbonylowe w aldehydach i ketonach, a także wiązań wielkokrotnych z nimi sprzężonymi (addycje Michaela i hetero-Michaela) dostarczają wielu użytecznych produktów i przez to cieszą się niesłabnącą popularnością w chemii syntetycznej.

Z tych powodów swoje zainteresowania badawcze skierowałem na poszukiwaniu skutecznych sposobów kontroli stereoselektywności w procesach addycji nukleofili węglowych do aldehydów, jak i siarkowych do układów α,β -sprzężonych. W tym celu wykorzystywałem umiarkowanie oksofilowe kompleksy metali przejściowych z chiralnymi ligandami, a także katalizatory organiczne, których *modus operandi* polegał na tworzeniu wiązania kowalencyjnego z aktywowaną grupą karbonylową (kataliza przez sole iminiowe) lub jej oddziaływaniu z donorami wiązania wodorowego. Niezależnie jednak od miejsca reakcji, zarówno przy bezpośredniej addycji nukleofila do aldehydu, czy transformacji zachodzącej na końcu układu sprzężonego, kluczowym okazała się efektywna aktywacja polarnego ugrupowania C=O (Rys. 1.). Obniżenie przez katalizator energii LUMO grupy karbonylowej (lub na drodze winylogii wiązania C=C) zwiększa reaktywność aktywowanego substratu w stosunku do reakcji zachodzących bez udziału katalizatora. Ponadto, chiralny aktywator ogranicza możliwe sposoby podejścia nukleofila do centrum reakcji, co w efekcie na drodze stereoróżnicowania prowadzi do preferencyjnego tworzenia jednego z możliwych produktów.

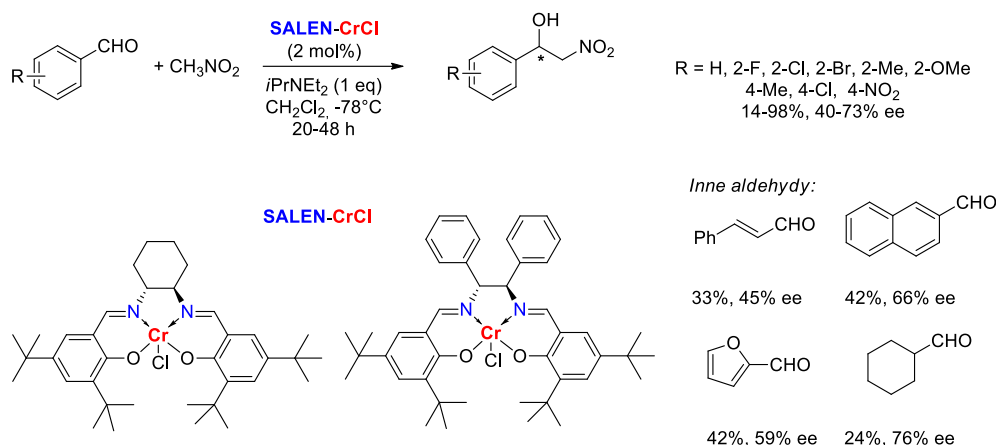


Rys. 1. Sposoby aktywacji i różnicowanie otoczenia grupy karbonylowej

Jedną z użytecznych transformacji, w którą zaangażowana jest grupa karbonylowa, jest stereoselektywna wersja reakcji nitroaldolowej.³ Tworzone na jej drodze nitroalkohole mogą być poddane wielu transformacjom, w efekcie których można otrzymywać kolejne związki o niebagatelnym znaczeniu w syntezie jak aminoalkohole oraz hydroksyaldehydy.⁴ Wobec możliwości otrzymywania tych połączeń w sposób stereoselektywny w reakcji nitroaldolowej, postanowiłem zbadać skuteczność znanych i łatwo dostępnych z jednej strony, a z drugiej stosunkowo łatwych do modyfikacji, kompleksów metali przejściowych z ligandami salenowymi w roli dyskryminatorów chiralności (**H1**). Spośród testowanych kompleksów, handlowo dostępny kompleks chromu (III) wykazał się najlepszą efektywnością, oferując wprawdzie nadmiary enancjomeryczne od umiarkowanych po dobre, ale już przy zawartości 2 mol% (Schemat 1). Warto nadmienić, że konkurencyjne w tym czasie układy oparte na aminoalkoholach wymagały użycia aż 20 mol% katalizatora.

³ (a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2561.; (b) Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3315.

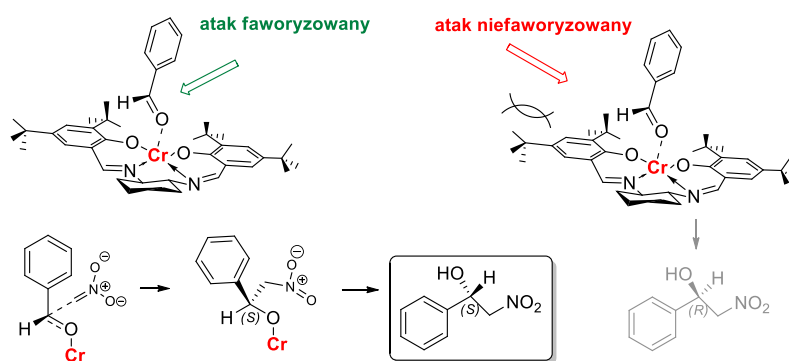
⁴ Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: New York, **2001**



Schemat 1. Reakcja nitroaldolowa katalizowana kompleksami typu (salen)Cr(III)Cl

Użyta zasada, choć niezbędna do formowania aktywnego nukleofila jakim jest anion nitroniowy, mogła także promować reakcję bez udziału katalizatora. Z tej przyczyny niebagatelną rolę odegrała jej ilość, a także odpowiednia moc. Reakcja wymagała obecności jednego równoważnika aminy. Spośród testowanych, zasada Hüniga dawała najlepsze wyniki jeśli chodzi o stereoselektywność procesu. Prowadzenie reakcji w niskiej temperaturze (-78°C) pozwalało na otrzymywanie nitroaldoli o większej czystości optycznej, ale odbywało się to kosztem wydajności.

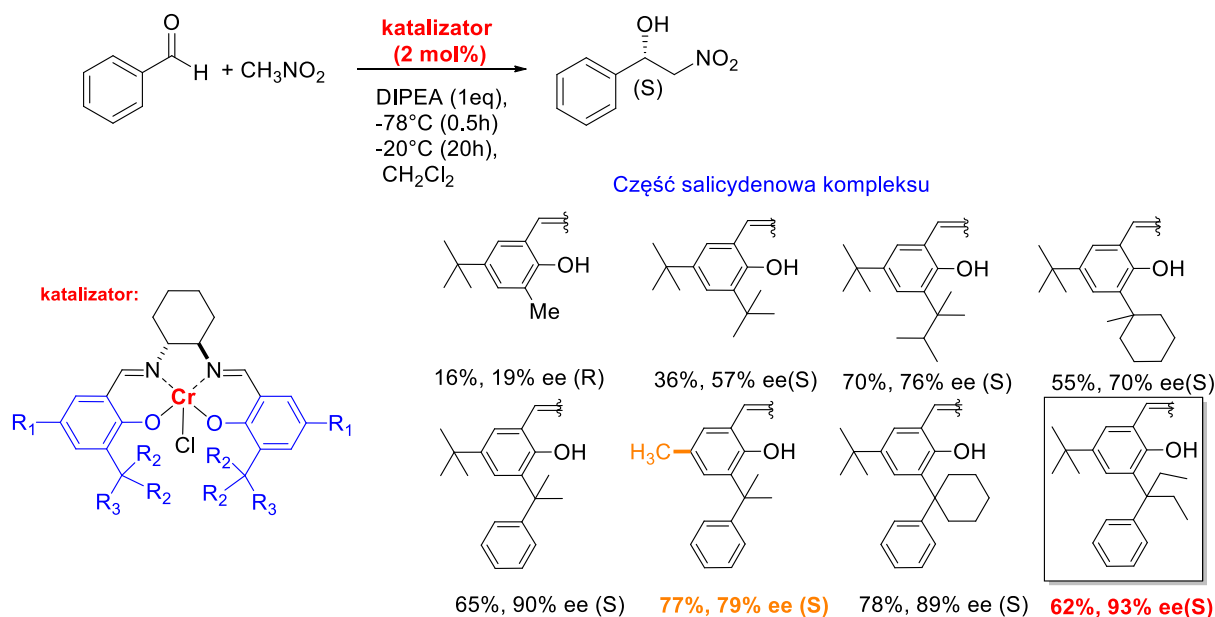
Opracowany później przeze mnie model stereochemiczny tłumaczył obserwowany kierunek indukcji asymetrycznej (Schemat 2). Konfiguracja absolutna, a co za tym orientacja w przestrzeni atomów wodoru w pierścieniu diaminocykloheksanu chiralnej aminy w niemal płaskim otoczeniu atomu centralnego była elementem stereoróżnicującym.



Schemat 2. Proponowany model stereochemiczny addycji do grupy aldehydowej koordynowanej przez chrom (III) w kompleksie salenowym

Ponadto, nieznaczna deformacja struktury kompleksu powodowała, że podejścia do grupy aldehydowej związanej z atomem centralnym kompleksu przestawały być równocenne. Analiza budowy innych kompleksów salenowych pod kątem wyłonienia elementów strukturalnych odpowiedzialnych za ich efektywność w transformacjach stereoselektywnych sugerowała, że kluczowe znaczenie ma również zawada przestrzenna w pozycjach 3,3'

aldehydu salicylowego.⁵ Jej zwiększenie powodowało dalsze odkształcenia od planarności kompleksu, a za tym, skutkowało większą preferencyjnością podejścia nukleofila do centrum reakcji z jednej strony. Na poparcie tej hipotezy zbadałem szereg kompleksów typu salenowego z chlorkiem chromu w reakcji nitroaldolowej, w których sukcesywnie zwiększana była zawada przestrzenna w bezpośredniej bliskości metalu (**H2**). Zaobserwowałem stały wzrost stereoselektywności reakcji wówczas, gdy wzrastała zawada przestrzenna w pozycjach 3,3' układu salicydenowego. Wpływ na osiągnięte nadmiary wywierał także rodzaj podstawnika w pozycji 5,5' aldehydu salicylowego (Schemat 3).



Schemat 3. Wpływ zatłoczenia w pozycji 3,3' układu salicydenowego w kompleksie (salen)Cr(III)Cl na enancjoselektywność w testowej reakcji nitroaldolowej

Ograniczenie ilość nitrometanu z 74 (rozpuszczalnik) do 2 równoważników wiązało się zarówno ze wzrostem wydajności reakcji, jak i stereoselektywności. Opracowany w ten sposób układ katalityczny dawał bardzo dobre nadmiary enancjomeryczne przede wszystkim w przypadku aldehydów aromatycznych (Schemat 4). W odróżnieniu od układu z klasycznym ligandem Jacobsena⁶ (**H1**), gdzie podstawienie w pozycji 2 aldehydu benzoowego wywoływało wyraźny wzrost enancjoselektywności, w przypadku ligandów zatłoczonych efekt był odwrotny (Schemat 4). Pomimo znacznego już w tym okresie postępu w kontroli stereoselektywnego przebiegu reakcji nitroaldolowej,³ mocną stroną opracowanego przez nas układu katalitycznego była jego efektywność już przy zawartości 2 mol% względnie łatwego w syntezie kompleksu. Ponadto, reakcja nie wymagała specjalnych

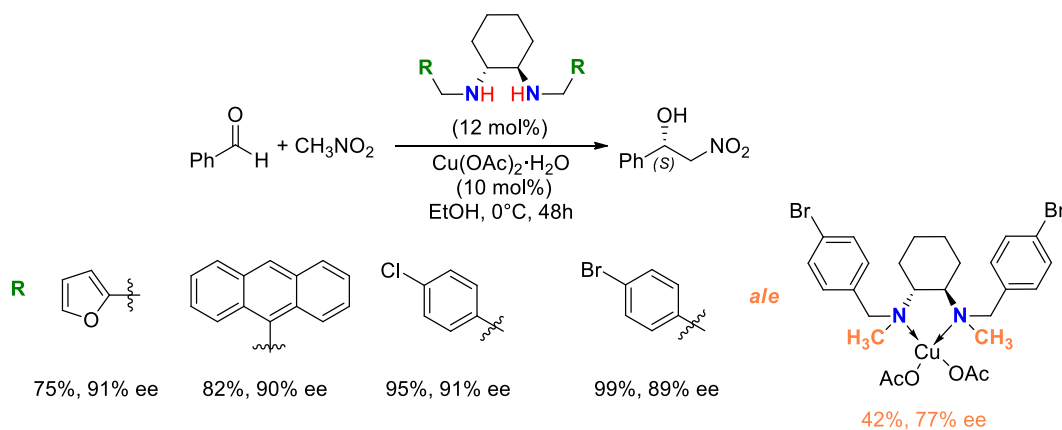
⁵ Wybrane przykłady: (a) Chaladaj, W.; Kwiatkowski, P.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6810. (b) Hutson, G. E.; Dave, A. H.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3869.; (c) Chaladaj, W.; Kwiatkowski, P.; Majer, J.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2405.

⁶ (a) Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N.; Gao, Y.; Hong, Y.; Nie, X.; Zepp, C. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1939.; (b) Martinez, L. E.; Leighton, J. L.; Carsten, D. H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897.

efektywność i przebieg stereochemiczny reakcji katalitycznej wywiera obecność wiązania N-H, którego kwasowość rośnie w kompleksie z metalem. Poszukiwałem także odpowiedzi na pytanie, na ile sposób podstawienia atomów azotu w ligandach diaminocykloheksanu decyduje o efektywności indukowania nowych centrów stereogenicznych w reakcjach katalitycznych.

Badania nad skutecznością katalityczną kompleksów *N,N*-dialkilo-diaminocykloheksanu z solami miedzi rozpocząłem od bezpośredniej, enancjoselektywnej reakcji nitroaldolowej (**H3**). W odróżnieniu od badanych przeze mnie kompleksów chromowych aktywnych już przy 2 mol%, zadowalające wyniki przyniosło użycie 12 mol% liganda. Powstanie kompleksu tworzonego *in situ* w reakcji z uwodnionym octanem miedzi (II) (10 mol%) manifestowało się zauważalnym roztwarzaniem kryształów soli metalu, a także pojawieniem się intensywnych odmian barwy niebieskiej. Nie wymagało zatem preparatyki kompleksu, chociaż ta ograniczała się do zmieszania reagentów i pojedynczej rekrytalizacji powstałego osadu bez konieczności użycia warunków beztlenowych i bezwodnych. Deprotonowanie nitrometanu zachodziło w reakcji z anionem octanowym,¹¹ który oddysocjowywał z kompleksu octanu miedzi (II), a także poprzez działanie nieskompleksowanego nadmiaru liganda (do 2 %).^{8b} Niewielkie stężenie zasady podczas reakcji ograniczało możliwość transformacji bez udziału katalizatora.

Próba odpowiedzi na pytanie o wpływ podstawienia atomów azotu w ligandzie diaminowym nie przyniosło jednoznacznego rozstrzygnięcia, który z elementów struktury aldehydu aromatycznego ma kluczowe znaczenie dla powodzenia reakcji (Schemat 5).

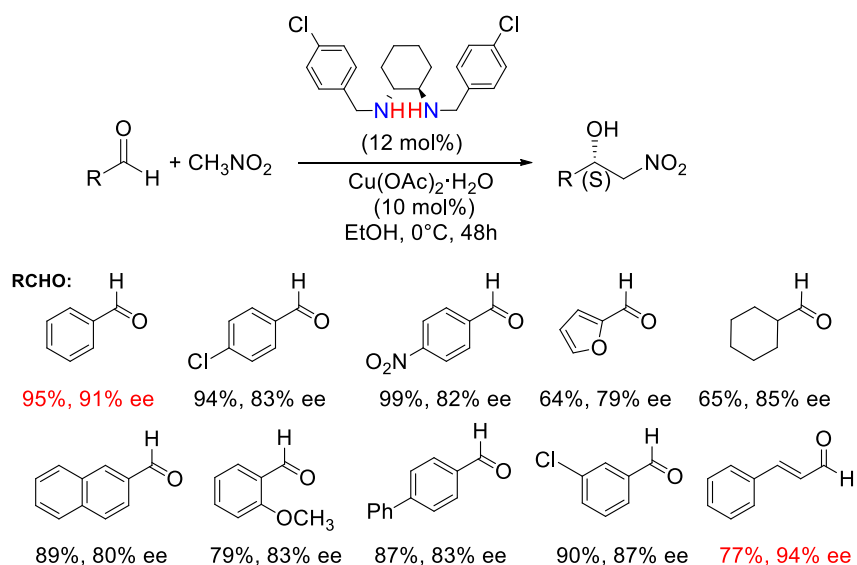


Schemat 5. Wpływ grupy aromatycznej i rzędowości atomu azotu w ligandach diaminocykloheksanowych na enancjoselektywność w reakcji nitroaldolowej

Zauważalny spadek wydajności reakcji i enancjoselektywności obserwowałem wówczas, gdy ligand był trzeciorzędową diamina. Ze względów praktycznych do dalszych prób używałem liganda otrzymanego z aldehydu 4-chlorobenzoesowego (Schemat 6). Zakres stosowalności reakcji nie ograniczał się tylko do aldehydów aromatycznych, dla których otrzymywałem

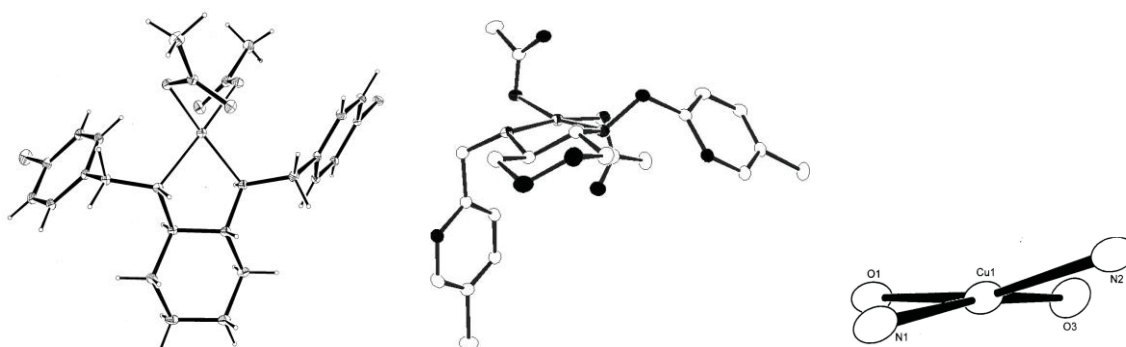
¹¹ Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, W. H.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692.

wyniki porównywalne jak w przypadku użycia kompleksu (salen)Cr(III)Cl, lecz obejmował jeszcze aldehydy heteroaromatyczne i alifatyczne.



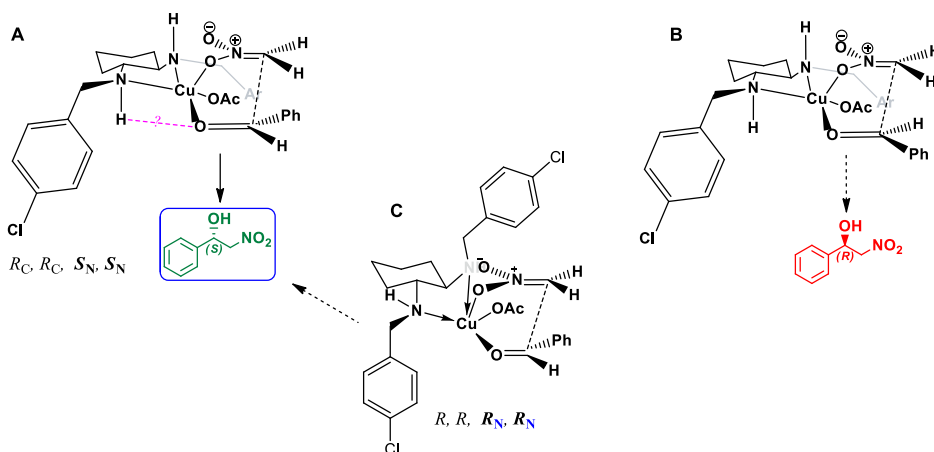
Schemat 6. Wpływ struktury aldehydu na enancjoselektywność w reakcji nitroaldolowej katalizowanej przez układ diamina-Cu(OAc)₂

Analiza rezultatów stereochemicznych reakcji nitroaldolowej katalizowanych przez kompleksy diamina-miedź (II), a także otrzymanej później struktury krystalograficznej prekursora aktywnej formy katalizatora, pozwoliły mi opracować model stereochemiczny. Dane rentgenostrukturalne (Rys. 3.) wskazywały na pojawienie się dodatkowych centrów stereogenicznych na atomie azotu (R_C , R_C , S_N , S_N). Otoczenie atomu centralnego odbiega od płaskiego, a upakowanie w kryształach nie wskazuje na symetrię C_2 kompleksu.



Rys. 3. Struktura krystalograficzna kompleksu diamina-Cu(OAc)₂. Od lewej projekcja prostopadła do płaszczyzny wiązania N-Cu-N, widok od strony pierścienia diaminocykloheksanu i obraz sfery koordynacyjnej

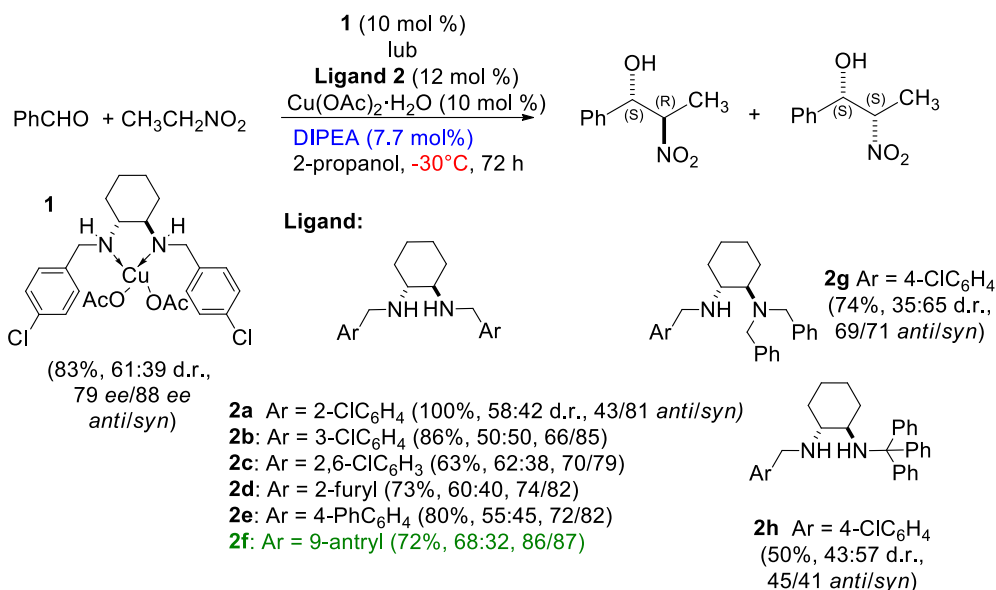
Zakładając, że koordynacja anionu otrzymanego z nitrometanu przebiega w pozycji apikalnej do atomu centralnego, a aldehydu w miejsce jednej z grup octanowych, do rozważki pozostają tylko dwie możliwe drogi reakcji (A i B, Schemat 7).



Schemat 7. Postulowany model stereochemiczny addycji nitrometanu do aldehydu katalizowanej przez kompleks diamina-Cu(II). Zależność konfiguracji absolutnej adduktu od konfiguracji podstawników na atomach azotu kompleksu

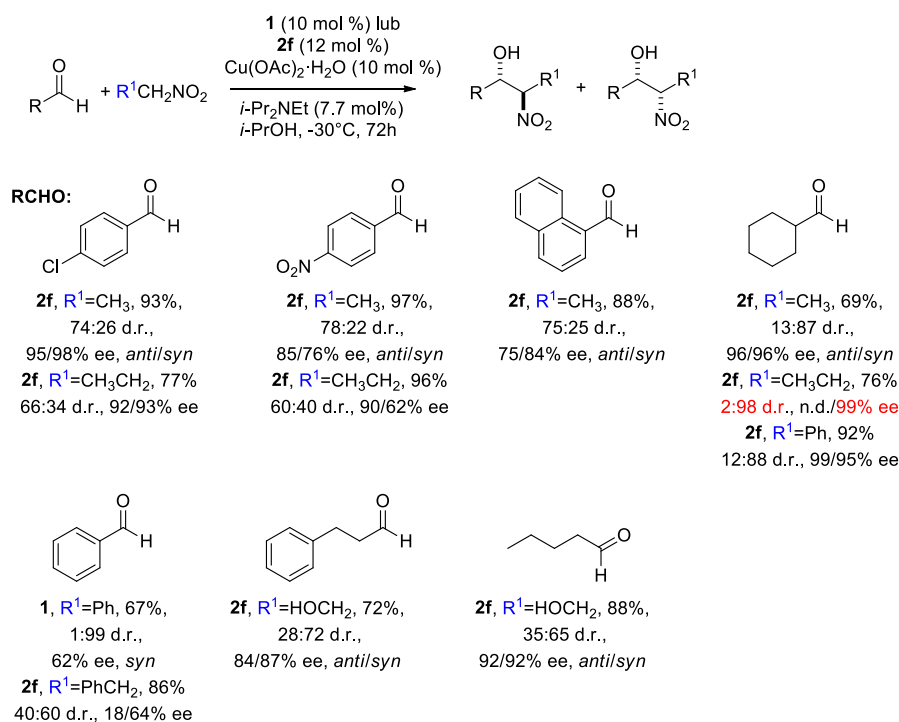
Wzajemna orientacja nukleofila i elektrofila w kompleksie **A** wydaje się być optymalna ze względów elektronowych i sterycznych.¹¹ Atak aktywnej formy nukleofila od strony *Re* płaszczyzny wiązania C=O aldehydu prowadzi do produktu o konfiguracji absolutnej (*S*), zgodnej z tą, jaką obserwowałem dla głównego produktu reakcji. Orientacja wiązania N-H wydaje się nie mieć znaczenia na kierunek indukcji asymetrycznej (**C**, Schemat 7). Nie należy jednak wykluczać, że utworzenie wiązań wodorowych takich jak między N-H...O=C w strukturze **A** może mieć pozytywny wkład w stabilizację układu.

W poszukiwaniu skutecznych i prostych układów katalitycznych do kontroli przebiegu stereoselektywnego addycji do spolaryzowanych wiązań C=C i C=O postanowiłem zmierzyć się z wyzwaniem, jakie przynosiła w tym czasie bezpośrednia reakcja aldehydu z prochiralnym nukleofilem, w tym wypadku podstawionymi nitro związkami (**H4**). Podstawienie jednego z atomów wodoru grupą alkilową zmniejsza kwasowość wiązania C-H. Wymaga zatem użycia silniejszej zasady do generowania aktywnej formy nukleofila, co może mieć negatywny wpływ na przebieg stereoselektywny reakcji. Biorąc pod uwagę fakt, że energia aktywacji reakcji w tym wypadku jest większa niż dla nitrometanu, a odwracalność reakcji diastereoselektywnej jest znacząca, transformacja ta sprawiała wiele problemów syntetycznych. Aktywny w bezpośredniej reakcji nitroaldolowej układ diamina-Cu(OAc)₂ prowadził do dramatycznego obniżenia wydajności i enancjoselektywności i zupełnego braku diastereoselekcji (19%, do 30% ee, d.r = 1:1) już wtedy, gdy w roli nukleofila użyto nitroetanu zamiast nitrometanu. Wysiłek włożony w optymalizację układu katalitycznego (użycie ściśle określonej ilości zasady o odpowiedniej mocy jak DIPEA w połączeniu z obniżeniem temperatury prowadzenia reakcji do -30°C) pozwolił otrzymać chiralny nitroaldol z dwoma centami stereogenicznymi. Badałem także wpływ zmiany podstawienia atomów azotu w obrębie liganda na diastereoselektywność transformacji (**2g** i **2h**, Schemat 8).



Schemat 8. Zależność struktury liganda **2a-h** w kompleksie z octanem miedzi (II) na rezultat stereochemiczny addycji nitroetanu do aldehydu benzoesowego

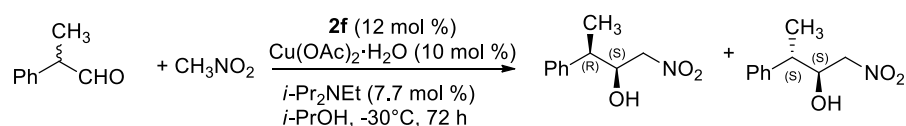
Pomimo, że wprowadzenie zatłoczonego podstawnika jakim jest układ 9-antrylu do struktury liganda wiązało się z osiąganiem najlepszej enancjoselektywności, nie udało mi się rozwiązać problemu diastereoselekcji. Ta, jak okazało w dalszych próbach katalitycznych, w dużej mierze zależna była od struktury substratu (Schemat 9).



Schemat 9. Wpływ budowy aldehydu (R) i struktury nitroalkanu (R¹) na selektywność generowania dwóch centrów stereogenicznych w reakcji nitroaldolowej katalizowanej kompleksem **2f**-Cu(OAc)₂

W niektórych przypadkach, jak dla produktu reakcji aldehydu 1-naftoesowego z nitrometanem udało mi się rozdzielić diastereomery, a pojedyncza rekrystalizacja izomeru *anti* powstającego w przewodzie prowadziła do produktu o czystości 99% de i >99% ee.

Alternatywną strategią dla równoczesnego generowania dwóch centrów stereogenicznych w reakcji nitroaldolowej jest addycja niechiralnego nitrometanu z chiralnym, ale racemicznym aldehydem. Ze względu na niestabilność konfiguracyjną aldehydu użytego w reakcji liczyłem, że addycja będzie zachodziła preferencyjnie tylko do jednej formy enancjomerycznej. Drugi izomer mógłby być w sposób dynamiczny przekształcany w formę, która reagując szybciej, dawałaby podstawy do dynamicznego kinetycznego rozdziału enancjomerycznego. Przeprowadzone przeze mnie próby wykazały jednak, że ograniczając ilość nitrometanu obserwuję proces wzbogacenia enancjomerycznego i diastereomerycznego adduktu, ale mechanistycznie proces ten był rozdziałem kinetycznym (Schemat 10).



Nitrometan:

10 eq., 82%, 46:54 d.r., 99/83% ee, *anti/syn*
 2.0 eq., 76%, 45:55 d.r., 99/84% ee
 1.0 eq., 57%, 29:71 d.r., 99/91% ee
 0.5 eq., 41%, 17:83 d.r., 99/90% ee

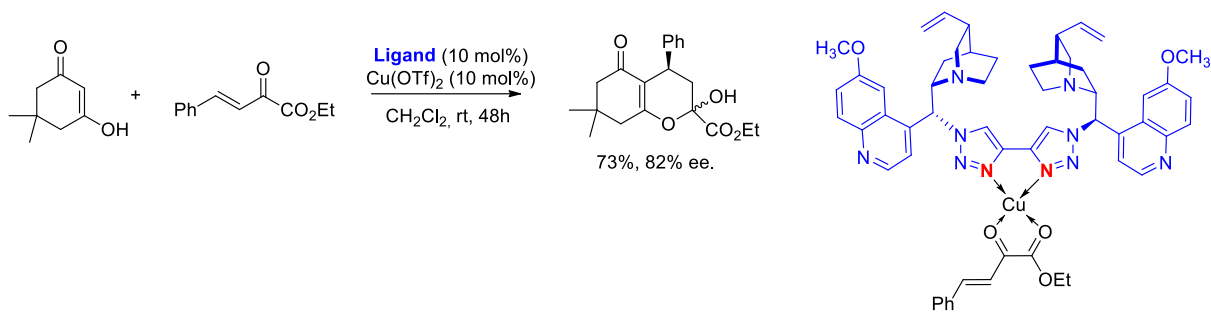
Schemat 10. Rozdział kinetyczny w diastereoselektywnej addycji nitrometanu do racemicznego 2-fenylpropanalu katalizowanej przez kompleks **2f**-Cu(OAc)₂

Doświadczenia w pracy z kompleksami miedzi (II) pozwoliły mi także na opracowanie układu katalitycznego opartego na nowej grupie chiralnych ligandów bistriazolowych. Dimeryczne bistriazole oparte na szkielecie alkaloidów kory chinowca nawiązywały strukturą do ligandów Sharplessa,¹² ale wykazywały odmienną aktywność katalityczną. Układ bistriazolu zbliżony do C₂-symetrycznego układu chaletującego bisoksazolin¹³ wydawał się potencjalnym ligandem dla miedzi (II). W celu potwierdzenia tej hipotezy, przeprowadziłem serię reakcji addycji Michaela dimedonu do α,β-nienasyconych ketonoestrów¹⁴ (**H5**). Podejrzałem, że generowany *in situ* w reakcji kompleks miedzi (II) będzie skutecznie kompleksował cząsteczkę akceptora przez wiązania koordynacyjne ze spolaryzowanymi grupami C=O, a następnie w procesie winylogii, aktywował także ubogie w elektrony wiązanie C=C (Schemat 11). Najlepszym układem chelatującym okazał się dimer 9-deoksy-*epi*-triazolochininy. Efektywne katalitycznie okazały się sole miedzi, a wśród nich triflat miedzi (II). Warto nadmienić, że zarówno chinina, jak i ligand monomeryczny, a w szczególności ligand Sharplessa, nie tworzyły kompleksu zdolnego do promowania stereoselektywnej addycji Michaela/hemiacetalizacji dimedonu.

¹² 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.

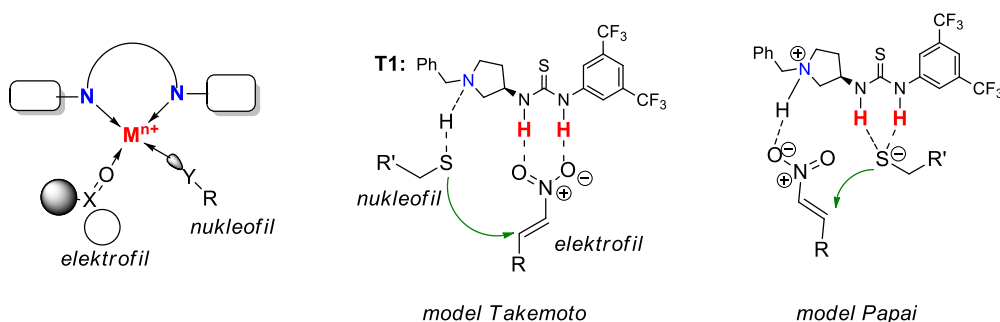
¹³ Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 284.

¹⁴ Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5924.



Schemat 11. Skuteczność liganda bistriazolowego w reakcji addycji Michaela/hemiacetalizacji katalizowanej kompleksem z $\text{Cu}(\text{OTf})_2$

Pozostając w kręgu zainteresowań układami katalitycznymi, które pozwalałyby kontrolować przebieg stereochemiczny spolaryzowanych wiązań podwójnych, jak i związków zawierających stosunkowo łatwą do modyfikacji grupę nitrową, badałem reakcje addycji nukleofili do nitroalkenów i nitrodienów. O ile reakcje Michaela do reaktywnych nitrostyrenów były szeroko eksploatowane przez wiele grup badawczych, stereoselektywne reakcje tych reaktywnych elektrofilów z tiolami nie znajdowały precedensów literaturowych.¹⁵ Praca z kompleksami chiralnych diamin, których połączenia z niklem (II) katalizowały addycję nukleofili węglowych do nitroalkenów¹⁶ skłoniły mnie do przeprowadzenia prób katalitycznych także z wykorzystaniem tioli. Powolna addycja nukleofila siarkowego, niezbędna by ograniczyć wysycenie sfery koordynacyjnej metalu ($\text{Cu}(\text{II})$ i $\text{Ni}(\text{II})$)¹⁷ przez tiol, nie prowadziła jednak do produktu. Z tego powodu skierowałem swoje zainteresowania badawcze na katalizatory organiczne. W szczególności moją uwagę wzbudziły związki dwufunkcyjne, które zdolne byłyby do jednoczesnej aktywacji elektrofila i nukleofila w obrębie tej samej struktury, jak ma to miejsce w przypadku równoczesnej koordynacji elektrofila i nukleofila przez atom centralny w kompleksach metali (Schemat 12).



Schemat 12. Równoczesna aktywacja elektrofila i nukleofila przez kompleks metalu i dwufunkcyjny tiomocin **T1** (zgodnie z modelem proponowanym przez Takemoto¹⁸ i Papai¹⁹)

Próby katalityczne ze znanymi i standardowo używanymi katalizatorami organicznymi (chinina²⁰, tiomoczniki, w tym katalizator Takemoto), które zapewniały stereoselektywny

¹⁵ W trakcie redagowania pracy **H6** ukazała się publikacja prof. Connona: Palacio, C.; Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2849.

¹⁶ Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2745.

¹⁷ Arai, T.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1700.

¹⁸ Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X. N.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119.

¹⁹ Hamza, A.; Schubert, G.; Soos, T.; Papai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13151.

przebieg reakcji sulfa-Michaela do enonów,²¹ nie przyniosły zadowalających rezultatów. Ponadto, różnica w kwasowości wiązania S-H tioli aromatycznych i merkaptanów (PhSH: pK_a 6.52, BnSH pK_a 9.43)²² sprawia, że pochodne tiofenolu reagują z nitroalkenami bez potrzeby użycia katalizatora²³ stąd też stereoselektywna addycja do tak reaktywnych elektrofilów jak nitroalkeny jest trudna. Natomiast merkaptany jako mniej reaktywne dają większą sposobność do prowadzenia reakcji w sposób kontrolowany. Z drugiej jednak strony, słabsze oddziaływanie grupy S-H w merkaptanie z częścią zasadową katalizatora w połączeniu ze swobodą konformacyjną wynikającą z rotacji wokół wiązania RC(sp³)-S było przyczyną, dla której katalizatory skuteczne dotąd w znanych, stereoselektywnych addycjach tioli aromatycznych, zawodziły.

Badane przeze mnie dwufunkcyjne tiomoczniki, mimo że wszystkie formalnie oparte były na szkielecie chiralnej 1,2-diaminy, wykazywały znaczące różnice w transferze chiralności. Tiomocznik **T1** (Schemat 12) otrzymany w jednym etapie z handlowo dostępnej w obu formach enancjomerycznych 3-amino-*N*-benzylpiperolidyny został użyty w testowej reakcji merkaptanu benzyłowego z ω -nitrostyrenem i prowadził do chiralnego sulfidu z enancjoselektywnością 4 do 5 razy większą niż analogiczne katalizatory oparte na szkielecie *epi*-chininy lub diaminocykloheksanu. Niemniej jednak zmiana odległości grupy aminowej i NH tiomocznika o jedno wiązanie przyczyniło się do niemal całkowitej utraty stereoselektywności. Opracowany przeze mnie układ katalityczny (**H6**) wykazywał aktywność dla szerokiej gamy merkaptanów i nitroalkenów, prowadząc do chiralnych sulfidów z nadmiarami enancjomerycznymi do 87% ee przy użyciu zaledwie 2.5 mol% katalizatora. Zaletą efektywnej i bezpośredniej addycji merkaptanów, w tym benzyłowych, do nitroalkenów był fakt, że alternatywna metoda otrzymywania takich sulfidów przebiegała poprzez addycję kwasu tiooctowego i wiązała się z koniecznością hydrolizy i alkiłowania atomu siarki.²⁴ Użyteczność syntetyczną układu katalitycznego, który zaproponowałem, przedstawiłem na przykładzie syntezy Sulkonazolu, związku o działaniu przeciwgrzybicznym (Schemat 13).

Polaryzacja wiązania podwójnego w nitroalkenach prowadziła do addycji 1,4. Układ elektronów π można rozszerzyć o kolejne wiązanie podwójne, co prowadzi do nitrodienu. Związki te pojawiały się w literaturze obok odpowiadających im alkenów i także ulegały reakcji w pozycji β (1,4). Nurtował mnie problem obserwowanej regioselektywności addycji 1,4, która mogła wskazywać na brak przenoszenia efektów elektronowych na dalsze wiązanie podwójne w układzie sprzężonym (Schemat 14).

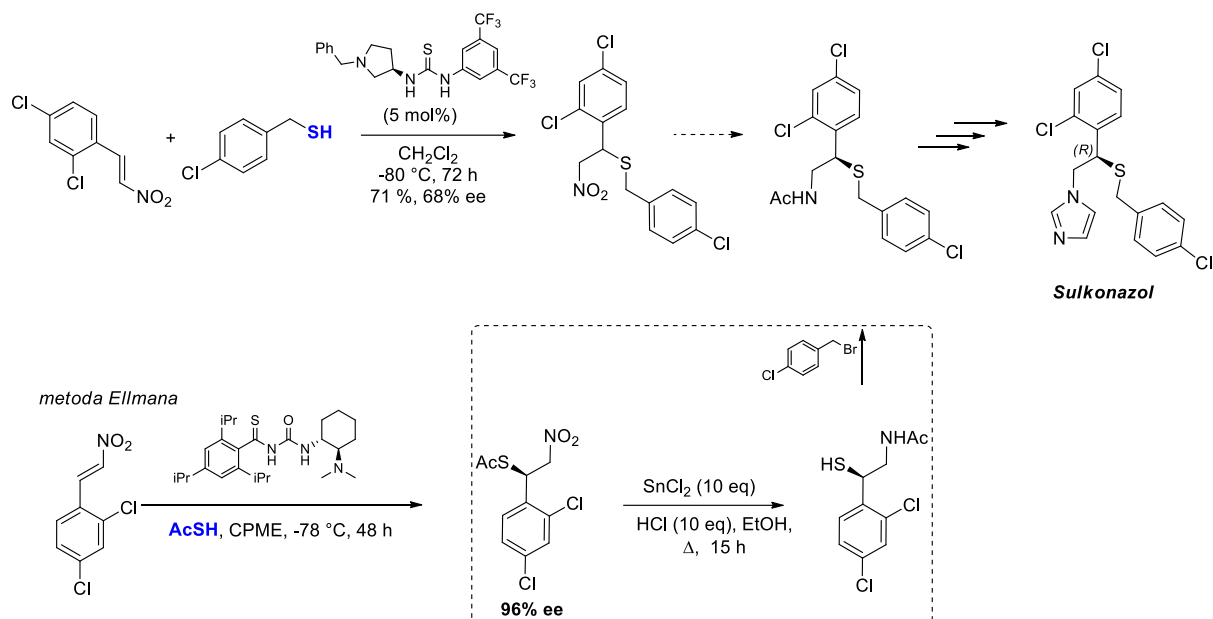
²⁰ Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417.

²¹ Enders, D.; Luttgen, K.; Narine, A. A. *Synthesis* **2007**, 959.

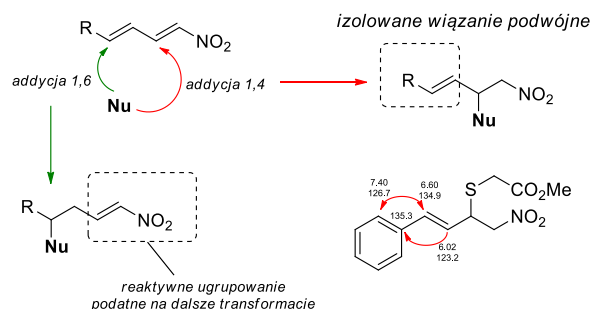
²² Kreevoy, M. M.; Harper, E. T.; Duvall, R. E.; Wilgus, H. S., III; Ditsch, L. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4899.

²³ Chu, C.-M.; Tu, Z.; Wu, P.; Wang, C.-C.; Liu, J.-T.; Kuo, C.-W.; Shin, Y.-H.; Yao, C.-F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3878.

²⁴ Kimmel, K. L.; Robak, M. T.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8754.



Schemat 13. Bezpośrednia addycja sulfa-Michaela w syntezie Sulkonazolu i porównanie z podejściem wykorzystującym kwas tiooctowy i etapy odblokowania/alkilowania



Schemat 14. Kierunki addycji nukleofila do nitrodienów oraz korelacje HMBC potwierdzające miejsce reakcji z merkaptanem

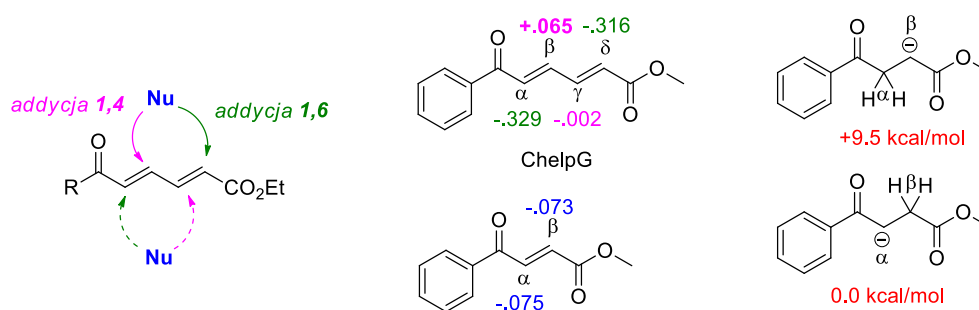
Zastanawiało mnie również, czy możliwe jest zaprojektowanie takiego układu katalitycznego, który pozwoli na addycję w najdalszą pozycję układu (1,6), tak jak miało to miejsce w przypadku reakcji dienów z nukleofilami węglowymi katalizowanych przez kompleksy metali przejściowych.²⁵ Wówczas produktem addycji byłby związek, w którym nie naruszona funkcja nitroalkenu mogłaby ulegać dalszym transformacjom w reakcji typu domino lub kaskadowej w procesach wewnątrz- jak i międzycząsteczkowych.²⁶ Reakcja merkaptanów przebiegała jednak wyłącznie w pozycji 1,4 nitrodienu z nadmiarami enancjomerycznymi do 82%. Zabiegi polegające na użyciu katalizatora, w którym zmieniono odległość funkcji

²⁵ (a) Silva, E. M. P.; Silva, A. M. S. *Synthesis* **2012**, 44, 3109.; (b) Csáky, A. G.; Herrán, G.; Murcia, M. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4080.

²⁶ Projekt badawczy nakreślony we wniosku zatytułowanym *Regioselektywna addycja 1,4 i 1,6 nukleofili siarkowych, tlenowych i azotowych do ubogich w elektrony sprzężonych dienów* zyskał finansowanie Narodowego Centrum Nauki (Grant Sonata Nr 2011/03/D/ST5/05766) i obejmuje prace [H6-H9](#).

zasadowej od donora wiązania wodorowego nie przyniosła zmian w obserwowanym kierunku addycji. Przypuszczam, że jedną z przyczyn niepowodzenia w prowadzeniu addycji 1,6 do nitrodienów jest zbyt wysoka energia niezbędna do naruszenia stabilnego układu styrylowego.

Kolejną grupą badanych przeze mnie sprzężonych i ubogich w elektrony dienów, w których drugi koniec układu π zawierał zamiast ugrupowania aromatycznego grupę wyciągającą elektrony, były estry etylowe kwasu (2*E*,4*E*)-6-oksa-heksa-2,4-dienowego (**H7**). Oczekiwałem, że w takiej cząsteczce propagacja efektu elektronowego będzie skutkowała tworzeniem się mieszaniny produktów addycji, a na drodze różnych metod aktywacji układu sprzężonego będzie możliwe kierowanie addycji nukleofilowej w dostępne miejsca reakcji (Schemat 15). Możliwość zamierzonej i wielotorowej modyfikacji substratów tego typu za pomocą różnych katalizatorów i reakcji sprawia, że wydają się być one idealnymi związkami w podejściu do syntezy zmierzającym do otrzymania szeregu analogów strukturalnych przy użyciu możliwie najmniejszej puli substancji wyjściowych (*Diversity Oriented Synthesis*).²⁷



Schemat 15. Możliwe kierunki addycji nukleofilowej do (2*E*,4*E*)-6-oksa-2,4-dienu, ładunki elektrostatyczne (DFT, ChelpG) akceptorów i względna energia anionów (DFT/B3LYP/CC-pVDZ) analogicznych do intermedatów powstających w reakcji addycji nukleofila

Próby aktywacji układu sprzężonego polegały na zastosowaniu słabych oddziaływań donora wiązań wodorowych z grupą ketonową, a także na utworzeniu wiązania kowalencyjnego w kondensacji aminy pierwszorzędowej z ketonem, prowadzącego do soli iminiowej (*kataliza przez sole iminiowe*).²⁸ Niezależnie od prób obniżenia energii LUMO układu w żadnym z przypadków nie obserwowałem produktu addycji 1,6 względem grupy ketonowej. Grupa estrowa uczestniczy w mniejszym stopniu niż keton w wyciąganiu elektronów i zgodnie z oczekiwaniami nie wywierała żadnego wpływu na addycję nukleofila. Zupełna regioselektywność w reakcji tioli z testowanymi dienami może być tłumaczona rozkładem gęstości elektronowej w cząsteczce akceptora. Najniższa jej wartość otrzymana za pomocą metod obliczeniowych (DFT/B3LYP/CC-pVDZ) wskazuje na to samo miejsce addycji, jak obserwowane eksperymentalnie. Wyniki obliczeń metodą ChelpG nie wskazywała jednak poprawnie kierunku reakcji w analogicznym alkenie. W tym wypadku addycja tioli również była kontrolowana przez grupę ketonową, a o jej kierunku mogła decydować efektywniejsza stabilizacja zwiększającej się gęstości elektronowej lub ładunku ujemnego przez polarne ugrupowanie C=O, a nie grupę estrową. Postulowana w tym miejscu zależność przebiegu reakcji typu Michaela do wiązań podwójnych, aktywowanych na obu końcach układu

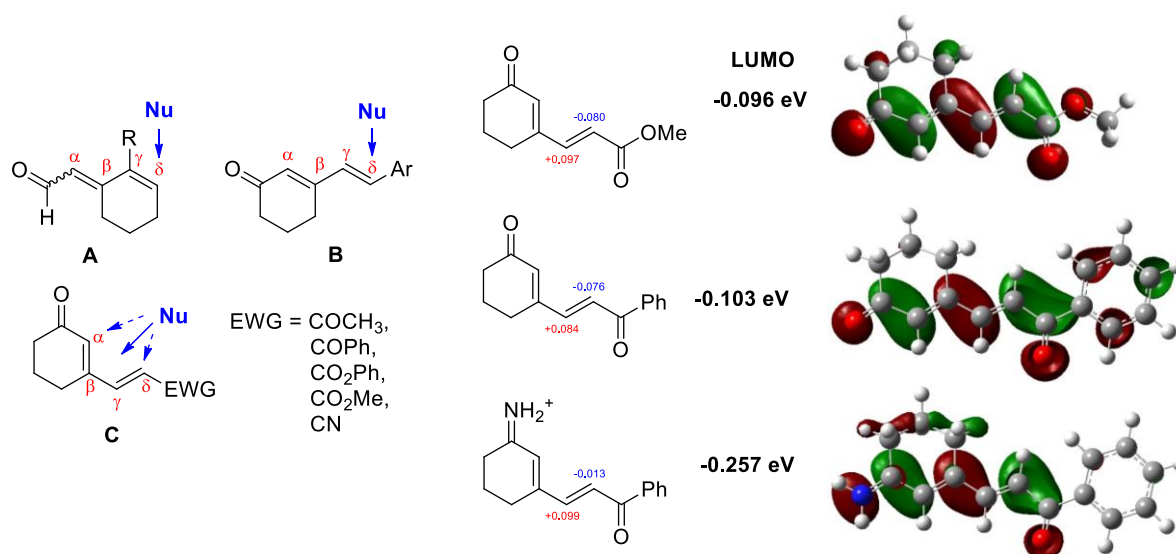
²⁷ O'Connor, C. J.; Beckmann, H. S. G.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 4444.

²⁸ Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748.

sprężonego, od zdolności danej grupy do stabilizacji ładunku ujemnego tłumaczy poprawnie obserwowany kierunek addycji także w przypadku innych związków tego typu.²⁹

Reakcję sulfa-Michaela estrów kwasu 4-okso-butenowego przebiegały stereoselektywnie przy użyciu chininy (10 mol%), która dość nieoczekiwanie okazała się katalizatorem oferującym największe nadmiary enancjomeryczne adduktów (do 80% ee lub 99% ee po pojedynczej rekrytalizacji). Warto dodać, że spadek aktywności katalitycznej układu obserwowalem dopiero poniżej 0.2 mol% chininy. W przypadku estrów kwasu (2*E*,4*E*)-6-oksa-heksa-2,4-dienowego otrzymane sulfidy allilowe o największej czystości optycznej uzyskiwałem stosując rozbudowaną przestrzennie aminę trzeciorzędową ((DHQ)₂AQN, do 57% ee).

Wybór metody aktywacji dienów acyklicznych nie miał wpływu na obserwowany kierunek reakcji. Ich przebieg zdaje się być dyktowany przez strukturę substratu. A zatem próba aktywacji grupy karbonylowej liniowego układu sprzężonych wiązań podwójnych nie skutkowała propagacją efektu elektronowego na koniec układu. Z tych względów poszukiwałem takich dienów, w których możliwe jest efektywne nakładanie się orbitali π , co z kolei jest nieodzownym warunkiem przenoszenia reaktywności z grupy karbonylowej nawet na oddalone pozycje układu sprzężonego (**A**,³⁰ **B**,³¹ Schemat 16). Ponadto, interesował mnie wpływ podstawników na obu końcach układu na przebieg reakcji z użyciem katalizatora ulegającego interakcji z grupą ketonową oraz przy braku aktywacji akceptora (**H8**). W tym celu otrzymałem szereg dienów, w których jedno z wiązań podwójnych stanowiło część układu cyklicznego (**C**, Schemat 16).



Schemat 16. Kierunki addycji nukleofilowej do dienów zakończonych grupami alkilowymi (**A**), aryłowymi (**B**) i wyciągającymi elektrony (**C**); częściowe ładunki atomowe (Mulliken), energia orbitali LUMO oraz ich wizualizacja otrzymana przy pomocy metod obliczeniowych DFT (B3LYP/CC-pVDZ)

Formalnie związki tego typu oferują cztery pozycje, które może atakować nukleofil. Utworzenie soli iminiowej wpływa zarówno na obniżenie energii LUMO układu w stosunku

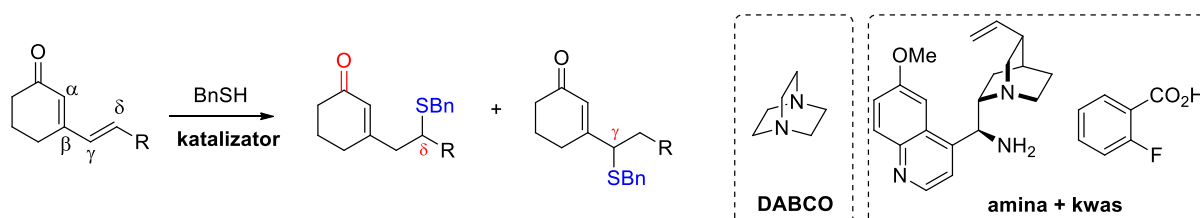
²⁹ Nesmeyanov, A. N.; Rybinskaya, M. I.; Rybin, L. V. *Russ. Chem. Rev.*, 1967, **36**, 453.

³⁰ K. S. Halskov, T. Naicker, M. E. Jensen and K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 6382.

³¹ Tian, X.; Liu, Y.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 6439.

do układu nieaktywowanego, a także zwiększa różnice elektrostatyczne na atomach węgla oddalonego wiązania podwójnego (częściowe ładunki Mullikena). Badając kierunek reakcji dienu nie aktywowanego oraz katalizowanej układem amina pierwszorzędowa-kwas karboksylowy, związki **C** zakończone różnymi ugrupowaniami wyciągającymi elektrony poddałem reakcji z merkaptanem benzyłowym (Tabela 1).

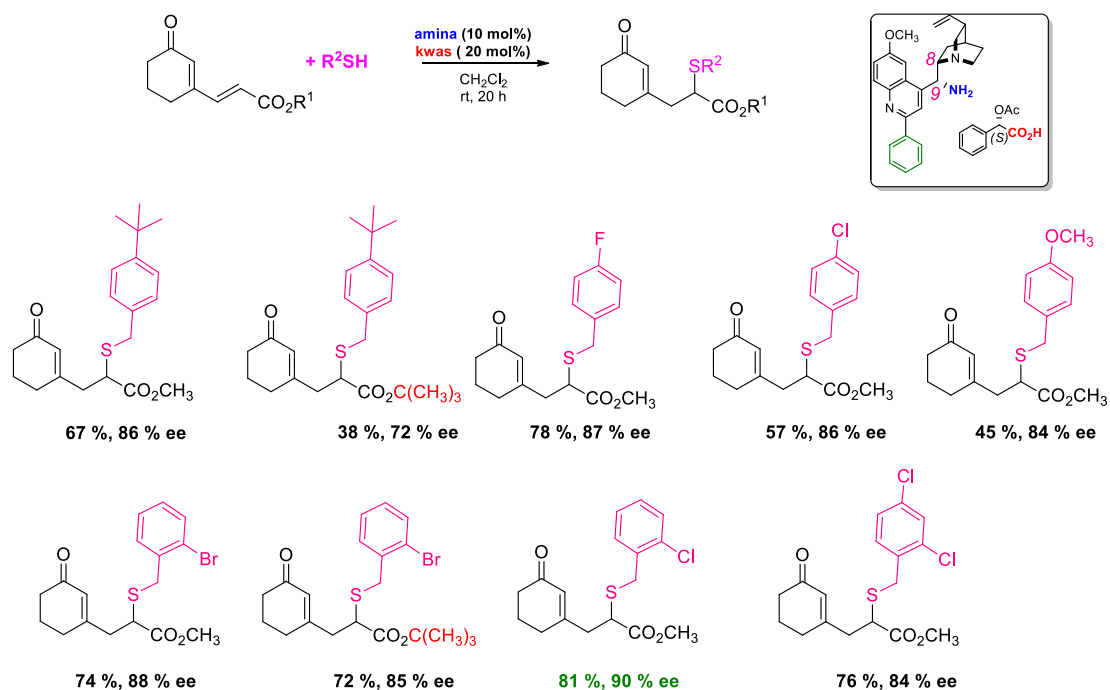
Tabela 1. Regioselektywność ($\delta:\gamma$) w addycji sulfa-Michaela do rozbieżnie aktywowanych cyklicznych dienów w zależności od użytego układu katalitycznego^a



Lp.	R	DABCO (kataliza zasadowa)	amina+kwas (kataliza przez sole iminiowe)
1	CN	100:0	100:0
2	CO ₂ CH ₃	100:0	100:0
3	CO ₂ Ph	58:42	100:0
4	C(O)CH ₃	0:100	50:50
5	C(O)Ph	0:100	77:23

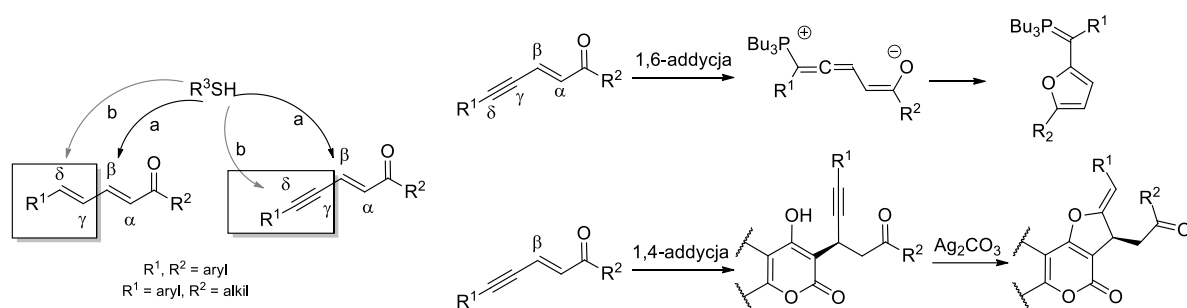
^a Struktura dienów (**C**) jak na Schemacie 16

Zwiększenie charakteru wyciągającego elektrony grupy R w badanych układach powoduje całkowite odwrócenie regioselektywności w addycji merkaptanu benzyłowego, który aktywowałem DABCO. Podczas gdy dla estru i nitylu addycja kierowana jest w pozycję δ , najbardziej oddaloną w stosunku do grupy ketonowej, to w przypadku grupy acetylowej i benzoilowej reakcja przebiega w pozycję γ . Przykładem granicznym jest addycja do estru fenolu, która prowadzi do niemal równomolowej mieszaniny adduktów δ i γ . Aktywacja tego układu poprzez utworzenie kowalencyjnego wiązania z aminą pierwszorzędową w obecności kwasu prowadziła wyłącznie do adduktu δ . A zatem, reakcja podlegała kontroli aktywowanej grupy ketonowej. Udział addycji δ ulegał zwiększeniu także wtedy, gdy układ sprzężonego dienu zakończony był grupami o podobnym charakterze (acylowa i benzoilowa). W przypadku estrów alkilowych przebieg reakcji nie ulegał zmianie, ale użycie odpowiedniego, chiralnego układu katalitycznego prowadziło do sulfidów z nadmiarami enancjomerycznymi do 90% ee. Warto nadmienić, że amina pierwszorzędowa kontrolowała stereoselektywny przebieg reakcji w miejsce oddalone o sześć do siedmiu wiązań od pozycji 8, 9 alkaloidu (Schemat 17). W odróżnieniu od dienów zakończonych grupą alkilową lub aryłową, dla których aktywacja prowadzi tylko do jednego z możliwych produktów,³⁰ wprowadzenie w ich miejsce innego podstawnika, jak ugrupowanie wyciągającego elektrony, zmienia charakter powstałego układu nienasyconego. Jedną z konsekwencji jest pojawienie się innych możliwych ścieżek reakcji z nukleofilem. Kataliza solami iminiowymi generowanymi z *epi*-amino alkaloidów *Cinchona* pozwoliła mi na prowadzenie reakcji wbrew naturze elektronowej układu także w sposób stereoselektywny.



Schemat 17. Wpływ struktury merkaptanu na stereoselektywność addycji 1,6 sulfa-Michaela do estrów dienu **C** (R = Me, *t*Bu)

Badając zachowanie układów ze sprzężonymi wiązaniami wielokrotnymi, natrafiłem na ciekawy przypadek związków acyklicznych, w których w zależności od rodzaju nukleofila lub warunków reakcji, addycja przebiegała na końcu układu π , w pobliżu grupy wyciągającej elektrony albo w obu dostępnych pozycjach (**H9**). Sprzężone en-ynony mogą ulegać selektywnej addycji 1,6 lub 1,4 (Schemat 18).³²



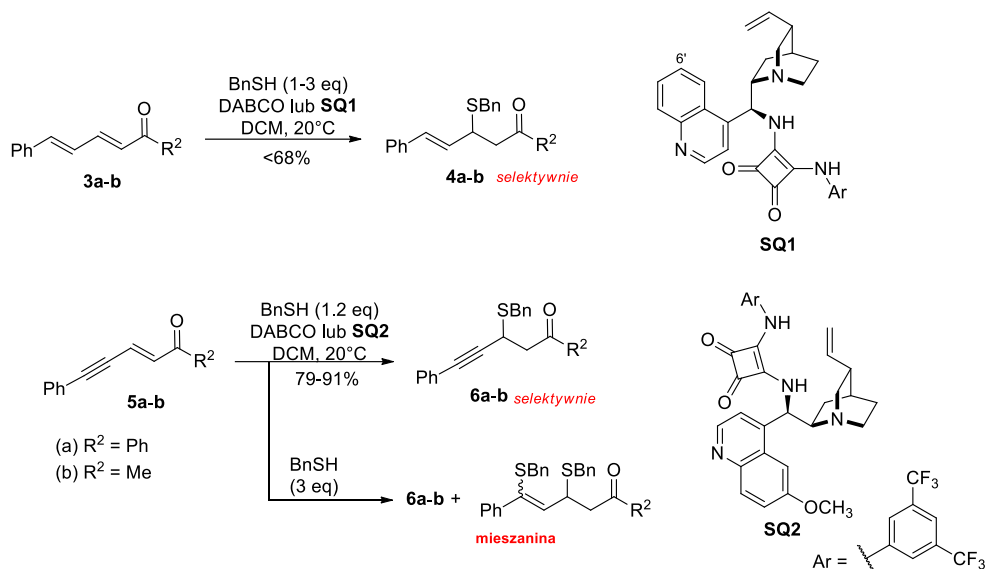
Schemat 18. Możliwe kierunki addycji tiolu do dienonów i en-ynonów oraz znane przykłady reakcji addycji 1,6- i 1,4 do en-ynonów

Z nukleofilami siarkowymi reakcja przebiega z reguły nieregioselektywnie, a jej przebieg dyktowany jest zarówno przez rodzaj tiolu (aromatyczny lub merkaptan) oraz warunki reakcji (temperatura, rodzaj zasady i stechiometria).³³ Dlatego też badanie natury takich addycji

³²(a) Saulnier, S.; Golovanov, A. A.; Ivanov, A. Y.; Boyarskaya, I. A.; Vasilyev, A. V. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1967.; (b) Hack, D. Chauhan, P.; Deckers, K.; Hermann, G. N.; Mertens, L.; Raabe, G.; Enders, D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5188.; (c) Kuroda, H.; Hanaki, E.; Izawa, H.; Kano, M.; Itahashi, H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1913.

³³ Golovanov, A. A.; Gusev, D. M.; Vologzhanina, A. V.; Bekin, V. V.; Pisareva, V. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 13.

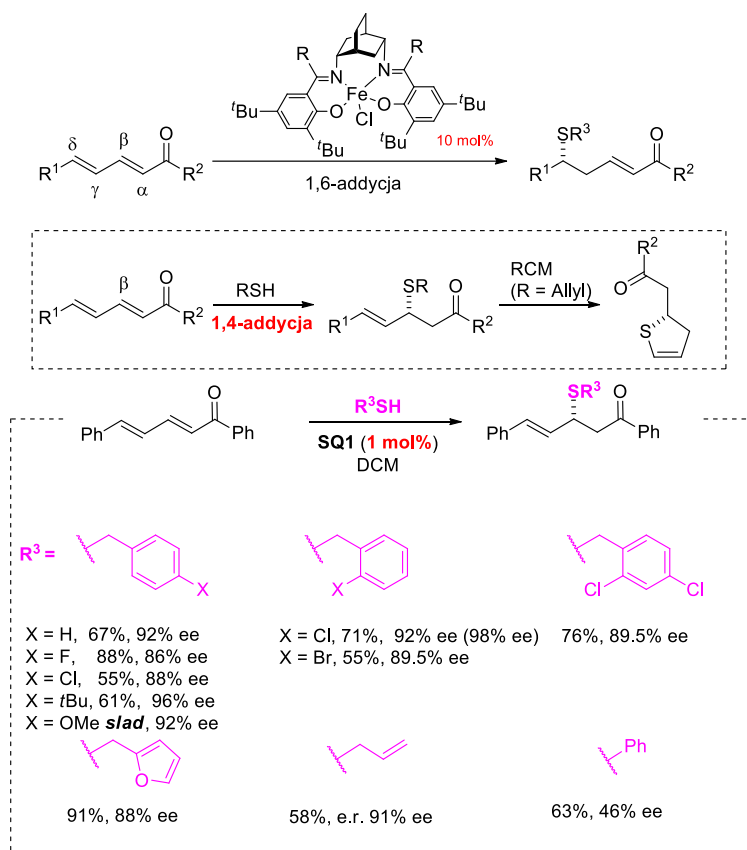
stanowiło dla mnie interesujące zadanie badawcze. Próbę odpowiedzi na pytanie, czy reakcje te można przeprowadzić regio- i stereoselektywnie rozpocząłem od eksperymentów, w których cząsteczka akceptora Michaela była nieaktywowana, aktywowana poprzez utworzenie soli iminiowej, a także przez wiązania wodorowe dwufunkcyjnego amidu kwasu kwadratowego. Tłem dla reakcji en-ynonów były analogiczne transformacje prowadzone dla sprzężonych dienonów (Schemat 19).



Schemat 19. Addycja merkaptanu benzyłowego do dienonów **3a,b** i en-ynonów **5a,b**

Dienony okazały się mniej reaktywne niż en-ynony. Niezależnie od sposobu prowadzenia addycji, reakcja przebiegała z zupełną selektywnością dając produkt addycji 1,4. Podejrzałem, że próba aktywacji zwłaszcza dienonu **3b** za pomocą aminy pierwszorzędowej, pochodnej cynchonanu z rozbudowaną częścią aromatyczną, pozwoli na skuteczną aktywację w obrębie całego układu π. Blokując przy tym pozycję β do aktywowanej grupy umożliwi w ten sposób atak na oddaloną pozycję δ. Niestety, zastosowanie katalizy przez sole iminiowe prowadziło do produktu 1,4 z małą wydajnością i stereoselektywnością. Addycja 1,6 jest możliwa w reakcji tioli z dienonami, ale reakcja wymaga użycia katalizatora metalicznego ((salen)Fe(III) trzeciej generacji, 10 mol%), w którym w bezpośredniej bliskości metalu obecne są objętościowe podstawniki przy grupach iminiowych (Schemat 20).³⁴ Natomiast zaledwie 1 mol% łatwo dostępnego chiralnego amidu kwasu kwadratowego (**SQ-1**, Schemat 19) pozwala otrzymywać szereg sulfidów allilowych z nadmiarami enancjomerycznymi bliskimi lub przekraczającymi 90% ee (poza addycją tiofenolu). Z syntetycznego punktu widzenia, metoda ta uzupełnia spektrum adduktów o produkty addycji 1,4. Dalsze przekształcenie uzyskanego sulfidu w reakcji metatetycznego zamknięcia pierścienia pozwala otrzymać chiralne dihydrotiofeny bez znaczącej utraty czystości optycznej. Warto dodać, że addukty 1,6 okazały się być względnie inertne, nie ulegając próbom ich dalszej modyfikacji.

³⁴ Shaw, S.; White, J. D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4564.

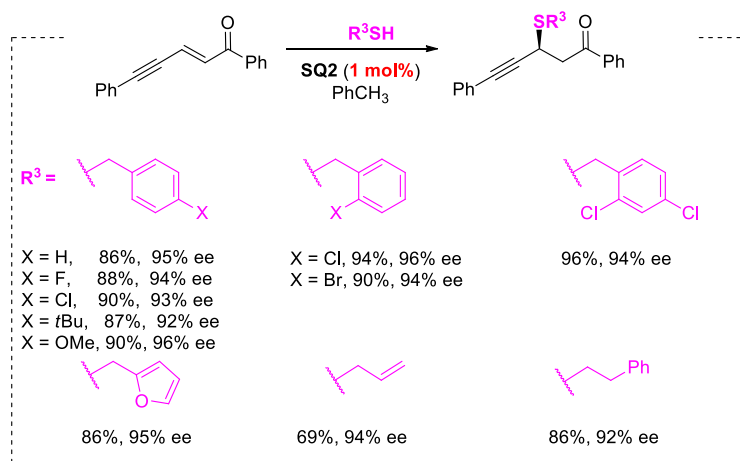


Schemat 20. Przykłady addycji 1,6 i 1,4 sulfa-Michaela do dienonów oraz wpływ struktury tiolu na enancjoselektywność reakcji katalizowanej przez katalizator **SQ1**

En-ynony także mogą reagować selektywnie tylko z merkaptanami i przy zachowaniu ścisłej kontroli stechiometrii nukleofila, którego nadmiar prowadził do mieszaniny mono- i bisadduktów. Aktywacja ketonu w en-ynonach nie wpływa na regioselektywność reakcji dając wyłącznie produkty addycji 1,4. Podobnie jak w przypadku dienonów, 1 mol% katalizatora (**SQ-2**, Schemat 19) zapewnia wysoce stereoselektywny przebieg mono-addycji prowadząc do sulfidów z wiązaniem potrójnym (Schemat 21). Addycje różnych merkaptanów przebiegały z bardzo dobrymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi nie mniejszymi niż 92%. Tendencja ta została także utrzymana w reakcji merkaptanu benzyłowego z różnymi aromatycznymi en-ynonami (92-96% ee).

Podsumowanie wyników i ich potencjalne zastosowania

- Opracowałem układ katalityczny oparty na kompleksie (salen)Cr(III)Cl do stereoselektywnej reakcji nitroaldolowej. Dostępny handlowo katalizator wykazywał efektywność już przy 2 mol%. Proste modyfikacje części salicydenowej liganda pozwalały osiągać nadmiary enancjomeryczne bliskie 90% ee. Były to pierwsze doniesienia o zastosowaniu kompleksów chromu w tej transformacji i jedno z pierwszych doniesień dotyczące użycia niskiej ilości katalizatora. Prace (**H1** i **H2**) cieszą się dużym zainteresowaniem badaczy (łącznie ponad 130 cytowań).



Schemat 21. Addycja tioli do en-ynonu **3a** katalizowana za pomocą 1 mol% **SQ-2**

- Wykazałem, że proste ligandy oparte na łatwo dostępnym diaminocykloheksanie w kompleksach tworzonych *in situ* z hydratami octanu miedzi (II), prowadzą do chiralnych nitroaldoli z nadmiarami do 94% ee, a ich skuteczność nie jest ograniczona do pojedynczej struktury liganda, tolerując różny sposób podstawienia. Ustaliłem także, że kompleksy drugorzędowych diamin z $Cu(OAc)_2$ pozwalają w sposób stereoselektywny generować dwa centra stereogeniczne z nadmiarami do 99% ee dla głównego izomeru. Ponadto opracowałem układ katalityczny pozwalający na rozdział kinetyczny racemicznego aldehydu w reakcji z nitrometanem. Prace **H3** i **H4** znalazły oddźwięk w literaturze naukowej wskazując, że prosta konstrukcja łatwego do otrzymania liganda diaminowego zapewnia konkurencyjne wyniki do znanych wcześniej układów katalitycznych.
- Wykazałem, że nowy układ katalityczny oparty na chiralnym bistriazolu (**H5**), w odróżnieniu od analogicznych ligandów Sharplessa, odgrywa rolę *N,N*-donorowego liganda, a nie tylko łącznika dla dwóch jednostek alkaloidu.
- Opracowałem nowy, prosty i efektywny układ katalityczny do bezpośredniej addycji merkaptanów do nitrostyrenów, co pozwala na skrócenie kilku etapów syntezy totalnej związku o charakterze anty-grzybicznym (*Sulkonazol*) i jego pochodnych (**H6**).
- Opracowałem prosty układ katalityczny do addycji merkaptanów do estrów kwasu 4-oksobutenowego i (2*E*,4*E*)-6-okso-heksa-2,4-dienów (**H7**). Użycie chininy prowadziło do adduktów z nadmiarami do 80% ee. Czystości optyczne produktów wzbogacano do 99% poprzez jednorazową rekrytalizację. Metoda pozwalała na zwiększanie skali reakcji bez utraty stereoselektywności. Aktywność katalityczna łatwo dostępnej chininy w tej reakcji była zachowana nawet przy zawartości 0.2 mol%.
- Wykazano, że addycja do acyklicznych dienów zakończonych grupą ketonową i estrową przebiega wyłącznie w pozycję β (addycja 1,4 względem grupy ketonowej) sprzężonego układu π (**H7**). Kierunek addycji był niezależny od metody aktywacji (kataliza solami iminiowymi, dwufunkcyjnymi katalizatorami typu tiomoczniki lub amidy kwasu

kwadratowego, kataliza prostymi alkaloidami *Cinchona*) ubogiego w elektrony dienu. Badania DFT gęstości elektronowej w tych układach dostarczyły informacji o potencjalnym kierunku addycji.

7. Opracowano układ katalityczny pozwalający na regio- i stereoselektywną addycję merkaptanów do sprzężonych dienów zakończonych grupami wyciągającymi elektrony o zróżnicowanym charakterze elektronowym (**H8**). Użycie katalizy solami iminiowymi umożliwiło stereoselektywną addycję do pozycji δ układu sprzężonego (addycja 1,6 vs. 1,4 względem grupy ketonowej) i transfer chiralności (do 90% ee) w miejsce oddalone o 6-7 wiązań od centrum stereogenicznego chiralnej aminy. Wykazano także, że kombinacja aminy pierwszorzędowej, pochodnej chininy, z kwasem karboksylowym, zapewnia kontrolę kierunku addycji do układu sprzężonego z co najmniej trzema reaktywnymi centrami. Kluczem do powodzenia było efektywne nakładanie się orbitali π dienu i obniżenie energii LUMO na drodze utworzenia wiązania kowalencyjnego z aminą.
8. Badania nad kierunkiem addycji do dienów ubogich w elektrony w których układ sprzężony aktywowany jest jedną grupą wyciągającą elektrony ($-\text{NO}_2$ (**H6**) i $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ (**H9**)) i zakończonych grupą inną niż atom wodoru wskazują wyłącznie na addycję 1,4 nukleofili siarkowych. Użyte w reakcjach, łatwo dostępne katalizatory organiczne pozwoliły na otrzymywanie adduktów sulfa-Michaela z nadmiarami 87% ee i 96% ee (do 99% po jednej rekrytalizacji) już przy użyciu zaledwie 2.5 mol% lub 1 mol% katalizatora.
9. Addycje nukleofili siarkowych do badanych dienów nie były wcześniej tematem badań innych badaczy. Osiągnięcia opisane powyżej (**H6-H8**) zostały zauważone przez środowisko naukowe i są cytowane w przeglądach tematycznych³⁵ i pracach mechanistycznych³⁶ dotyczących regioselektywności addycji i reakcji typu Michaela kierowanej w pozycję 6 (addycja 1,6).³⁷

4. Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze

I. Synteza totalna (–)-centrolobiny.

W ramach stażu naukowego (stypendium START, FNP) w zespole Stereokontrolowanej syntezy organicznej i chemii supramolekularnej IChO PAN (Warszawa) realizowałem projekt dotyczący syntezy totalnej (–)-centrolobiny.³⁸ Współpracując z dr Wojciechem Chaładajem i prof. Januszem Jurczakiem udało się opracować efektywną metodę stereoselektywnej syntezy

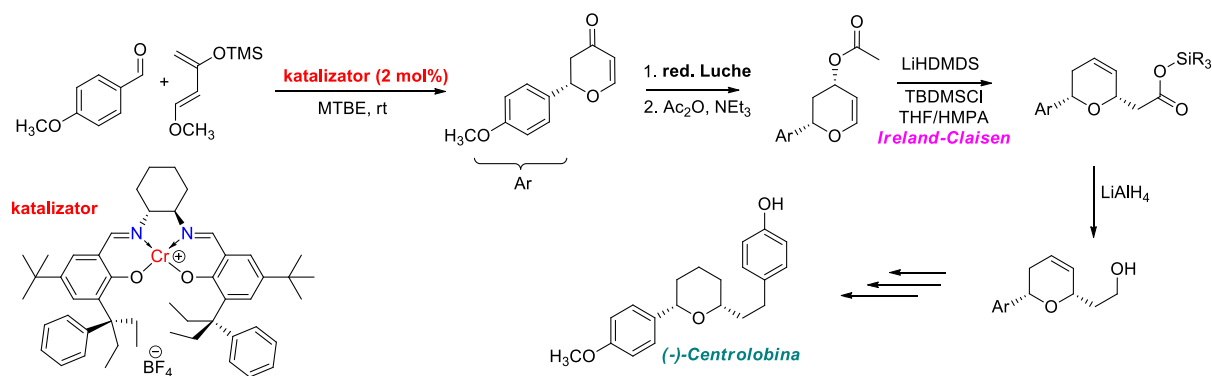
³⁵ Przegląd dotyczący reakcji sulfa-Michaela: (a) P. Chauhan, S. Mahajan, D. Enders, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8807.; Przegląd traktujący o regioselektywności w addycjach do dywergentnie aktywowanych układów sprzężonych: Uruguchi, D., Ooi, T. *Site-selective conjugate addition through catalytic generation of ion-pairing intermediates*, *Top. Curr. Chem.* **2015**, *372*, 55.

³⁶ Yamanaka, M.; Sakata, K.; Yoshioka, K.; Uruguchi, D.; Ooi, T. *Origin of High Regio-, Diastereo-, and Enantioselectivities in 1,6-Addition of Azlactones to Dienyl N-Acylpyrroles: A Computational Study*, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 541.

³⁷ Chauhan, P.; Kaya, U.; Enders, D. *Advances in Organocatalytic 1,6-Addition Reactions: Enantioselective Construction of Remote Stereogenic Centers*, *Adv. Synth. Cat.* **2017**, *359*, 888.

³⁸ Chaładaj, W.; Kowalczyk, R.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 1740.

dihydropiranu na drodze katalizowanej kompleksami chromu (III) reakcji hetero-Dielsa-Aldera aldehydu anyżowego z dienem Daniszewskiego. Ważne dla powodzenia projektu było wykorzystanie selektywnej redukcji Luche grupy ketonowej układu α,β -nienasyconego, a następnie przekształcenie jej w ester kwasu octowego. Natomiast kluczowym etapem syntezy była stereospecyficzna reakcja przegrupowania sigmatropowego Irelanda-Claisena (Schemat 22).



Schemat 22. Synteza (-)-centrolobiny

Dalsze etapy: redukcja powstałego estru, redukcja wiązania podwójnego i utlenienie alkoholu, pozwoliły mi otrzymać odpowiedni aldehyd będący substratem do dalszych transformacji. Praca od roku 2010 cieszy się nieustającym zainteresowaniem innych badaczy, co przejawia się w jej cytowaniach na przestrzeni 6 lat (30).

II. Podczas stażu naukowego podoktorskiego w grupie prof. Bolma na Uniwersytecie RWTH w Akwizgranie (Niemcy) zajmowałem się nowymi aspektami chemii sulfoksymin i sulfonimidamidów. Jednym z trzech projektów, jakie wykonywałem we współpracy z naukowcami z firmy Syngenta Crop Protection było **opracowanie (IIa) metody otrzymywania poli- lub perfluorowanych sulfoksymin**.³⁹

Zainteresowanie naukowe fluorowanymi pochodnymi sulfoksymin wynikało z potencjalnych efektów, jakie wywołuje wprowadzenie atomów fluoru do cząsteczki. W szczególności fluorowane związki organiczne wykazują się większą stabilnością w warunkach oksydacyjnych, a także zwiększają lipofilowość cząsteczki przy zachowaniu polarności, co ma kluczowe znaczenie w procesach transportu przez błony lipidowe. Ponadto, obecność atomów fluoru w cząsteczce inhibitora enzymu może zwiększać siłę interakcji poprzez oddziaływania $C-F \cdots H-N$, $C-F \cdots C=O$ i $C-F \cdots H-C\alpha$.

Opracowanie syntezy fluorowanych sulfoksymin, początkowo wydawało się nie stanowić wyzwania syntetycznego. Jednakże podjęte próby wykorzystania lub modyfikacji znanych metod utleniających kończyły się niepowodzeniami. Zakładając, że obniżenie gęstości elektronicznej trifluorowanego sulfidu skutecznie uniemożliwia jego dalsze przekształcanie na drodze iminowania i utleniania, postanowiłem zmienić taktykę syntezy i wprowadzać grupę $-CF_3$ (jako nukleofil) w ostatnim etapie syntezy. W tym celu wykorzystałem względną łatwość, z jaką można otrzymać szereg chlorków sulfonimidoilowych (otrzymywanych z chlorków sulfinylowych albo *N*-Boc i *N*-

³⁹ Kowalczyk, R.; Edmunds, A. J. F.; Hall, R. G.; Bolm, C. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 768.

benzoilosulfonamidów) w roli odczynników elektrofilowych. Mimo obecności w cząsteczce dobrej grupy odchodzącej, związki te nie ulegały jednak substytucji nukleofilowej w reakcji z TMSCF_3 . Szczęśliwie, chlorki te z natury niestabilne i trudne w manipulowaniu przeprowadziłem w trwałe fluorki, które to w łagodnych warunkach reagowały z odczynnikiem Rupperta. W efekcie opracowałem syntetycznie użyteczną metodę otrzymywania *N*-blokowanych trifluorometylo-sulfoksymin zarówno z chlorków sulfinylowych, jak i sulfonamidów o szerokim zakresie stosowności. Perspektywy ich dalszego wykorzystania oraz znane już własności polifluorowanych sulfoksymin zostały przedstawione w stosownym przeglądzie.⁴⁰

Ib. Bezpośrednia Sulfoksyminacja azoli i polifluoroarenów katalizowana miedzią

W kooperacji z grupą prof. Miury z Uniwersytetu w Osace (Japonia) pracowałem nad bezpośrednim dehydrogenatywnym sprzężaniem C-N sulfoksymin i sulfonimidamidów z azolami i polifluorowanymi związkami aromatycznymi. W proces zaangażowana była miedź (II), a cała transformacja była jednym z pierwszych przykładów bezpośredniej C-H aktywacji wiązań $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$.⁴¹

III. Próby katalityczne z użyciem nowych, tricyklicznych soli amoniowych opartych na szkielecie alkaloidów drzewa chinowca

W ramach zadań określonych w granicie NCN nr 2013/11/D/ST5/02909 (kierownik dr P. Boratyński), badałem skuteczność katalityczną nowej grupy potencjalnie interesujących, chiralnych soli amoniowych opartych na szkielecie 1-azonia-tricyclo-[5.2.2.0^{1,5}]undekanu lub 1-azonia-tricyclo-[6.2.2.0^{1,6}]dodekanu pochodzących z alkaloidów *Cinchona*.⁴² Usztywnienie struktury soli amoniowej w tak otrzymanych połączeniach nie skutkowało jednak indukowaniem efektywnego chiralnego otoczenia dla anionu. W efekcie otrzymywałem niskie nadmiary enancjomeryczne w testowanych transformacjach asymetrycznych. Przyczynę braku ich skuteczności upatrywaliśmy w tym, że usztywniona sól amoniowa prawdopodobnie generowała niemal symetryczne otoczenie dla tworzonego w reakcji anionu, co w efekcie prowadziło do braku stereoróżnicowania.

IV. Kowalencyjne inhibitory bakteryjnej ureazy

Obecność reszty cysteiny w centrum aktywnym enzymu lub jego bezpośrednim otoczeniu umożliwia jego inhibicję na drodze odwracalnego lub nieodwracalnego wiązania grupy tiolowej. Z sytuacją taką mamy do czynienia w przypadku ureaz bakteryjnych, w których względnie niewielka wnęka enzymu dodatkowo przesłaniana jest przez ruchliwą pętlę, zawierającą resztę cysteinową. Szeroka gama łatwo dostępnych akceptorów Michaela, których spektrum reakcji z cysteiną waha się od transformacji szybkich i nieodwracalnych do połączeń o ograniczonej trwałości skutkujących tylko ograniczonym (bo odwracalnym) wiązaniem grupy tiolowej z elektrofilem, skłoniła nas do badań nad możliwością inhibicji ureazy bakteryjnej przez związki α,β -nienasycone. Początkowo do testów wybraliśmy także

⁴⁰ Bizet, V.; Kowalczyk, R.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 2426.

⁴¹ Miyasaka, M.; Hirano, K.; Satoh, T.; Kowalczyk, R.; Bolm, C.; Miura, M. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 359.

⁴² Boratynski, P.; Kowalczyk, R.; Kobylańska, A.; Bąkiewicz, J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12489.

otrzymane i wykorzystywane przez mnie alkeny (z prac **H7** i **H8**), których oba końce wiązania podwójnego aktywowane są przez grupy wyciągające elektrony oraz analogiczne sprzężone dieny. Pomimo zwiększonej reaktywności z nukleofilami w porównaniu do prostych akceptorów Michaela, związki te efektywnie, a co najważniejsze, selektywnie wiązały się z urazą (ureaza *S. pasteurii*, K_i^*LB [μM] 3.96 ± 0.03 do 0.59 ± 0.05) z reguły nie wykazując przy tym cytotoksyczności.⁴³

V. Dalsze plany naukowo-badawcze: Donory wiązań wodorowych w nieklasycznej katalizie asymetrycznej

Prowadzone przez mnie badania nad regio- i stereoselektywną addycją 1,4 i 1,6 nukleofili siarkowych, tlenowych i azotowych do ubogich w elektrony sprzężonych dienów (SONATA, grant NCN nr 2011/03/D/ST5/05766) zwróciły moją uwagę badawczą na dwufunkcyjne katalizatory organiczne o budowie modułowej: składające się z donora wiązań wodorowych oraz części zasadowej. W szczególności, przez wzgląd na trwałość w środowisku wodnym, w obecności metali, a także wysokiej skuteczności już przy zawartości 1-2 mol%, chiralne amidy kwasu kwadratowego jako donory wiązań wodorowych będą użyte do promowania reakcji tworzenia wiązań C-C i C-heteroatom. Szczególnie uzasadnione jest wykorzystanie ich tam, gdzie transformacje te w warunkach standardowych są mało efektywne. W reakcjach katalitycznych z ich wykorzystaniem posługiwać się będą nieklasycznymi technikami aktywowania (prowadzenie reakcji w młynku kulowym, z użyciem energii termicznej: przez konwekcję lub promieniowanie mikrofalowe, a także wykorzystanie zjawiska amplifikacji hydrofobowej w reakcjach zachodzących na powierzchni wody). Projekt badań nakreślony we wniosku o grant (Sonata Bis) na podstawie decyzji Dyrektora NCN, nr DEC-2016/22/E/ST5/00046 z dnia 2017-01-31, zyskał finansowanie na pięć lat, umożliwiając mi tym samym powołanie własnego zespołu badawczego.

18.05.2017



POLITECHNIKA WROCLAWSKA
WYDZIAŁ CHEMICZNY
Zakład Chemii Organicznej
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław

⁴³ Macegoniuk, K., Kowalczyk, R., Rudzińska, A., Psurski, M., Wietrzyk, J., Berlicki, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2017, 27, 1346.