

Uniwersytet Warszawski

Wydział Chemii



**Synteza organiczna jako użyteczne narzędzie do badania mechanizmów
reakcji chemicznych**

dr Anna Piątek

Autoreferat przedstawiający opis dorobku i osiągnięć naukowych
w związku z ubieganiem się o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Warszawa, kwiecień 2016

1. Imię i Nazwisko	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe	3
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych	3
4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego 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. nr 65, poz. 595 ze zm.):	3
4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego	3
4.2 Publikacje tworzące jednotematyczny cykl publikacji opublikowane w czasopismach z bazy Journal Citation Reports	3
4.3 Omówienie celu naukowego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania	4
Wstęp	4
Badania kinetycznego efektu izotopowego związku 1	5
Wpływ budowy chiralnych substratów na przebieg diastereoselektywnych procesów chemicznych.	7
1,4-addycja związków magnezoorganicznych do para-podstawionych (2<i>R</i>)-<i>N</i>-cynamoilobornano-10,2-sultamów (16a-m). Synteza Tapentadolu (17).	19
Wnioski	28
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych	30
5.1 Podsumowanie dorobku naukowego	30
5.2 Publikacje stanowiące dorobek naukowy (poza cyklem publikacji wymienionym w pkt. 4) przed uzyskaniem stopnia doktora opublikowane w czasopismach z bazy Journal Citation Reports:	30
5.3 Publikacje stanowiące dorobek naukowy (poza cyklem publikacji wymienionym w pkt. 4) po uzyskaniu stopnia doktora opublikowane w czasopismach z bazy Journal Citation Reports:	30

1. Imię i Nazwisko

Anna Maria Piątek (z domu Kucharska)

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

doktor nauk chemicznych, Warszawa, 07.11.2001

tytuł rozprawy: *Wpływ rozpuszczalników i katalizatorów na indukcję asymetryczną [4+2]cykloaddycji.*

promotor: prof. dr hab. Janusz Jurczak

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

Październik 2004-obecnie: adiunkt, Wydział Chemii, Uniwersytet Warszawski

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego 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. nr 65, poz. 595 ze zm.):

4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego

Synteza organiczna jako użyteczne narzędzie do badania mechanizmów reakcji chemicznych

4.2 Publikacje tworzące jednotematyczny cykl publikacji opublikowane w czasopismach z bazy Journal Citation Reports (gwiazdką oznaczono autorstwo korespondencyjne habilitanta)

H1. Piątek, A.M., Gray, M., Anslyn, E.V.

“Guanidinium Groups Act as General-Acid Catalysts in Phosphoryl Transfer Reactions: A Two-Proton Inventory on a Model System”

Journal of the American Chemical Society, **2004**, *126* (32), 9878-9879. IF=6.903

H2. Koszewska, K.; Piątek, A.; Chapuis, Ch.; Jurczak, J., “X-ray structure analyses of syn/anti-conformers of *N*-furfuroyl-, *N*-benzoyl-, and *N*-picolinoyl-substituted (2*R*)-bornane-10,2-sultam derivatives.”

Helvetica Chimica Acta, **2008**, *91*, 1409-1418, IF=1.396

H3. Piątek, A., Chapuis, Ch.

„Influence of norbornanone substituents on both the Wagner-Meerwein skeletal rearrangements under sulfonation conditions and the diastereoselectivity of the corresponding *N,N'*-bis-fumaroyl sultams in uncatalyzed Diels-Alder cycloadditions to cyclopenta-1,3-diene.”

Tetrahedron Letters, **2013**, *54*, 4247-4249. IF=2.68

- H4.** Piątek, A.M., Chojnacka, A., Chapuis, C., Jurczak, J.
“Synthesis and [4 + 2] cycloaddition of (2*R*,2'*R*)-*N*, *N*'-fumaroylbis[fenchane-8,2-sultam] (= (2*E*)-1,4-bis[(3*aS*,6*S*,7*aR*)-1,4,5,6,7, 7*a*-hexahydro-7,7-dimethyl-2,2-dioxido-3*H*-3*a*,6-methano-2,1-benzothiazol-1-yl] but-2-ene-1,4-dione) to cyclopentadiene.”
Helvetica Chimica Acta, **2005**, 88 (9), 2441-2453. IF= 1.650
- H5.** Chojnacka, A., Piątek, A.M., Chapuis, C., Jurczak, J.
“Influence of Lewis acids on the [4+2] cycloaddition of (2*R*,2'*R*)-*N,N*'- fumaroylbis[fenchane-8,2-sultam] to cyclopentadiene and cyclohexadiene”
Tetrahedron Asymmetry, **2006**, 17 (5), 822-828. IF=2.468
- H6.** Piątek, A.M., Sadowska, A., Chapuis, C., Jurczak, J.
“Diastereoselective alkyl Grignard 1,4-additions to para-substituted (2*R*)-*N*-cinnamoylbornane-10,2-sultam derivatives: Influence of N-atom pyramidalization”
Helvetica Chimica Acta, **2011**, 94 (12), 2141-2167. IF=1.478
- H7.** Piątek, A., Chapuis, C.,
“Diastereoselectivity During Ethyl Grignard 1,4-Additions to Fluorine Containing *para*-Substituted (2*R*)-*N*-Cinnamoylbornane-10,2-sultam Derivatives”
Helvetica Chimica Acta, **2016**, w druku, DOI: hlca.201500521R1. IF= 1.138
- H8.** Rzymkowski, J., Piątek, A.,
“The development of a stereoselective method for the synthesis of tetrasubstituted derivatives of α,β -unsaturated carboxylic acids”
Helvetica Chimica Acta, **2016**, w druku, DOI: 10.1002/hlca.201600079. IF= 1.138

Sumaryczny IF 18.85

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

Synteza organiczna jako użyteczne narzędzie do badania mechanizmów reakcji chemicznych

1. Wstęp

We współczesnej syntezie organicznej można wydzielić dwa główne nurty: jeden zajmujący się planowaniem i syntezą biologicznie czynnych związków naturalnych i ich pochodnych, drugi zaś zajmujący się poszukiwaniem nowych reagentów, katalizatorów oraz procesów pozwalających na bardziej efektywne i ekonomiczne przeprowadzenie reakcji chemicznych.

Jednakże, synteza organiczna może być również narzędziem pomocnym w wyjaśnianiu przebiegów reakcji chemicznych oraz procesów biologicznych. Jej rola polega na planowaniu oraz otrzymywaniu związków modelowych, a następnie ich wykorzystaniu w badaniach fizykochemicznych mających na celu wyjaśnianie przebiegu danego procesu chemicznego. Następnym krokiem w badaniu mechanizmu reakcji jest modyfikacja wcześniej uzyskanego związku modelowego pozwalająca na zmianę jego właściwości stereoelektronowych i zbadanie

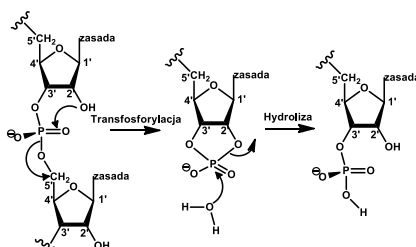
wpływu tych zmian na przebieg badanego procesu. Właśnie ten obszar badań pozostaje w strefie moich zainteresowań badawczych i stanowi główną część poniższego opracowania.

2. Badania kinetycznego efektu izotopowego związku 1.

Kwasy rybonukleinowe odgrywają różną rolę w organizmach żywych, od kopiowania DNA (mRNA), poprzez łączenie kodu genetycznego i bloków budulcowych białek (tRNA), aż po funkcję strukturalną w rybosomach (rRNA).¹

Degradacja RNA jest głównym procesem w metabolizmie kwasów rybonukleinowych i odgrywa ważną rolę w utrzymaniu odpowiedniego stężenia różnych rodzajów RNA w komórce. Proces degradacji wymaga działania rybonukleaz – enzymów (RNAsy), które katalizują rozcinanie wiązania fosfodiesterowego w RNA. W roku 1997, Anslyn i współpracownicy dokonali próby zebrania i krytycznego przeglądu dotychczasowej wiedzy na temat reakcji degradacji RNA.² Jak wynika z powyższego opracowania proponuje się dwa mechanizmy tego procesu: klasyczny i tzw. triestrowy.

Proces degradacji RNA zakłada istnienie dwóch następujących po sobie etapów: transfosforylacji i hydrolizy (Schemat 1).^{2,3} W pierwszym etapie, nukleofilowy atak atomu tlenu przy atomie węgla w pozycji 2' na atom fosforu powoduje rozpad wiązania 5'CH₂O-P i wytworzenie 2',3'-cyklicznego fosforanu. W drugim etapie, w wyniku nukleofilowego ataku cząsteczki wody, następuje otwarcie cyklicznego fosforanu i odtworzenie grupy hydroksylowej w pozycji 2'.



Schemat 1. Ogólny przebieg procesu degradacji RNA.

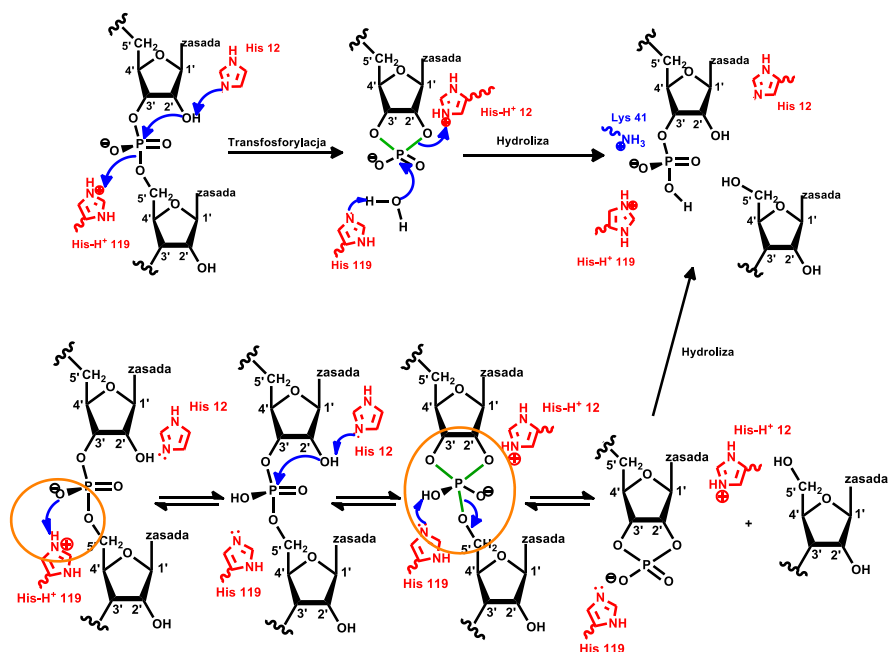
Klasyczny mechanizm zakłada działanie katalizy kwasowo-zasadowej (Schemat 2).⁴ Grupa imidazolowa (His12) pochodząca z RNAsy A odrywa proton z nukleofilowej grupy hydroksylowej 2', pełniąc w ten sposób rolę zasady i wspomagając atak nukleofilowy na atom fosforu. Następczo, bądź równocześnie, inna grupa imidazoniowa (His119) odgrywa rolę kwasu, protonując atom tlenu grupy opuszczającej, co pozwala na wytworzenie cyklicznego fosfodiesteru. Następujący potem proces hydrolizy również jest katalizowany przez różne formy grupy imidazolowej, zaś ujemny ładunek produktu końcowego – nukleozydo-3'-fosforanu – stabilizowany jest przez grupę amoniową lizyny, wchodzącej w skład rybonukleazy A.

¹ Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., *Harper's Illustrated Biochemistry*, **2003**, McGraw-Hill Companies.

² D. M. Perreault, E. V. Anslyn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 432.

³ D. Herschlag, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 11631.

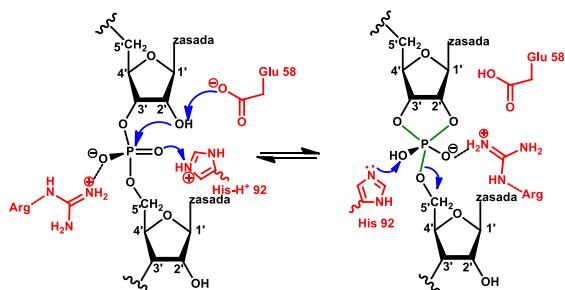
⁴ (a) X. Lopez, D. M. York, A. Dejaegere, M. Karplus, *Intern. J. Quant. Chem.*, **2002**, *86*, 10 (b) D. Findlay, D. Herries, A. Mathias, B. Rabin, C. Ross, *Nature*, **1961**, *190*, 781.



Schemat 2. Mechanizm klasyczny vs. mechanizm triestrowy degradacji RNA przez rybonukleazę A.

Założenia mechanizmu klasycznego były jednak wielokrotnie kwestionowane. Jako przeciwstawny został sformułowany tzw. mechanizm triestrowy (Schemat 2),⁵ który zakłada strukturę produktu pośredniego w postaci fosfortriestru, a nie jak w mechanizmie klasycznym diestru. Mechanizm triestrowy zakłada, w pierwszej kolejności, protonowanie fosforanu przez grupę imidazoniową (His119), co ułatwia odszczepienie protonu z atomu tlenu przy atomie węgla 2' i atak nukleofilowy na atom fosforu.

Mechanizm klasyczny i triestrowy występują równolegle w reakcji hydrolizy RNA. W przypadku RNAsy A większość badaczy skłania się w kierunku mechanizmu klasycznego i zakłada, że grupa His-12 jest katalizatorem zasadowym, His-119 katalizatorem kwasowym, zaś Lys-41 odgrywa rolę bądź katalizatora kwasowego bądź grupy stabilizującej ładunek ujemny fosforanu w stanie przejściowym poprzez oddziaływanie elektrostatyczne.^{2, 6} Mechanizm triestrowy jest częściej przypisywany reakcji przebiegającej z udziałem RNAsy T1, i zakłada się, że grupy Glu-58 i His-92 odgrywają rolę odpowiednio katalizatora zasadowego i kwasowego, podczas gdy Arg-77 spełnia rolę podobną do Lys-41 w mechanizmie RNAsy A (Schemat 3).⁷



Schemat 3. Mechanizm triestrowy degradacji RNA przez rybonukleazę T1.

⁵ K. N. Dalby, A. J. Kirby, F. J. Hollfelder, *Chem. Soc., Perkin. Trans.*, **1993**, 1269.

⁶ R. T. Raines, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1045.

⁷ S. Loveriz, A. Winquist, R. Stromberg, Steyaert, *J. Chem. and Biol.*, **2000**, 7, 651.

Określenie roli poszczególnych grup znajdujących się w centrum aktywnym rybonukleaz (RNAsa A i RNAsa T1) w procesie degradacji RNA wymaga odpowiedzi na pytanie: czy pełnią one rolę katalizatorów kwasowo-zasadowych (dawca-biorca protonu), czy też są to katalizatory elektrostatyczne (stabilizujące ładunek poprzez wytworzenie wiązania wodorowego).

W celu próby odpowiedzi na powyższe pytania zaprojektowałam związek modelowy **1**, który w swej strukturze łączy elementy łańcucha RNA i części aktywnych enzymu (RNAsa T1). (**H1**⁸) Związek ten zawiera część estru difosforowego (naśladuje RNA) połączonego z pierścieniem fenylowym, który w pozycji *ortho* posiada grupę guanidynową (naśladuje RNAsę T1) (Rysunek 1). Grupa guanidynowa została wybrana, ponieważ jest ona najmniej kwaśna z grup uczestniczących w degradacji RNA. Jeśli wykazemy że pełni ona rolę katalizatora kwasowo-zasadowego w tym procesie, to uzyskane wyniki, z dużą dozą prawdopodobieństwa, możemy przenieść na pozostałe grupy (amoniowa, imidazoniowa).

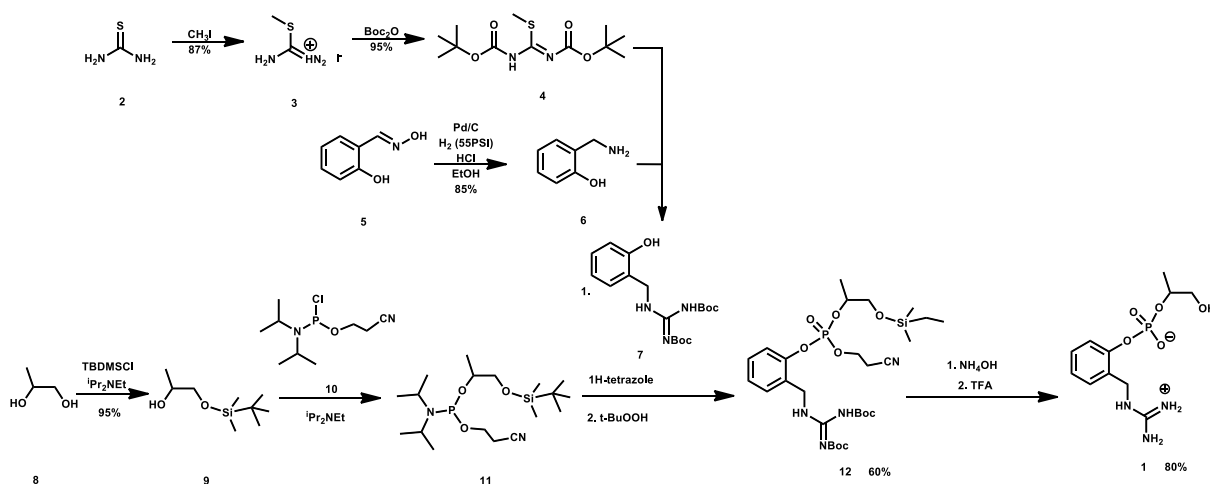


1

Rysunek 1. Struktura związku modelowego.

Obliczenia teoretyczne przeprowadzone dla zaproponowanego układu wykazały, że grupa guanidynowa może tworzyć wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe z atomem tlenu fosfodiestru, jakkolwiek wykluczona została możliwość koordynacji grupy guanidynowej do anionu fenolanowego powstającego po hydrolizie fosfodiestru.

Niezbędny do otrzymania związku **1** fenol **7**, zawierający zabezpieczoną grupę guanidynową, otrzymałam na drodze czteroetapowej syntezy (Schemat 4).



Schemat 4. Synteza związku modelowego **1**.

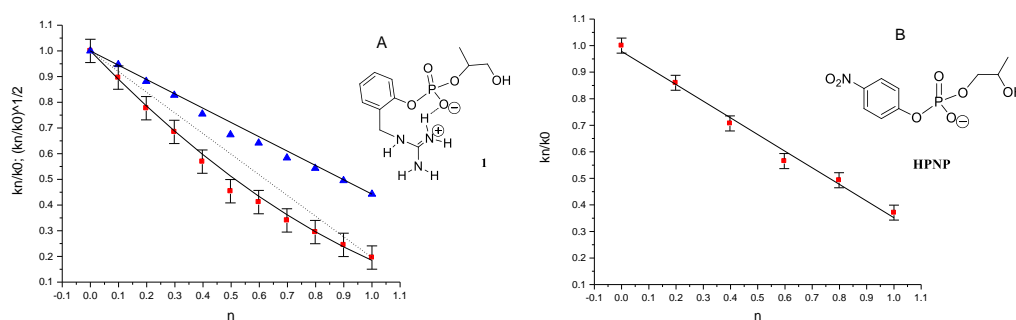
I tak, z handlowo dostępnego tiomocznika **2**, w reakcji alkilowania jodkiem metylu uzyskałam sól **3**, w której następnie grupy aminowe zabezpieczyłam grupami di-tertobutoksy

⁸ Piątek, A.M., Gray, M., Anslyn, E.V. *J.Am.Chem.Soc.*, **2004**, 126 (32), 9878-9879. (**H1**)

karbaminianowymi, uzyskując związek **4**. Równolegle, oksym aldehydu salicylowego (**5**) poddałam reakcji redukcji (H_2 , Pd/C), uzyskując 2-etyloaminofenol **6**. W wyniku nukleofilowego ataku grupy aminowej pochodnej **6** na elektrofilowy atom węgla związku **4** i odejściu grupy opuszczającej (CH_3S^-), uzyskałam fenol **7**.

Drugim niezbędnym do syntezy związku **1** substratem jest pochodna **11**. Otrzymałam ją poprzez selektywne zabezpieczenie pierwszorzędowej grupy hydroksylowej 2,3-dihydroksypropanu, a następnie w wyniku reakcji z handlowo dostępnym chlorkiem fosfoamidu **10** uzyskałam pochodną **11**. Nukleofilowa substytucja fenolu **7** na atom fosforu związku **11** doprowadziła do esteru kwasu fosforowego **12** w wyniku odejścia grupy diizopropylaminowej i następczego utlenienia atomu fosforu przy użyciu nadtlenu tert-butylu. Ostateczne usunięcie wcześniej wprowadzonych grup zabezpieczających doprowadziło do otrzymania modelowego związku **1**.

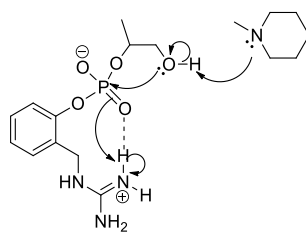
W celu określenia roli grupy guanidynowej w procesie hydrolizy fosfodiestru **1** zastosowałam metodę kinetycznych badań izotopowych (Rysunek 2, Wykres A).⁹ Hydrolizie poddałam zarówno związek modelowy **1** jak również związek nie posiadający grupy guanidynowej - fosforan-2-hydroksypropylo-*p*-nitrofenolu (HPNP)(Wykres B).



Rysunek 2. ■ Punkty eksperymentalne (k_n/k_0); ▲ Pierwiastek kwadratowy z k_n/k_0 ; n -ułamek molowy deuteru; k_n -szybkość reakcji w próbce o danej zawartości deuteru; k_0 -szybkość reakcji w czystej wodzie.

Szybkość reakcji hydrolizy związku **1** w mieszaninach o różnej zawartości H_2O i D_2O wyznaczyłam przy użyciu spektroskopii Uv/vis. Do analizy danych założyłam kinetykę reakcji pierwszego rzędu do przynajmniej trzech pierwszych czasów połowicznej przemiany substratu **1**. Uzyskany „łukowany kształt” krzywej zależności szybkości reakcji hydrolizy związku **1** od ułamka molowego deuteru w badanej próbce, świadczy o przeniesieniu dwóch protonów w etapie limitującym szybkość reakcji. Przeniesienie dwóch protonów w reakcji hydrolizy **1**, w porównaniu do przeniesienia jednego protonu dla hydrolizy HPNP udowodniło, że grupa guanidyniowa pełni rolę katalizatora kwasowego w reakcji rozczerpienia/transestyfikacji, a nie rolę katalizator elektrostatycznego. Analiza uzyskanych wyników pokazała, że obecność w związku **1** grupy guanidynowej powoduje 420-krotne przyspieszenie reakcji hydrolizy związku modelowego **1**, w porównaniu do pochodnej nie zawierającej grupy guanidynowej (HPNP). Na Rysunku 3 przedstawiłam proponowany mechanizm hydrolizy związku modelowego **1**.

⁹ (a) Schowen, K.B.; Schowen, R. L. *Methods Enzymol.* **1982**, *87*, 551-606. (b) Anslyn, E.V.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8931-8932. (c) Nakano, S.; Bevilacqua, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11333-11334.

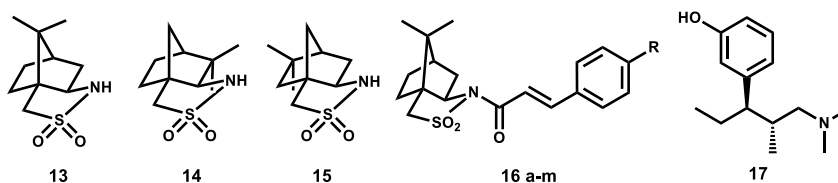


Rysunek 3. Mechanizm hydrolizy związku modelowego **1**.

Powyższe badania udowodniły, że grupa guanidynowa może pełnić rolę katalizatora kwasowo-zasadowego w procesie hydrolizy RNA, a nie tylko, jak dotychczas zakładano, elektrostatycznie wspomaga odejście grupy hydroksylowej rybozy. Pozwala to również przypuszczać, że bardziej kwasowe grupy amoniowa (Lys) i imidazoniowa (His) działają w podobny sposób, jeśli koordynują one do peryferyjnego atomu tlenu grupy fosfoestrowej.

Powyżej przedstawione opracowanie zawarłam w niniejszym autoreferacie, między innymi dlatego, że zdobyte podczas ich wykonywania doświadczenie, pozwoliło mi na nowo spojrzeć na do tej pory prowadzone przeze mnie prace w obszarze syntezy asymetrycznej. Przeprowadzone, podczas stażu podoktorskiego, badania poszerzyły mój warsztat naukowy w szczególności w obszarze badań fizykochemicznych, który mogłam wykorzystać w połączeniu z dotychczas przez mnie stosowanymi technikami czysto syntetycznymi. Poniższa część opracowania przedstawia więc badania nad stereochemicznym przebiegiem reakcji z udziałem pomocników chiralnych, w których to badaniach techniki syntetyczne zostały połączone z metodami fizykochemicznymi.

W dalszej części autoreferatu skupiłam się na syntezie nowych pomocników chiralnych **14** i **15**, analogów sultamu Oppolzera (**13**), posiadających inne usytuowanie podstawników gem-dimetylowych. Napotkane problemy syntetyczne podczas otrzymywania analogu **15**, zainspirowały mnie do szczegółowego opisu oraz wyjaśnienia mechanizmu reakcji sulfonowania kamfory i jej pochodnych. Następnie pochodne pomocnika chiralnego **14** wykorzystałam w reakcji [4+2]cycloaddycji, pokazując jego wpływ na stereochemiczny przebieg procesu. Wyjaśniłam wpływ zmian w strukturze pomocnika chiralnego **14** na budowę kompleksu dienofil:kwas Lewisa, tworzonego podczas reakcji cycloaddycji katalizowanej kwasami Lewisa. (**H2**,¹⁰ **H3**,¹¹ **H4**,¹² **H5**¹³)



Rysunek 4

W ostatniej części referatu skupiłam się na badaniu procesu 1,4-addycji związków Grignarda do chiralnych pochodnych kwasu cynamonowego (**16a-m**). Badania te miały na celu określenie elektronowego wpływu podstawników w pozycji *para* pierścienia benzenowego na przebieg

¹⁰ Koszewska, K.; Piątek, A.; Chapuis, Ch.; Jurczak, J., *Helv.Chim. Acta*, **2008**, *91*, 1409-1418. (**H2**)

¹¹ Piątek, A., Chapuis, Ch., *Tetrahedron Letters*, **2013**, *54*, 4247-4249. (**H3**)

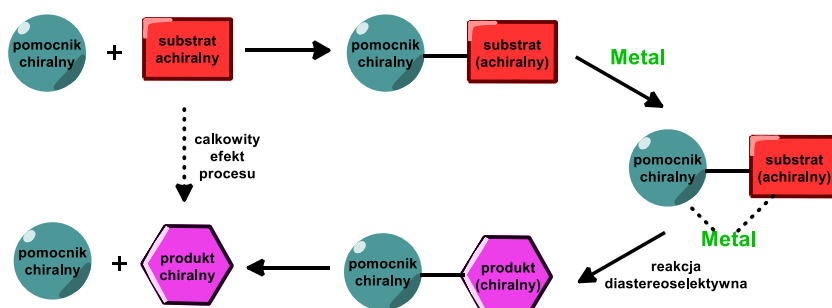
¹² Piątek, A.M., Chojnacka, A., Chapuis, C., Jurczak, J., *Helv.Chim. Acta*, **2005**, *88* (9), 2441-2453. (**H4**)

¹³ Chojnacka, A., Piątek, A.M., Chapuis, C., Jurczak, J., *Tetrahedron Asymmetry*, **2006**, *17* (5), 822-828. (**H5**)

reakcji. Studia te zainicjowały poszukiwania nowych dróg syntetycznych silnego leku przeciwdziałającego bólowi neuropatycznemu - Tapentadolu (17). (H6,¹⁴ H7,¹⁵ H8¹⁶)

3. Wpływ budowy chiralnych substratów na przebieg diastereoselektywnych procesów chemicznych.

Pomocniki chiralne to chiralne grupy czasowo wprowadzane w strukturę achiralnego związku w celu kontrolowania stereochemicznego przebiegu reakcji. Chiralne otoczenie generowane przez pomocnik chiralny indukuje konfigurację nowo tworzonego centrum stereogenicznego w produkcie (Schemat 5). Odbywa się to najczęściej na drodze wytworzenia kompleksu chelatowego metalu z pomocnikiem chiralnym oraz grupą funkcyjną należącą do pozostałej części cząsteczki. W ten sposób następuje uszytwnienie konformacji, co pozwala na osłonięcie jednej ze stron prochiralnego centrum reakcyjnego. Podejście reagenta od nieosłoniętej strony kompleksu i reakcja z prochiralnym centrum reakcyjnym prowadzi do wytworzenia diastereomerycznego produktu.



Schemat 5. Rola pomocnika chiralnego w syntezie asymetrycznej.

Po oddzieleniu głównego diastereoizomeru, usunięcie pomocnika chiralnego pozwala na uzyskanie czystego enancjomerycznie/diastereomerycznie produktu oraz odzyskanie pomocnika chiralnego. Taka ścieżka syntetyczna była wielokrotnie wykorzystywana do syntezy wielu związków naturalnych¹⁷ lub farmaceutyków.¹⁸

Znanymi i powszechnie stosowanymi pomocnikami chiralnymi są np.: 8-fenylomentol,¹⁹ oksazolidynony,²⁰ sulfonamidy²¹ czy bornano-10,2-sulatom.²² Ten ostatni, którego synteza została zaproponowana w 1984 roku przez Oppolzera,²³ zwyczajowo nazywany sultamem Oppolzera, jest związkiem krystalicznym, stabilnym oraz łatwym w syntezie z taniej i dostępnej w obu formach enancjomerycznych kamfory. Dlatego, też jest jednym z szeroko eksplorowanych pomocników chiralnych w syntezie asymetrycznej. Dwoma najważniejszymi

¹⁴ Piątek, A.M., Sadowska, A., Chapuis, C., Jurczak, J., *Helv. Chim. Acta*, **2011**, 94 (12), 2141-2167. (H6)

¹⁵ Piątek, A., Chapuis, C., *Helv. Chim. Acta*, **2016**, w druku, DOI: hlca.201500521R1 (H7)

¹⁶ Rzymkowski, J., Piątek, A., *Helv. Chim. Acta*, **2016**, w druku, DOI: 10.1002/hlca.201600079 (H8)

¹⁷ (a) Schultz A. G., Holoboski M. A. and Smyth M. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 6210. (b) Paquette L. A., Tae J., Arrington M. P. and Sadoun A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 2742. (c) Miyata O., Shinada T., Ninomiya I. and Naito T., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 3519.

¹⁸ Turner, S. T.; et al., *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 3467-3476.

¹⁹ Corey, E. J.; Ensley, H. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 6908-6909.

²⁰ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 4261-4263.

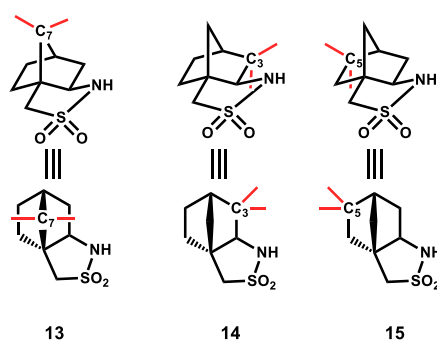
²¹ Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P., *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 984-995.

²² Oppolzer W., *Pure&Appl. Chem.*, **1990**, 62, 1241-1250.

²³ Oppolzer W., Chapuis C. and Bernardinelli G., *Helv. Chim. Acta*, **1984**, 1397-1401.

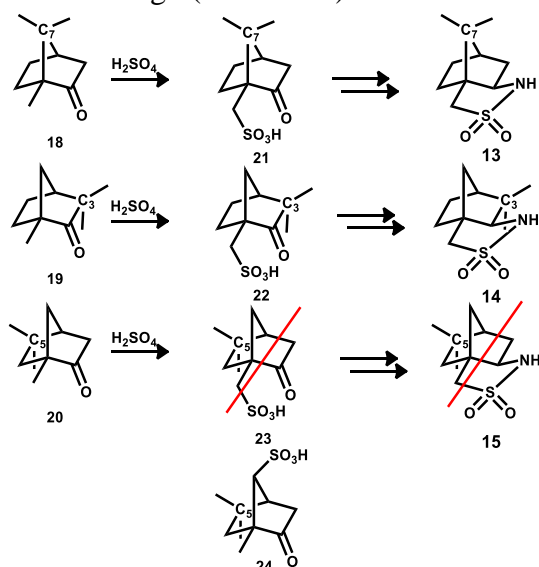
elementami sultamu Oppolzera są: pierścień norbornanowy, stanowiący zatłoczenie przestrzenne oraz ugrupowanie sulfonamidowe pozwalające na funkcjonalizację pomocnika chiralnego jak również umożliwiający tworzenie kompleksów z metalami.

Jak wykazały nasze wstępne badania, zastosowanie pochodnej sultamu Oppolzera całkowicie pozbawionej grup gem-dimetylowych przekłada się na praktycznie całkowitą utratę diastereoselektywności w reakcji [4+2]cykloaddycji.**(H3)**¹¹ Jak do tej pory brak było doniesień literaturowych na temat wpływu położenia podstawników gem-dimetylowych na stereochemiczny przebieg reakcji z udziałem pochodnych sultamów. Swoje badania rozpoczęłam więc od próby syntezy dwóch nowych pomocników chiralnych **14** i **15**. Pomocniki te są izomerami konstytucyjnymi sultamu Oppolzera **13**, w których ugrupowanie gem-dimetylowe usytuowane jest odpowiednio w pozycji C(3) lub C(5) (Rysunek 5).**(H3)**¹¹ Otrzymanie tych analogów sultamu Oppolzera miało na celu wykazanie, jak zmiana usytuowania grup gem-dimetylowych w pierścieniu bornanowym wpłynie na wydajność i stereochemię modelowej reakcji [4+2]cykloaddycji.



Rysunek 5. Różnice strukturalne pomocników chiralnych 13, 14 i 15.

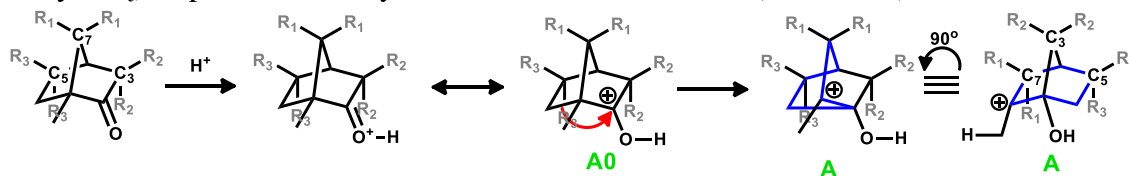
W pierwszym etapie syntezy nowych pomocników chiralnych, odpowiednie chiralne ketony: (1*R*,4*R*)-fenchon (**19**) i (-)-(1*S*,4*S*)-izo-fenchon (**20**) poddałam reakcji sulfonowania przy użyciu stężonego kwasu siarkowego (Schemat 6).



Schemat 6. Reakcja sulfonowania kamfory 18 i jej pochodnych 19 i 20.

Analiza produktów reakcji sulfonowania odpowiednich ketonów wykazała, że możliwe było uzyskanie tylko kwasu sulfonowego **22**, zaś sulfonowanie ketonu **20** prowadzi jedynie do drugorzędowego kwasu sulfonowego **24**, nie zaś do oczekiwanego produktu **23** (Schemat 6). Wyniki te skłoniły mnie do głębszej analizy mechanizmu procesu sulfonowania.

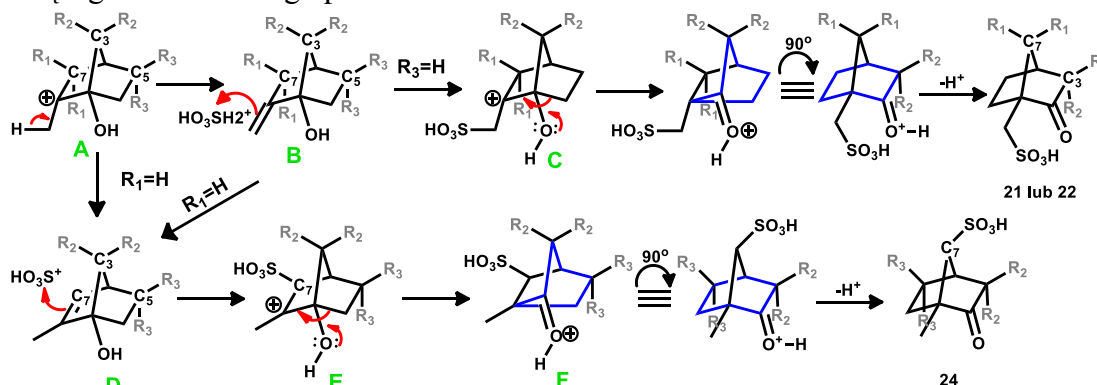
W pierwszym etapie reakcji, obecny w środowisku kwas siarkowy protonuje grupę karbonylową, co prowadzi do wytworzenie karbokationu **A0** (Schemat 7).



Schemat 7. Mechanizm reakcji sulfonowanie (część 1).

Karbokation ten ulega następnie przegrupowaniu Meerweina-Wagnera, co prowadzi do karbokationu **A**. Proces ten polega na 1,2-przegrupowaniu karbokationu z przeniesieniem atomu wodoru, bądź grupy alkilowej lub arylowej. Zakładamy, że ta część mechanizmu jest analogiczna dla każdego z użytych ketonów **19**, **20**, jak również ketonu **18**, który prowadzi do sultamu Oppolzera.

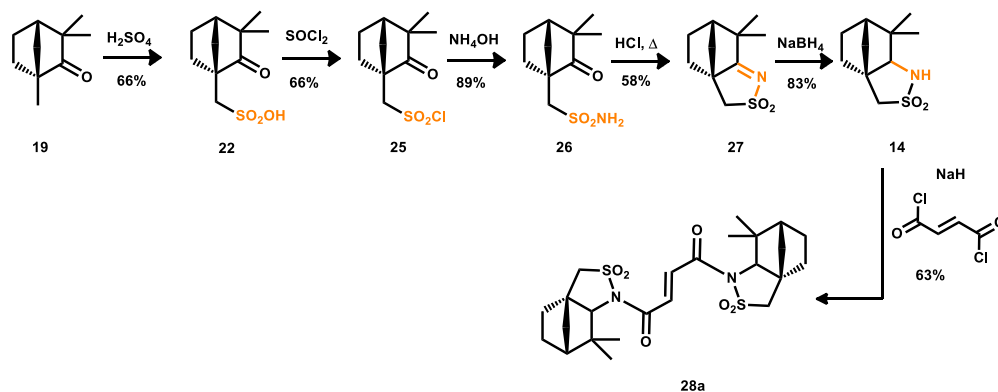
Karbokation **A** ulega eliminacji, prowadzącej do wytworzenia pośredniego egzocyklicznego alkoholu allilowego **B** (Schemat 8). Gdy w reakcji używano (+)-(1*R*,4*R*)-kamfory (**18**) lub (-)-(1*R*,4*R*)-fenchonu (**19**), możliwa była addycja kationu HSO₃⁺ do egzocyklicznego wiązania podwójnego, co prowadziło do struktury **C** i kolejnego przegrupowania Meerweina-Wagnera prowadzącego do końcowego produktu sulfonowania **21** lub **22**.



Schemat 8. Mechanizm reakcji sulfonowanie (część 2).

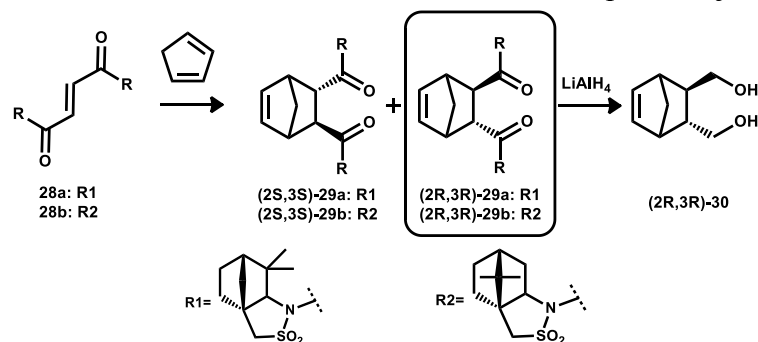
Jeśli natomiast jako substratu użyto (-)-(1*S*,4*S*)-izofenchonu (**20**), możliwa była izomeryzacja pośredniego egzocyklicznego alkoholu allilowego **B** do termodynamicznie bardziej stabilnego endocyklicznego izomeru **D**. Związek ten po addycji kationu sulfoniowego i przegrupowaniu Meerweina-Wagnera prowadzi do drugorzędowego kwasu sulfonowego **24**, a nie do oczekiwanego związku **23**.

Powyższe wyniki pokazały, że synteza pomocnika chiralnego z ugrupowaniem gem-dimetylowym w pozycji C(5) (**23**) nie jest możliwa. Dlatego, też dalsze badania prowadziłam przy zastosowaniu pomocnika **14**.(**H4**)¹² Z handlowo dostępnego (1*R*,4*R*)-fenchonu (**19**) otrzymałam kwas sulfonowy **22** (66%), który następnie przekształciłam w chlorek kwasowy **25** (66%) (Schemat 9). Chlorek ten poddałam reakcji z wodą amoniakalną, co pozwoliło na wytworzenie sulfonamidu **26** (89%), który w reakcji cyklizacji prowadził do sulfoiminy **27** (58%). Redukcja wiązania podwójnego przy użyciu borowodoru sodu pozwoliła na otrzymanie pomocnika chiralnego (2*R*)-fenchano-8,2-sultamu **14** z 83% wydajnością.



Schemat 9. Synteza dienofila **28a**.

Pomocnik chiralny **14**, w reakcji z chlorkiem fumaroilu w obecności NaH, doprowadził do otrzymania *N,N*-fumaroilu-bis-fenchano-8,2-sultamu (**28a**). Związek **28a** jest chiralnym, symetrycznym dienofilem, który zastosowałam w serii reakcji [4+2]cykloaddycji z cyklopenta-1,3-dienem (Schemat 10). W modelowej reakcji, chciałam zbadać wpływ kwasów Lewisa, temperatury, jak również polarności użytego rozpuszczalnika na przebieg procesu. Wyniki te skonfrontowałam z wynikami uzyskanymi dla analogicznej pochodnej sultamu Oppolzera **28b**. Rezultaty badań z zastosowaniem dienofili **28a** i **28b** zebrałam w poniższej Tabeli 1.



Schemat 10. Niekatalizowana reakcja [4+2]cykloaddycji fumaroilowych pochodnych **28a** i **28b**.

Tabela 1. Wpływ rozpuszczalnika na przebieg [4+2]cykloaddycji fumaroilowych pochodnych **28a** i **28b**.

Rozpuszczalnik	T [°C]	E _T (30)	<i>N,N</i> -Fumaroilu-bis-fenchano-8,2-sultamu (28a)		<i>N,N</i> -Fumaroilu-bis-bornano-10,2-sultamu (28b)	
			Konwersja [%]	d.e. [%]	Konwersja [%]	d.e. [%]
CH ₂ Cl ₂	-78	40.7	92	82	95	89
MeCN	+20	45.6	11	65	100	88
DMF	+20	43.8	>99	68	69	84
PhNO ₂	+20	41.2	>99	85	100	84
CH ₂ Cl ₂	+20	40.7	>99	85	100	84
Pirydyna	+20	40.5	>99	76	100	74
CHCl ₃	+20	39.1	71	72	100	76
THF	+20	37.4	>99	54	100	75
Toluene	+20	33.9	>99	76	100	64
CCl ₄	+20	32.4	96	59	100	58

Na początku zajęłam się badaniami wpływu rozpuszczalnika na niekatalizowaną reakcję Dielsa-Aldera. We wszystkich przeprowadzonych reakcjach, jako główny produkt

uzyskiwałam distereoizomer o konfiguracji (2*R*,3*R*), którego konfigurację absolutną potwierdziłam na podstawie korelacji chemicznej do znanego diolu (+)-(2*R*,3*R*)-**30**. Reakcje dienofila **28a** z cyclopenta-1,3-dienem, przeprowadzone w temperaturze 20 °C, przy zastosowaniu chlorku metylenu lub nitrobenzenu jako rozpuszczalnika, pozwoliły na uzyskanie najwyższego nadmiaru diastereomerycznego (85% d.e.). Bardziej polarne rozpuszczalniki, takie jak DMF czy MeCN powodowały zdecydowane obniżenie diastereoselektywności (odpowiednio 68% i 65% d.e.). Rozpuszczalniki o stosunkowo niskiej polarności, jak THF czy CCl₄, również obniżały diastereoselekcję (odpowiednio 54% i 59% d.e.).

Porównanie powyższych rezultatów z wynikami analogicznych badań pochodnej *N,N*-fumaroilobis-(2*R*)-bornano-10,2-sultamu (**28b**) (Tabela 1) pokazało, że zmiana usytuowania grup gem-dimetylowych w pomocniku chiralnym, nie wpływa znacząco na wartości konwersji oraz nadmiarów diastereomerycznych uzyskanych produktów. Ponadto zachowany został kierunek indukcji asymetrycznej i w obu przypadkach uzyskiwałam jako główny ten sam diastereomeryczny produkt.

W następnej kolejności zbadalam wpływ kwasów Lewisa na przebieg modelowej reakcji cykloaddycji (Schemat 10). (**H5**)¹³ Nieoczekiwany wynik dało użycie czterochlorku tytanu, typowego katalizatora reakcji Dielsa-Aldera. Obserwowałam mianowicie odwrócenie kierunku indukcji asymetrycznej, w porównaniu do reakcji niekatalizowanej (Tabela 2). Przeprowadziłam więc serię eksperymentów, badając wpływ ilości użytego TiCl₄ na wydajność i diastereoselekcję procesu. Zaobserwowałam, że wraz ze wzrostem ilości TiCl₄ od 0.25 do 2.5 równoważnika molowego (eq.), następował zdecydowany spadek wydajności reakcji z 98% do 34%. Równocześnie następował wzrost nadmiaru diastereomerycznego głównego (2*S*,3*S*)-produktu od 9% do 27% d.e..

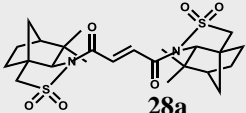
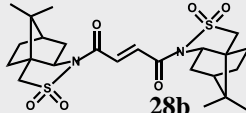
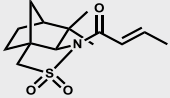
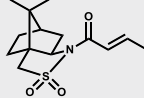
Tabela 2. Wpływ kwasów Lewisa na przebieg[4+2]cykloaddycji fumaroilowej pochodnej sultamu **28a**.

Kwas Lewisa	Ilość (eq.)	Konwersja (%)	d.e. (%)	Konfiguracja absolutna
TiCl ₄	0.25	98	-9	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
TiCl ₄	0.5	98	-11	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
TiCl ₄	1.0	99	-20	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
TiCl ₄	1.5	73	-27	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
TiCl ₄	2.5	34	-25	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
TiCl ₃ (<i>Oi</i> -Pr)	1.0	97	87	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
TiCl ₂ (<i>Oi</i> -	1.0	99	89	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
TiCl(<i>Oi</i> -Pr) ₃	1.0	61	82	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
Ti(<i>Oi</i> -Pr) ₄	1.0	58	80	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
AlCl ₃	1.0	98	89	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
AlCl ₂ Me	1.0	93	83	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
AlCl ₂ Et	1.0	90	88	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
AlClMe ₂	1.0	99	99	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
AlClEt ₂	1.0	27	88	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
AlMe ₃	1.0	99	35	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
AlEt ₃	1.0	31	80	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
SnCl ₄	1.0	99	99	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)

Zaskakująco, zastąpienie już jednego atomu chloru w TiCl_4 grupą izopropoksylową ponownie zmieniło kierunek obserwowanej indukcji asymetrycznej i prowadziło do produktu o konfiguracji (2*R*,3*R*) z 87% nadmiarem diastereomerycznym i 97% wydajnością. Wprowadzanie kolejnych grup izopropoksylowych zdecydowanie obniżało wydajność badanej reakcji przy nieznacznym spadku diastereoselekcji do 80% d.e.. Zastosowanie trójchlorku glinu oraz jego alkiloglinowych pochodnych, pozwoliło na uzyskanie diastereomeru (2*R*,3*R*), przeważnie z wysoką wydajnością (do 99%) i diastereoselekcją (do 99%). Kolejny zaskakujący wynik otrzymałam w reakcji katalizowanej czterochlorkiem cyny, strukturalnym analogiem TiCl_4 . W porównaniu z TiCl_4 (27% d.e. izomer (2*S*,3*S*)) zastosowanie SnCl_4 pozwoliło na uzyskanie praktycznie czystego diastereoisomeru (2*R*,3*R*) (99% wyd., 99% d.e.).

Aby wytłumaczyć intrygująco różny wpływ czterochlorku tytanu (odwrócenie kierunku indukcji asymetrycznej) w porównaniu do czterochlorku cyny, przeprowadziłam badania procesu kompleksowania tych kwasów Lewisa przez dienofile **28a** i **28b** przy użyciu spektroskopii w podczerwieni (IR). W tym celu wykonałam serię widm IR czystych dienofili **28a**, **28b**, oraz *N*-krotonoilowych pochodnych (2*R*)-fenchano-8,2-sultamu (**31**) i sultamu Opolzera (**32**) oraz ich kompleksów z TiCl_4 lub SnCl_4 o stechiometrii 1:1 (Tabela 3).

Tabela 3. Badanie metodą spektroskopii w podczerwieni chiralnych pochodnych **28a**, **28b**, **31** oraz **32**. Względna intensywność pasm: *s*-silny, *m*-średni, *w*-słaby.

	 28a			 28b		
	dienofil	1:1 TiCl_4	1:1 SnCl_4	dienofil	1:1 TiCl_4	1:1 SnCl_4
$\nu\text{C}=\text{O}$	1674s	1681w	1674m	1676s	1679m	1676s
$\nu\text{C}=\text{O}\cdots$		1563s	1654m		1560s	
$\nu_{\text{a}}\text{SO}_2\cdots$		1404s			1413s	
$\nu_{\text{a}}\text{SO}_2$	1341s	1347s	1336s	1340s	1364s	1340s
	 31			 32		
	dienofil	1:1 TiCl_4	1:1 SnCl_4	dienofil	1:1 TiCl_4	1:1 SnCl_4
$\nu\text{C}=\text{O}$	1682s	1682w	1682m	1683s		1683s
$\nu\text{C}=\text{O}\cdots$		1532s	1559w		1528s	1528s
$\nu_{\text{a}}\text{SO}_2\cdots$		1396s	1441w		1410m	1412m
$\nu_{\text{a}}\text{SO}_2$	1336s	1338s	1337s	1332s	1338s	1336s

W widmach czystych dienofili **28a**, **28b**, **31** oraz **32** widoczne były pasma absorpcji pochodzące od drgań wiązań $\text{C}=\text{O}$ oraz SO_2 . Zaś, w widmach kompleksów tych związków z TiCl_4 , pojawiły się nowe, silne pasma absorpcji $\nu\text{C}=\text{O}$ wskazujące na oddziaływanie grupy karbonylowej z kwasem Lewisa. W przypadku pochodnej krotonowej **32** (zawierającej sultam

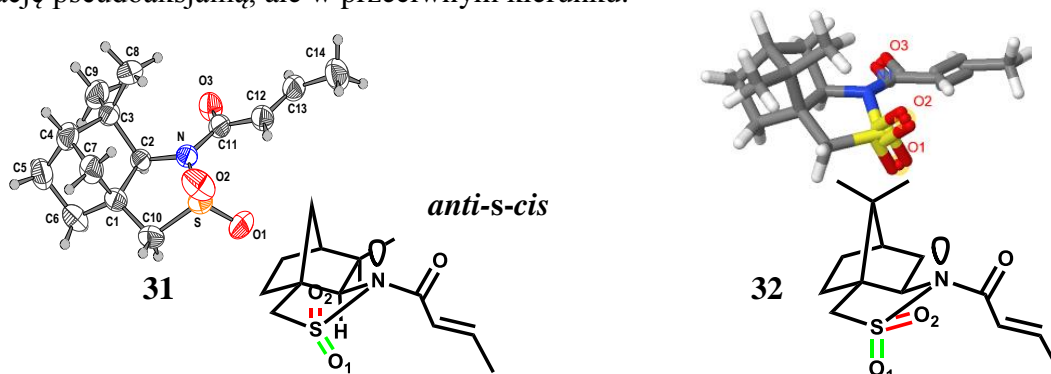
Oppolzera) oddziaływanie to było na tyle silne, że całkowicie zanikło pasmo pochodzące od niekoordynowanej grupy karbonylowej w czystym substracie. W pozostałych związkach **28a**, **28b** i **31** pasmo pochodzące od nieskompleksowanego ligandu zdecydowanie osłabło.

W przypadku kompleksów ze słabiej koordynującym chlorkiem cyny również zaobserwowałam pojawienie się nowych pasm $\nu\text{C}=\text{O}$ świadczących o tworzeniu się kompleksów. Wyjątkiem był *N,N*-fumaroilo-bis-(2*R*)-bornano-10,2-sultam **28b**, w którym nie obserwowałam zmian w paśmie $\nu\text{C}=\text{O}$ po dodatku SnCl_4 . W odróżnieniu od kompleksowania TiCl_4 intensywność nowo powstałych pasm dla SnCl_4 była zwykle taka sama lub słabsza od pasma pochodzącego od niekoordynowanej grupy $\text{C}=\text{O}$.

W analizowanych widmach IR zauważyłam również zmiany dotyczące pasm pochodzących od ugrupowania $\nu_a\text{SO}_2$. W przypadku krotonowych pochodnych sultamów **31** i **32** obserwowałam wyraźne pojawienie się nowego pasma $\nu_a\text{SO}_2$ powstałego w wyniku koordynowania TiCl_4 lub SnCl_4 do ugrupowania SO_2 . W przypadku pochodnych fumarowych **28a** i **28b** zaobserwowałam pojawienie się nowych pasm $\nu_a\text{SO}_2$ w kompleksach z TiCl_4 . Natomiast dodatek SnCl_4 nie powodował wytworzenia nowych pasm $\nu_a\text{SO}_2$.

Powyższe obserwacje sugerują, że TiCl_4 silnie koordynuje do wszystkich substratów, natomiast czterochlorek cyny koordynuje słabiej. Silniejszą koordynację TiCl_4 można wytłumaczyć tworzeniem się kompleksów chelatowych z udziałem grup $\text{C}=\text{O}$ i SO_2 , natomiast SnCl_4 koordynuje tylko do grupy karbonylowej. Porównując natomiast pochodne fenchonu **31** i sultamu Oppolzera **32** stwierdzić można, że chelatowanie $\text{TiCl}_4/\text{SnCl}_4$ do związku **31** jest słabsze ze względu na obecność dwóch grup metylowych w pozycji C(3).

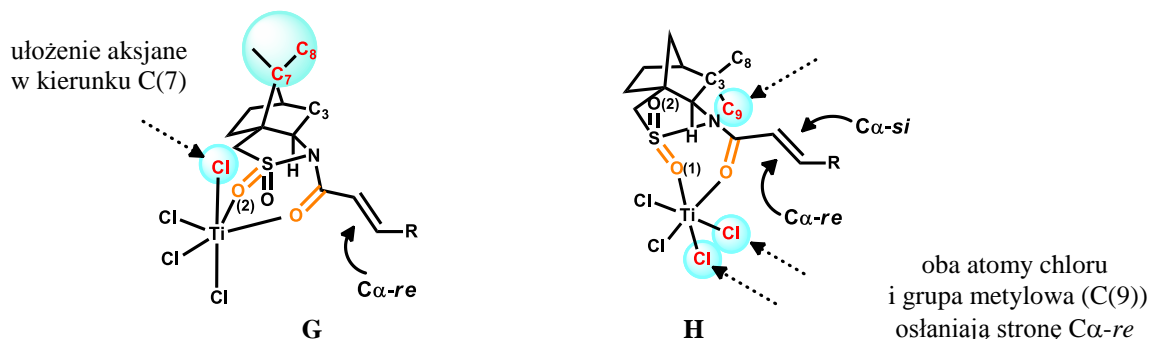
Analiza porównawcza widm IR jak również struktur rentgenowskich związków **31** i **32**²³ pozwoliły na analizę stereochemicznego przebiegu badanej reakcji [4+2]cykloaddycji (Schemat 10). Rentgenowska analiza strukturalna pokazała, że oba związki występują w termodynamicznie bardziej stabilnej konformacji *anti* $\text{SO}_2/\text{C}=\text{O}$ *s-cis* $\text{C}=\text{O}/\text{C}=\text{C}$. W obu strukturach piramidalizacja atomu azotu ma ten sam kierunek (Rysunek 6). Jednakże brak dwóch grup gem-dimetylowych w pozycji C(7) w krotonianie **31** pozwala grupie $\text{S}=\text{O}(2)$ na usytuowanie pseudoaksjalne, dla porównania w związku **32** ugrupowanie $\text{S}=\text{O}(1)$ przyjmuje orientację pseudoaksjalną, ale w przeciwnym kierunku.



Rysunek 6. Struktury krystalograficzne związku **31** i **32**.

Zmiana względnego ułożenia atomów tlenu grupy SO_2 w obu związkach wpływa na sposób koordynowania silnego kwasu Lewisa jakim jest TiCl_4 . Aby mógł powstać kompleks chelatowy, konieczna jest zmiana ułożenia karbonylowego atomu tlenu, czyli zmiana konformacji dielnofila z *anti-s-cis* (obserwowanej w strukturze krystalograficznej na Rysunku

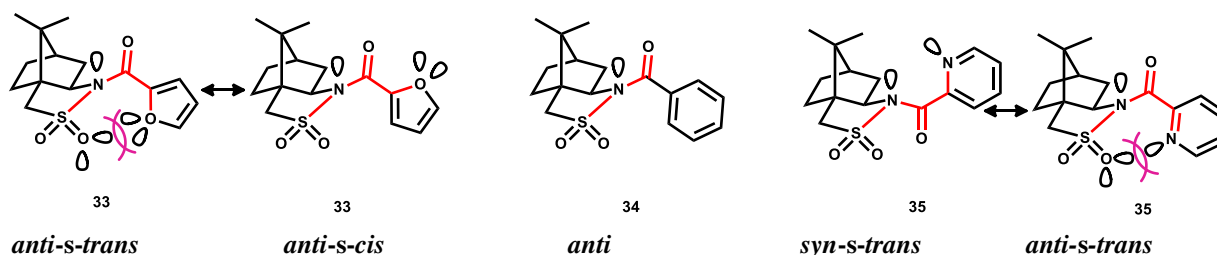
6) na *syn-s-cis*. Jak pokazałam na Rysunku 7, struktura **G**, w przypadku pochodnej sultamu Oppolzera **32** koordynacja TiCl_4 następuje do grupy $\text{S}=\text{O}(2)$ oraz grupy karbonylowej, powodując ułożenie jednego z atomów chloru aksjalnie w kierunku węgla $\text{C}(7)$ i wspierając zatłoczenie przestrzenne pochodzące od grupy metylowej $\text{Me}(8)$ i węgla $\text{C}(3)$, faworyzując atak od strony $\text{C}\alpha\text{-re}$.



Rysunek 7. Struktura kompleksu krotonoilowych pochodnych sultamu **13** i **14** z TiCl_4 .

Odmienne, dla pochodnej **31** koordynacja czterochlorku tytanu następuje do pseudoekwatorialnej grupy $\text{S}=\text{O}(1)$ oraz grupy karbonylowej (Rysunek 7, struktura **H**). Oba końcowe atomy chloru oraz grupa metylowa $\text{Me}(9)$ występują po przeciwnej stronie do ugrupowania $\text{C}(3)\text{-Me}(8)$, silnie osłaniając stronę $\text{C}\alpha\text{-re}$, pozwalając na preferowany atak od strony $\text{C}\alpha\text{-si}$. Powyższa analiza konformacyjna pozwala na wytłumaczenie zaobserwowanej słabej distereoselekcji i odwrócenia kierunku indukcji asymetrycznej dla pochodnej (2*R*)-8,2-fenchonu **28a** w stosunku do sultamu Oppolzera **28b** (Tabela 2).

Opisanie konformacji niekompleksowanych *N*-acylowych pochodnych sultamu Oppolzera, stanowiło obszar zainteresowań wielu badaczy. Dotychczas przedstawiono ponad 200 struktur krystalograficznych, które tłumaczą pochodzenie diastereoselekcji obserwowanej w reakcjach pochodnych sultamu Oppolzera przy braku metali chelatujących. Analiza tych struktur pokazała, że pochodne (2*R*)-bornano-10,2-sultamu (**13**), występują najczęściej w termodynamicznie bardziej stabilnej konformacji *anti*-periplanarnej ugrupowań $\text{SO}_2/\text{C}=\text{O}$. Jednakże wiadomo, że mniej preferowana konformacja *syn*-periplanarna jest formą bardziej reaktywną. Najprawdopodobniej, wyższa reaktywność *syn*-konformera wynika z mniejszej piramidalizacji atomu azotu, a co za tym idzie większego sprzężenia elektronowego podstawnika acylowego z grupą $\text{C}=\text{O}$ i dalej poprzez atom azotu z grupą SO_2 . Nieliczne pochodne sultamu Oppolzera, w których udało się zaobserwować przy użyciu różnych technik konformację *syn*-periplanarną posiadają wolną parę elektronową na heteroatomie w pozycji β do grupy karbonylowej. Aby dogłębniej wyjaśnić wpływ wolnej pary elektronowej heteroatomu na konformacje *syn/anti* acylowych pochodnych sultamu Oppolzera przeprowadziłam syntezę, a później badania krystalograficzne związków **33**, **34** oraz **35** (Rysunek 8).^(H2)¹⁰



Rysunek 8. Struktury *N*-arylowych pochodnych (2*R*)-bornano-10,2-sultamu **33**, **34** oraz **35**.

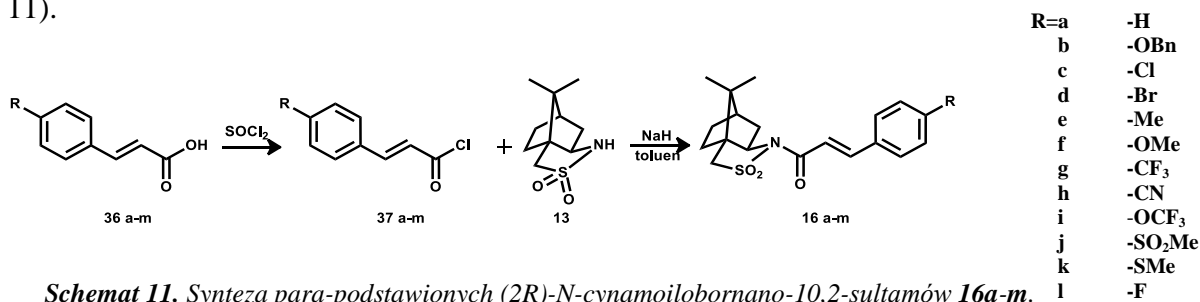
Rentgenowska analiza strukturalna otrzymanego przez mnie związku **33** pokazała, że mimo, iż posiada on w pozycji β heteroatom z wolnymi parami elektronowymi, to pozostaje w konformacji *anti-s-cis* podobnie jak pochodna **34** niezawierająca heteroatomu w pierścieniu aromatycznym. Wykonane obliczenia kwantowo-mechaniczne potwierdziły, że najniższą energetyczną dla pochodnej **33** jest właśnie konformacja *anti*. Fakt ten można wyjaśnić tym, że wolne pary elektronowe atomu tlenu pierścienia furanowego znajdują się poza płaszczyznę wiązania N-C=O i słabo oddziałują z wolną parą elektronową grupy karbonylowej w konformacji *cis*. Jednocześnie utworzenie konformera *anti-s-trans* jest niemożliwe ponieważ pary elektronowe furanowego atomu tlenu bardzo mocno odpychałyby wolne pary elektronowe grupy SO₂.

W związku z tym zaprojektowałam i otrzymałam pochodną **35** zawierającą ugrupowanie pikolinowe. Wykonane przez nas obliczenia teoretyczne sugerowały, że konformer *syn-s-trans* związku **35** powinien mieć energię o 1.8 kcal/mol wyższą niż w stanie podstawowym. Mimo to udało się nam zaobserwować taką konformację w ciele stałym. Wśród zaobserwowanych trzech konformerów związku **35** dwa z nich są konformerami *anti-s-trans* (różniącymi się jedynie ułożeniem wolnej pary elektronowej atomu azotu w pierścieniu pirydynowym). Trzeci zaś posiada rzadko spotykaną konformację *syn-s-trans*. Tak więc wszystkie trzy obserwowane konformery posiadają ułożenie *trans* grupy C=O i heteroatomu grupy pikolinowej. W konformerach *anti-s-trans* takie ułożenie powoduje, pojawiające się oddziaływań odpychających heteroatomu z wolnymi parami atomów tlenu grupy SO₂. Jedynie w konformacji *syn-s-trans* brak jest tych niekorzystnych oddziaływań.

Badania opisane w powyższym rozdziale, pozwoliły na dogłębną analizę mechanizmu reakcji sulfonowania chiralnych ketonów, pochodnych kamfory. Zastosowanie nowego pomocnika chiralnego **14** w badaniach nad stereochemicznym przebiegiem reakcji [4+2]cykloaddycji wykazało różny wpływ usytuowania grup gem-dimetylowych na kierunek indukcji asymetrycznej reakcji katalizowanej TiCl₄. Ważnym osiągnięciem jest wyjaśnienie stereochemicznego przebiegu powyższej reakcji w oparciu o analizy widm IR jak również struktur rentgenowskich związków **31** i **32**. Udało się również zaplanować strukturę związków modelowych i doświadczalnie potwierdzić możliwość uzyskania *N*-acylowych pochodnych sultamu Opolzera w termodynamicznie nie faworyzowanej, ale bardziej reaktywnej konformacji *syn-s-trans*.

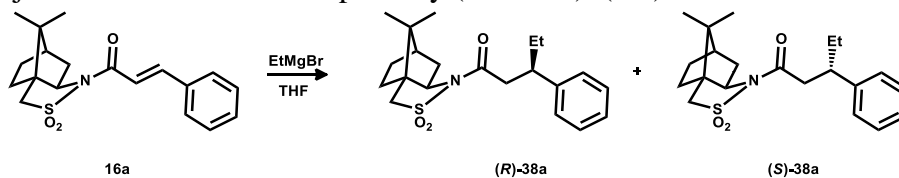
4. 1,4-addycja związków magnezooorganicznych do *para*-podstawionych (2*R*)-*N*-cynamoilobornano-10,2-sultamów (16a-m). Synteza Tapentadolu (17).

Większość badań dotyczących zastosowania sultamu Oppolzera w syntezie asymetrycznej opisywało stereoelektronowy wpływ wolnej pary elektronowej atomu azotu tego pomocnika chiralnego, na atom węgla C(α) w jego *N*-alkenoilowych pochodnych. Dla porównania praktycznie brak jest badań nad wpływem tego pomocnika na indukcję asymetryczną na atomie węgla C(β). W związku z tym przeprowadziłam serię reakcji 1,4-addycji związków Grignarda do *para*-podstawionych (2*R*)-*N*-cynamoilobornano-10,2-sultamów (16a-m), której celem było zbadanie stereoelektronowego wpływu sultamu Oppolzera **13** na atom węgla C(β). (**H6**, **H7**)^{14,15} W tym celu dokonałam syntezy trzynastu chiralnych pochodnych **16a-m**, które różniły się charakterem elektronowym podstawnika w pozycji *para* pierścienia benzenowego (Schemat 11).



Schemat 11. Synteza *para*-podstawionych (2*R*)-*N*-cynamoilobornano-10,2-sultamów **16a-m**.

Badania mechanistyczne rozpoczęłam od poszukiwania warunków najefektywniejszego przeprowadzenia reakcji 1,4-addycji. W tym celu przeprowadziłam reakcję bromku etylomagnezowego z cynamonową pochodną sultamową **16a**, w różnych temperaturach (Schemat 12). Uzyskane wyniki wskazały znaczący wpływ temperatury prowadzenia procesu na równowagę konformacyjną substratu, co objawiało się wzrostem wartości obserwowanej diastereo selekcji wraz z obniżeniem temperatury (Tabela 4). (**H6**)¹⁴

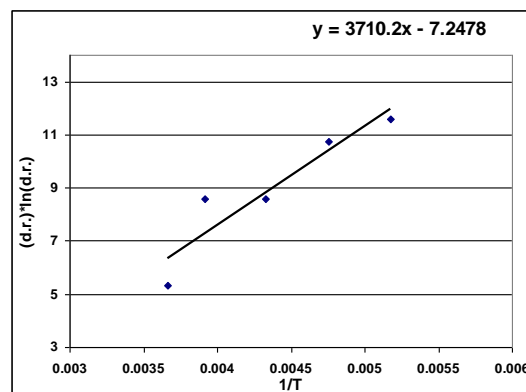


Schemat 12. Addycja EtMgBr do cynamoilowej pochodnej sultamowej **16a**.

Tabela 4. Wyniki dla reakcji addycji EtMgBr do cynamoilowej pochodnej sultamowej **16a** w różnym zakresie temperatur.

T (°C)	d.e. (%)
0	59
-18	68
-42	68
-63	72
-78	73

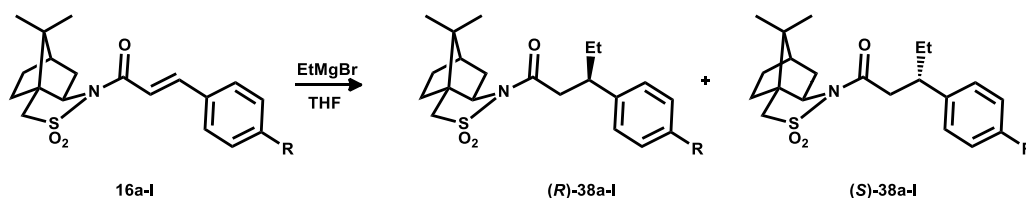
Rysunek 9. Zależności Eyringa dla pochodnej **16a**.



Wyznaczenie zależności Eyringa ($1/T$ vs $\ln dr$) (Rysunek 9) pozwoliło na oszacowanie wartości entalpii aktywacji ($\Delta\Delta H^\ddagger=0,59$ kcal/mol) i entropii aktywacji ($\Delta\Delta S^\ddagger=0,73$ cal/K·mol) procesu odpowiednio z nachylenia prostej i z miejsca przecięcia się prostej z osią Y. Uzyskane wartości były zgodne z dotychczas opisanymi wartościami dla stanów przejściowych reakcji Dielsa-Aldera podobnych dienofili.

Aby zbadać wpływ czynników sterycznych na reakcje przebiegające z udziałem atomu (β) pochodnej cynamonowej, przeprowadziłam serię reakcji 1,4-addycji z użyciem odczynników magnezoorganicznych o zwiększającej się zawadzie przestrzennej. (**H6**)¹⁴ Zaobserwowałam, że sterycznie nie wymagający EtMgCl prowadzi do produktu (*R*)-**38** z 78% nadmiarem diastereomerycznym. Użycie większego BnMgCl zdecydowanie obniża diastereoselekcję (58% d.e.), zaś ¹PrMgCl pozwala na uzyskanie produktu tylko z 46% d.e.. Jak widać wzrost zawady przestrzennej użytego związku Grignarda, wpływa na zmniejszenie diastereoselekcji procesu. Wskazuje to na fakt, że obecny w cząsteczce pomocnik chiralny słabo sterycznie różnicuje tak odległy od niego atom C(β).

W dalszej części badań przeprowadziłam, serię 1,4-addycji bromku etylmagnezowego do pochodnych **16a-m** w temperaturze -78 °C (Schemat 13).

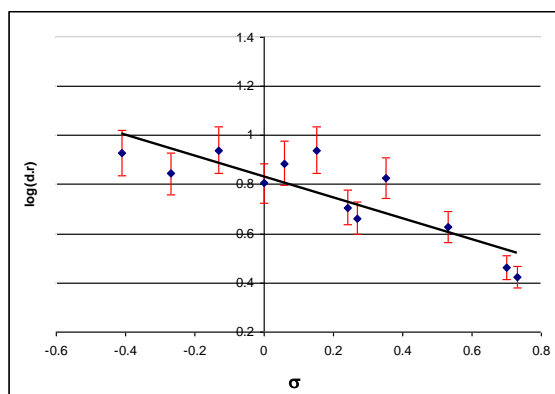


Schemat 13. 1,4-addycja EtMgBr do pochodnych **16a-l**.

Uzyskane mieszaniny diastereomerycznych produktów poddałam analizie za pomocą metody magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR). W uzyskanych widmach ¹H NMR dokonałam porównania integracji sygnałów pochodzących od protonów grup metylowych dwóch współistniejących diastereomerycznych produktów, co pozwoliło na wyznaczenie wartości nadmiarów diastereomerycznych przeprowadzonych reakcji (Tabela 5). Badane pochodne zostały uszeregowane w Tabeli 5 zgodnie ze stałą σ równania Hammeta. Parametr ten, opisuje całkowity efekt elektostatyczny działający na centrum reakcyjne. Analiza danych zawartych w Tabeli 5 pozwoliła mi na wyznaczenie liniowej zależności nadmiaru diastereomerycznego od stałej sigma. Wraz ze wzrostem charakteru elektronodonorowego podstawnika w substracie wzrasta również wartości obserwowanego nadmiaru diastereomerycznego (Rysunek 10). Wyraźnie jednak było widać, że wyniki pochodzące od pochodnych zawierających atomy fluoru (-F, -CF₃, -OCF₃) w podstawniku w pozycji *para*, znacząco odbiegały od wyznaczonej prostej. Zainteresowana tą rozbieżnością poszukiwałam innej prostej metody na określenie nadmiaru diastereomerycznego dla tych pochodnych. Okazało się, że w tym celu można zastosować analizę widm ¹⁹F NMR uzyskanych mieszanin diastereoizomerów. (**H7**)¹⁵ Uzyskane za pomocą tej metody wartości diastereoselekcji wyraźnie spadły i lepiej dopasowały się do wyznaczonej zależności (d.e.¹H vs ¹⁹F: R=F 78% vs 74%, R=OCF₃ 73% vs 68%, R=CF₃ 62% vs 60%).

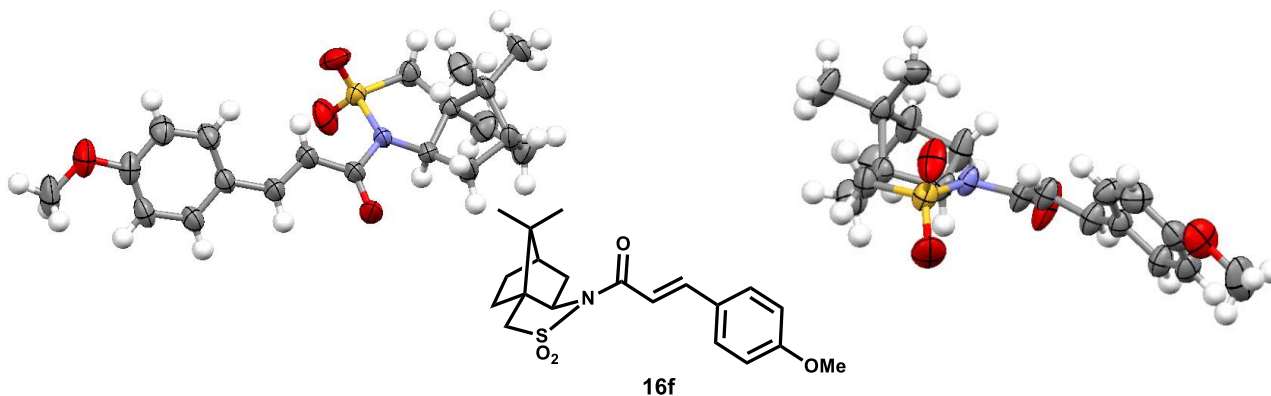
Tabela 5. Wyniki reakcji 1,4-addycji związku Grignarda do sultamowych pochodnych **16a-l**.

R	σ	d.e. (%)	d.r.	log(d.r.)
-OBn	-0,41	79	8,5	0,93
-OMe	-0,27	75	7,0	0,85
-Me	-0,13	79	8,7	0,94
-H	0	73	6,4	0,81
-SMe	0,06	77	7,7	0,89
-F	0,15	78	8,7	0,94
-Cl	0,24	67	5,1	0,71
-Br	0,27	64	4,6	0,66
-OCF ₃	0,35	73	6,7	0,83
-CF ₃	0,53	62	4,26	0,63
-CN	0,70	49	2,9	0,46
-SO ₂ Me	0,73	45	2,65	0,42

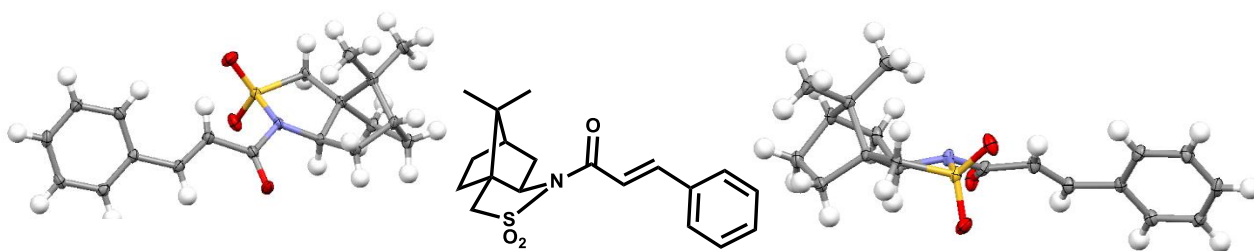


Rysunek 10. Graficzne przedstawienie wyników z Tabeli 5.

Aby wyjaśnić uzyskiwane w powyższej reakcji 1,4-addycji diastereoselekcje musiałam bliżej przyjrzeć się efektom elektronowym, których badanie i opisanie jest znacznie trudniejsze i mniej intuicyjne. Dokonałam próby zilustrowania stereoelektronowego wpływu wolnej pary elektronowej atomu azotu pomocnika chiralnego na konformację substratu poprzez uzyskanie i analizę struktur krystalograficznych trzech wybranych związków posiadających podstawniki o skrajnym charakterze elektronowym (R=NO₂, H, OMe²³). (**H6**)¹⁴ Analiza uzyskanych struktur krystalograficznych pokazała, że wszystkie pochodne, niezależnie od charakteru elektronodonorowego podstawnika, mają ułożenie *anti* grup C=O i SO₂ oraz *s-cis* grup C=O i C(α)=C(β) (Rysunki 11, 12 i 13). Pochodna z podstawnikiem elektronodonorowym - OMe (Rysunek 11, struktura **16f**) wykazuje największą piramidalizację atomu azotu zawartego w pomocniku chiralnym ($\Delta hN=0.341$ Å). Natomiast pochodna z podstawnikiem nitrowym (Rysunek 13, struktura **16m**), silnie wyciągającym elektrony z pierścienia aromatycznego, jest niemalże płaska ($\Delta hN=0.191$ Å). Pośrednią piramidalizację atomu azotu wykazuje zaś niepodstawiona sultamowa pochodna kwasu cynamonowego ($\Delta hN=0.285$ Å) (Rysunek 12, struktura **16a**).

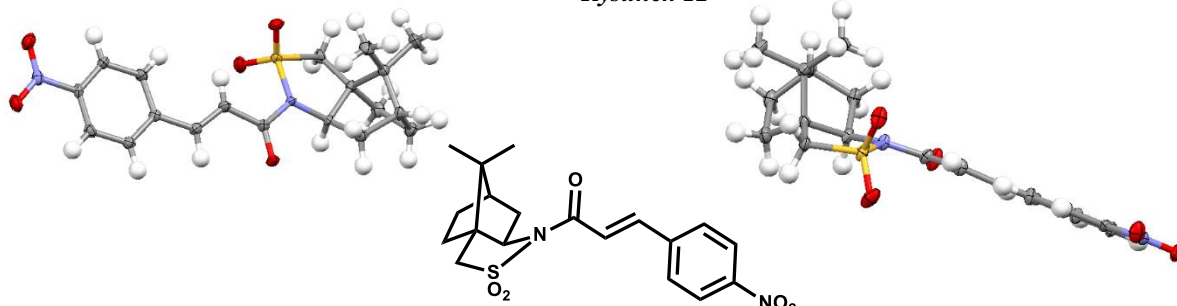


Rysunek 11



16a

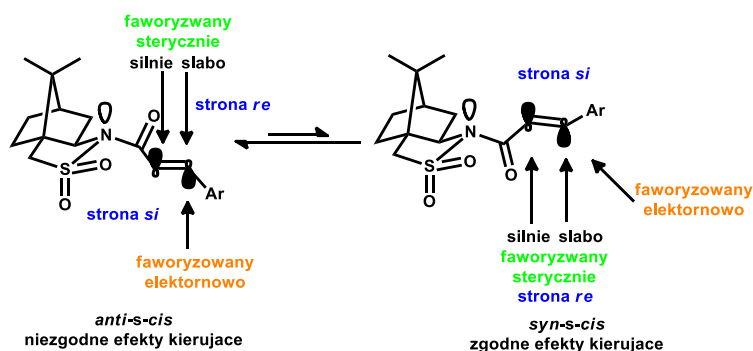
Rysunek 12



16m

Rysunek 13

Na podstawie zaobserwowanego wpływu piramidalizacji atomu azotu na nadmiar diastereoizomeryczny reakcji 1,4-addycji zaproponowałam następujący model stereochemiczny. Jak przedstawiłam na Schemacie 14 w konformacji *anti-s-cis* czynniki elektronowe faworyzują podejście od strony *si*, natomiast czynniki steryczne faworyzują przeciwną stronę *re*. Mamy więc do czynienia z niezgodnymi efektami kierującymi. W przypadku termodynamicznie mniej stabilnego, ale bardziej reaktywnego konformera *syn-s-cis*, oba wpływy-elektronowy i steryczny-faworyzują tę samą stronę *re*.

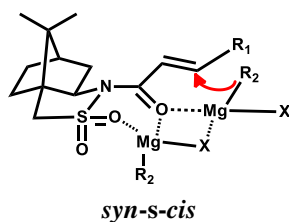


Schemat 14. Wpływ czynników sterycznych i elektronowych na obserwowany nadmiar diastereomeryczny.

W związku z tym, mniejszą reaktywność i diastereoselekcję pochodnych zawierających grupy silnie wyciągające elektrony można wyjaśnić tym że bardziej płaski atom azotu powoduje większe sprzężenie wiązania C=C oraz C=O z ugrupowaniem SO₂. Co za tym idzie trudniejsza jest zmiana konformacji wiązania amidowego i osiągnięcie konformacji *syn-s-cis*. W związku z tym faworyzowana jest konformacja *anti-s-cis* posiadająca niezgodne efekty kierujące co zmniejsza diastereoselektywność procesu.

W dalszej części badań dotyczących 1,4-addycji związków Grignarda do *para*-podstawionych (2*R*)-*N*-cynamoilobornano-10,2-sultamów (16a-m), której celem było wykazanie

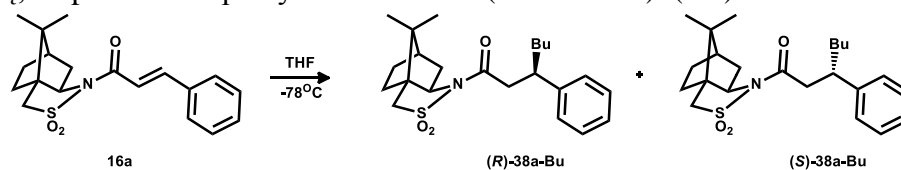
stereoelektronowego wpływu sultamu Opolzera **13** na atom węgla C(β) zajęłam się wpływem związku magnezoorganicznego na badany proces. Dotychczas przeprowadzone badania mechanistyczne zakładały konieczność użycia dwóch równoważników molowych związku Grignarda. Wiadomym jest, że bromki lub chlorki magnezoorganiczne występują w roztworach w postaci dimerów. Zakłada się więc, że podczas addycji tych związków do chiralnych α,β -nienasyconych pochodnych karbonylowych dochodzi do koordynacji dimeru poprzez oddziaływanie jednego z atomów magnezu do grup C=O oraz SO₂, co wymusza konformację *syn-s-cis* substratu i umożliwia addycję grupy alkilowej do węgla β od dołu wiązania podwójnego (strona *re*) (Rysunek 14).



1,4-addycja od dołu wiązania podwójnego

Rysunek 14. Model bimetalicznego kompleksu.

Natomiast, jodki magnezoorganiczne nie tworzą dimerów w związku z tym nie powinny być efektywnymi nukleofilami w badanej reakcji. Przeprowadzony przez nas eksperyment kontrolny z użyciem BuMgI prowadził do otrzymania produktu z bardzo niską wydajnością oraz diastereoselekcją, co potwierdza powyższe założenia (Schemat 15). (**H6**)¹⁴



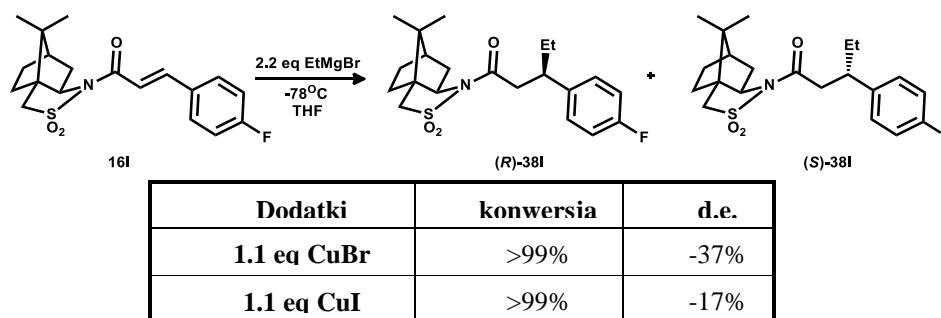
warunki	wydajność	d.e. (%)
2.2eq BuMgI	Bardzo	29
1.1eq MgBr ₂ ; 1.1eq Bu ₂ Mg	83	72
1.1eq MgBr ₂ ; 1.1eq	96	72
1.1eq ZnBr ₂ ; 1.1eq	22	41

Schemat 15. Zastosowanie 1 równoważnika związku Grignarda w obecności 1 równoważnika soli w reakcji 1,4-addycji.

Warto przypomnieć, że związki magnezoorganiczne pozostają w tzw. równowadze Schlenka ($2RMgX \leftrightarrow MgX_2 + R_2Mg$). W związku z tym, pomyślałam że, zastosowanie soli magnezowej w połączeniu z dialkilmagnezem powinno skutkować podobnym przebiegiem reakcji jak przy zastosowaniu związku Grignarda. Aby sprawdzić powyższe założenie przeprowadziłam reakcję w której do roztworu pochodnej kwasu cynamonowego **16a** dodano bromek magnezu, a następnie Bu₂Mg. (**H6**)¹⁴ Zaobserwowałam wysoki stopień przereagowania reagentów oraz wysoką diastereoselekcją reakcji (Schemat 15). Zamiana Bu₂Mg na jeden równoważnik molowy związku Grignarda zaowocowała zwiększeniem wydajności procesu. Zmiana użytej w reakcji soli z MgBr₂ na ZnBr₂, zdecydowanie obniżyła wydajność i diastereoselekcję reakcji, co wskazuje, że charakter użytej soli ma wpływ na przebieg 1,4-addycji. Powyższe wyniki mają bardzo poważne skutki

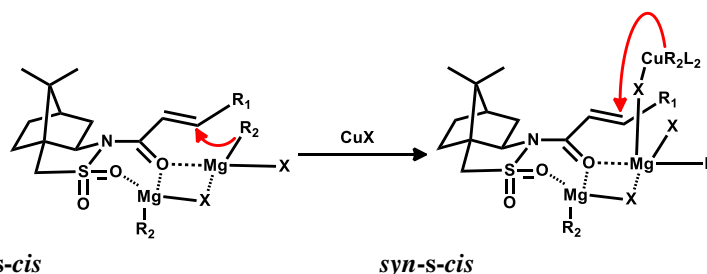
praktyczne, ponieważ wykazałam, że możliwe jest użycie tylko jednego równoważnika molowego związku Grignarda z jednym równoważnikiem soli. Może być to ważne szczególnie w reakcjach, w których związek Grignarda jest trudny do otrzymania.

Ciekawy wynik uzyskałam gdy pochodną kwasu cynamonowego posiadającą podstawnik fluorowy w pozycji *para* **16l** poddałam działaniu EtMgBr w obecności bromku lub jodku miedzi (I) (Schemat 16). (**H7**)¹⁵



Schemat 16. Zastosowanie soli miedzi w reakcji 1,4-addycji związków Grignarda.

W wyniku powyższych reakcji główny produkt (**S**)-**38l** uzyskano z niskimi diastereoselekcjami. Jest to produkt o odwróconej konfiguracji absolutnej w stosunku do produktów wcześniej obserwowanych. Próba wyjaśnienia tego fenomenu doprowadziła nas do zaproponowania hipotezy, że podczas reakcji prowadzonych w obecności soli miedzi dochodzi do wytworzenia trimetalicznego kompleksu (Schemat 17). W kompleksie tym atom miedzi jest połączony, poprzez jeden ze swoich ligandów, do pozycji apikalnej atomu magnezu nie tworzącego połączenia chelatowego. Jest to pozycja przeciwna do pseudoaksjalnej grupy S=O, tak więc nukleofil R₂ jest przyłączany od góry konformeru *syn-s-cis*.



syn-s-cis
1,4-addycja od dołu wiązania podwójnego

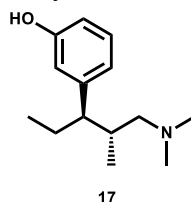
Schemat 17. Model bimetaliczny vs. trimetaliczny.

syn-s-cis
1,4-addycja od góry wiązania podwójnego

Podsumowując, przedstawione w tej części pracy badania reakcji nukleofilowej 1,4-addycji do α,β -nienasyconych amidów, zawierających sultam Oppolzera, pozwoliły mi na skorelowanie diastereoselekcji procesu z charakterem elektrono-donorowym/akceptorowym podstawnika w pozycji *para* substratu. Badania krystalograficzne pomogły w opisie stereoelektronowego wpływu pomocnika chiralnego na reakcje prowadzone na węglu C(β). Potwierdzając doświadczalnie znany w literaturze mechanizm addycji związków Grignarda do α,β -nienasyconych pochodnych, zakładający tworzenie kompleksu substratu z dimerem związku Grignarda i korzystając z założeń równowagi Schlencka zaproponowałam nową hipotezę badawczą. Mianowicie, postulowałam i potwierdziłam doświadczalnie, że w reakcjach tego typu możliwe jest zastosowanie jednego równoważnika molowego związku Grignarda w połączeniu z jednym równoważnikiem molowym soli. Szeroko zakrojone badania doprowadziły również do uzyskania wyników (EtMgBr+CuX),

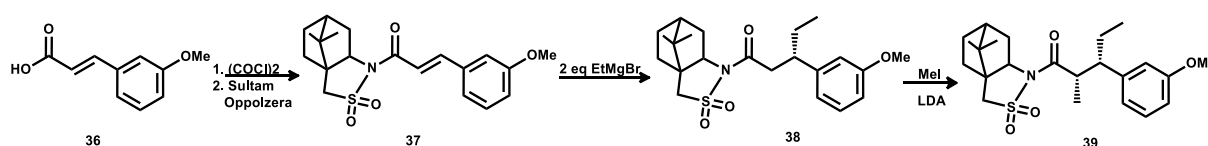
których nie można było wytłumaczyć bazując na zaproponowanym wcześniej modelu. W związku z tym zaproponowaliśmy nowy model który zakładał powstawanie trimetalicznego kompleksu pozwalającego wyjaśnić odwrócony dla tego przypadku kierunek indukcji asymetrycznej.

Równolegle do badań mechanistycznych, poszukiwałam ciekawych związków organicznych, do których syntezy można było wykorzystać doświadczenia nabyte podczas prac nad reakcją 1,4-addycji związków Grignarda do chiralnych α,β -nienasyconych pochodnych karbonylowych. Moją uwagę zwrócił lek o nazwie Tapentadol (**17**) (Rysunek 15). (**H8**)¹⁶



Rysunek 15. Struktura Tapentadolu (**17**).

Ten silny lek przeciwbólowy, stanowi bardzo korzystne uzupełnienie dotychczas używanych silnych leków przeciwbólowych takich jak np. morfina. Jego zaletą jest niezależniący charakter, jak również mniejsza liczba odczuwanych przez pacjentów skutków ubocznych.²⁴ Tylko jedna z czterech możliwych form stereoizomerycznych tego leku jest dopuszczona do zastosowań medycznych. Dlatego, tak ważne jest poszukiwanie nowych, stereoselektywnych metod jego syntezy.



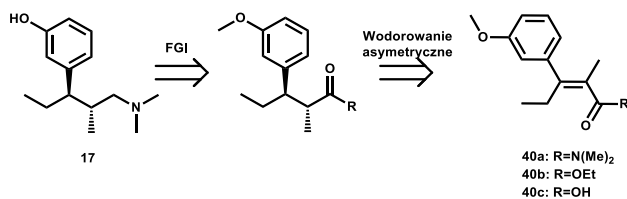
Schemat 18. Asymetryczna synteza prekursora Tapentadolu -39.

Syntezę Tapentadolu, z wykorzystaniem reakcji nukleofilowej 1,4-addycji związków Grignarda, rozpoczęłam od uzyskania odpowiedniej α,β -nienasyconej chiralnej pochodnej **37**. Następnie związek **37** poddałam reakcji 1,4-addycji bromku etylomagnezowego co prowadziło do pochodnej **38** z 72% wydajnością przy 67% d.e.. Jednokrotna krystalizacja mieszaniny diastereoizomerów pozwoliła na uzyskanie czystego diastereoizomeru (*R*)-**38** (Schemat 18). W kolejnym etapie przy użyciu jodku metylu w obecności silnej zasady (LDA) dokonałam alkilowania odpowiedniego enolu uzyskując pochodną **39**. Pozostałe etapy syntezy, miały polegać jedynie na usunięciu pomocnika chiralnego oraz przekształceniu obecnych grup funkcyjnych. Niestety, w czasie moich prac ukazał się manuskrypt, w którym w podobnej do mojej strategii, przy zastosowaniu pomocnika chiralnego Evansa, przedstawiono syntezę Tapentadolu.²⁵ Spowodowało, to zatrzymanie moich prac w obszarze wykorzystania asymetrycznej reakcji 1,4-addycji do syntezy tego leku. Jednakże, cząsteczka Tapentadolu wciąż pozostawała w obszarze moich zainteresowań. Zaproponowałam więc nową strategię syntetyczną pozwalającą na wprowadzenie obu nowych centrów stereogenicznych w jednym procesie przy zastosowaniu reakcji asymetrycznego wodorowania α,β -nienasyconych pochodnych karboksylowych **40a-c** (Schemat 19).(**H8**)¹⁶ Praca ta stanowi praktyczne uwięźnienie prowadzonych przeze mnie badań mechanistycznych, strategia ta ma charakter ogólny i może

²⁴ Frampton J. E., *Drugs*, **2010**, 70(13), 1719-1743

²⁵ Qiang Z., Jian-Feng L., Guang-Hui T., Rong-Xia Z., Jin S., Jin S., Xin F., Du F., Xiang-Rui J., Jing-Shan S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, 23, 577-582.

stanowiąc cenne uzupełnienie metod syntezy kwasów karboksylowych i ich pochodnych zawierających w pozycjach α i β podstawniki alkilowe lub aryłowe.



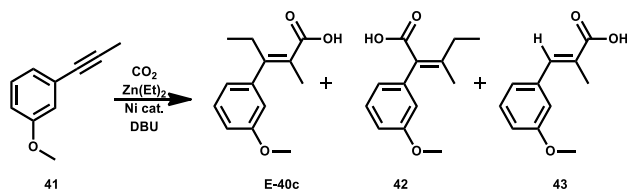
Schemat 19. Retrosynteza Tapentadolu.

Niezbędnymi substratami do asymetrycznego wodorowania są odpowiednio wielopodstawione alkeny. Tradycyjne metody takie jak reakcja Wittiga czy Hornera-Wadswortha-Emmons są mało efektywne i stereoselektywne w przypadku syntezy takich alkenów. Dlatego, też konieczne jest zastosowanie innych metod syntetycznych do otrzymywania wielopodstawionych alkenów. Wśród tych metod wyróżnić możemy: reakcję sprzęgania podstawionych halogenków winylu ze związkami metaloorganicznymi, reakcje eliminacji, reakcje karbometalacji alkinów czy olefinacja ketonów. Analiza dostępnej literatury pozwoliła na wytypowanie kilku metod, które mogłyby mieć praktyczne zastosowanie w regioselektywnej syntezie czteropodstawionych pochodnych α,β -nienasyconych kwasów karboksylowych (**E-40a-c**).

W szeroko zakrojonych badaniach wstępnych, zastosowałam reakcję reduktywnej β -eliminacji czteropodstawionych epoksydów lub α,β -halohydrin z użyciem jodku samaru (II).²⁶ Niestety, mimo wielu prób modyfikacji warunków prowadzenia procesu, w tym stosowania dodatków np. HMPA, uzyskanie pożądanego produktu było możliwe ze średnią wydajnością, ale niską regioselektywnością (max. 60% E/Z 2.8:1).

Sięgnęłam zatem po metodę bazującą na olefinacji ketonów za pomocą ynolanów.²⁷ Niestety wyniki uzyskiwane za pomocą tej metody były niepowtarzalne, a najlepszym uzyskanym rezultatem była 50% wydajność i 6.7:1 E/Z regioselekcja pożądanego produktu.

Wtedy swą uwagę przenieśliśmy na metodę karbometalacji zaproponowaną przez Mori.²⁸ Metoda ta, polega na katalizowanej solami niklu addycji dwutlenku węgla oraz związków cynkoorganicznych do dwupodstawionych alkinów. Zaproponowany dla tego procesu mechanizm wyklucza tworzenie się niepożądanego regioizomeru Z, jednakże możliwe jest powstawanie izomeru **42**, bądź produktu tripodstawionego (**43**) (brak addycji związku cynkoorganicznego) (Schemat 20). Jednakże, duży niepokój wzbudził fakt, że do otrzymania produktu **E-40c** konieczne jest użycie dietylocynku. Doniesienia literaturowe o zastosowaniu Et₂Zn są niezwykle skąpe, a wydajności reakcji w których go zastosowano niepokojąco niskie.



Schemat 20. Reakcja karbometalacji.

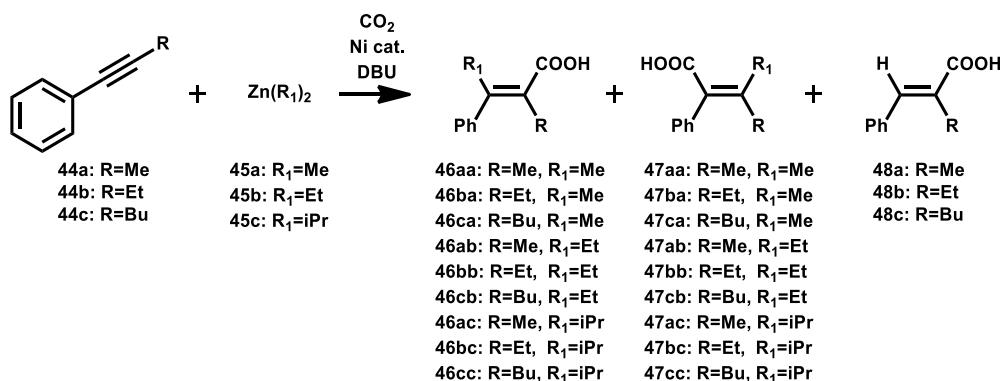
²⁶ a) Concellón J. M., Pérez-Andrés J. A., Rodríguez-Solla H. *Chem.Eur.J.*, **2001**, 7, 3062-3068. b) Concellón J. M., Bardales E., *Org. Lett.*, **2002**, 4, 189-191 c) Concellón J.M., Bardales E., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 9492-9495.

²⁷ Shindo M., Matsumoto K., *Top Curr Chem*, **2012**, 327, 1-32.

²⁸ Mori M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 4981-4993.

W związku z tym z zadowoleniem stwierdziłam, że alkin **41** zastosowany w reakcji karbometalacji z dietylocynkiem w atmosferze dwutlenku węgla, w obecności Ni(cod)₂ (biscyklooktadien niklu (0)) jako katalizatora oraz DBU pozwolił na uzyskanie właściwego produktu reakcji **E-40c** z 89% wydajnością. Wartym podkreślenia jest fakt, że w celu ostatecznego oczyszczania produktu reakcji udało nam się uniknąć stosowania chromatografii kolumnowej, która dla pochodnych karboksylowych jest zwykle mało wydajna. Mieszaninę poreakcyjną poddałam destylacji, co prowadziło do wydzielenia czystego regioizomeru **E-40c**.

Zbadałam również wpływ podstawników w użytych alkinach jak i stosowanych związkach cynkoorganicznych na przebieg reakcji karbometalacji (Schemat 21) (Tabela 6).



Schemat 21. Wpływ podstawników w alkinach oraz związkach cynkoorganicznych na przebieg reakcji karbometalacji.

Tabela 6. Wpływ podstawników w użytych alkinach jak i stosowanych związkach cynkoorganicznych na przebieg reakcji karbometalacji

	Zn(Me) ₂ ^[a]	Zn(Et) ₂ ^[a]	Zn(iPr) ₂ ^[a]
	44a:46aa:47aa:48a	44a:46ab:47ab:48a	44a:46ac:47ac:48a
	41 : 59 : 0 : 0	15 : 61 : 12 : 12	10 : 25 : 5 : 60
	44b:46ba:47ba:48b	44b:46bb:47bb:48b	44b:46bc:47bc:48b
	20 : 66 : 7 : 7	17 : 55 : 11 : 17	40 : 20 : 0 : 40
	44c:46ca:47ca:48c	44c:46cb:47cb:48c	44c:46cc:47cc:48c
	38 : 62 : 0 : 0	21 : 54 : 14 : 10	34 : 15 : 0 : 51
[a] 0.4 mmol alkinu w 0.5ml THF, 1.2 mmol związku cynkoorganicznego, 4 mmol DBU, 0.08 mmol Ni(cod) ₂ w 1ml THF, 1atm CO ₂ , 0°C, względny udział produktów określano na podstawie widm ¹ H NMR.			

Analiza uzyskanych wyników pokazała, że długość łańcucha bocznego w alkinie ma raczej średni wpływ na dystrybucję produktów reakcji, natomiast znaczący wpływ ma podstawnik w stosowanym związku cynkoorganicznym. I tak, przy użyciu Zn(Me)₂ praktycznie nie obserwowałam powstawania niepożądanych: produktu tri-podstawionego **48a-c** oraz izomeru **47**, a właściwy produkt reakcji **46** tworzył się z ok 60% wydajnością. Gdy użyłam Zn(Et)₂ zaobserwowałam wyższą konwersję substratu, jednak, nie wpłynęło to na wydajność tworzenia właściwego E-izomeru **46**, tylko zaowocowało pojawieniem się ubocznych produktów reakcji **47** i **48a-c**. Zastosowanie Zn(iPr)₂ ze względu na zbyt dużą zawadę przestrzenną grupy izopropylowej, głównie prowadziło do tworzenia tripodstawionego produktu **48a-c**.

Ni(cod)₂ jest efektywnym katalizatorem w reakcji karbometalacji, jednakże ze względu na swoją dużą wrażliwość na wilgoć i tlen wymaga pracy z zastosowaniem gloveboxu. Dlatego, też znalezienie stabilnego katalizatora znacząco ułatwiłoby procedurę syntetyczną. W tym celu, w modelowej reakcji karbometalacji jako katalizatorów użyłam różnych stabilnych na powietrzu soli niklu (Schemat 20).

W pierwszej kolejności sięgnęłam po NiCl₂, który niestety pozwolił na wytworzenie produktu **E-40c** jedynie z 8% wydajnością. Handlowo dostępny Ni(acac)₂ okazał się zdecydowanie bardziej efektywnym katalizatorem i prowadził do **E-40c** z 45% wydajnością. Następnie przeprowadziłam syntezę kompleksu Ni(dme)Cl₂.²⁹ Kompleks ten okazał się być bardzo stabilny i mało wrażliwy na wodę. Jego zastosowanie w modelowej reakcji karbometalacji prowadziło do pożądanego produktu **E-40c** z 61% wydajnością. Zastosowałam więc Ni(dme)Cl₂, podobnie jak uprzednio Ni(cod)₂, w szerszych badaniach nad przebiegiem reakcji karbometalacji (Schemat 21). Jako substratów użyłam alkinów **44a** i **44b**, oraz związków cynkoorganicznych: Zn(Me)₂ i Zn(Et)₂. Porównanie wyników badań dla obu katalizatorów pokazało, że Ni(dme)Cl₂ pozwala na uzyskanie jako głównego produktu **E-46**, zwykle z nieznacznie niższymi konwersjami w porównaniu z Ni(cod)₂. Jednakże, stabilność i dużo większa łatwość pracy z Ni(dme)Cl₂ sprawia, że jest on dogodniejszym katalizatorem w reakcji karbometalacji niż Ni(cod)₂.

Podsumowując, w tej części pracy przeprowadziłam badania, mające na celu znalezienie efektywnej drogi syntezy znanego leku przeciwbólowego–Tapentadolu. Dokonałam wydajnej metody syntezy odpowiedniego alkenu **E-40c**. Poszerzone badania nad poszukiwaniem nowego stabilnego katalizatora do reakcji karbometalacji pokazały, że kompleks Ni(dme)Cl₂ może stanowić interesujące dopełnienie do znanych dotychczas i stosowanych katalizatorów w tej reakcji. Aktualnie prowadzone są prace nad asymetrycznym wodorowaniem uzyskanych alkenów, co pozwoli na otrzymanie chiralnych pochodnych kwasów karboksylowych zawierających w pozycjach α i β odpowiednie podstawniki alkilowe lub aryłowe.

5. Wnioski

Najważniejszymi osiągnięciami wynikającymi z badań opisanych w jednotematycznym cyklu publikacji jest:

- Wykazanie, że grupa guanidyniowa pełni funkcję katalizatora kwasowego, a nie katalizatora elektrostatycznego w reakcji rozszczepienia/transestyfikacji RNA (**H1**).
- Wykazanie, że możliwe jest obserwowanie termodynamicznie nie faworyzowanej, acz bardziej reaktywnej, konformacji *syn-s-trans* w odpowiednio zaprojektowanych *N*-acylowych pochodnych sultamu Oppolzera (**H2**).
- Wyjaśnienie mechanizmu reakcji sulfonowania kamfory **18** i jej izomerycznych pochodnych **19** i **20** (**H3**).
- Opracowanie metody syntezy nowego pomocnika chiralnego (2*R*)-fenchano-8,2-sultamu oraz zastosowanie jego pochodnej fumaroilowej w reakcji [4+2]cykloaddycji (**H4**). Zaproponowanie stereochemicznego modelu wyjaśniającego przebieg katalizowanej kwasami Lewisa reakcji [4+2]cykloaddycji z użyciem *N,N*-fumaroil-(2*R*)-fenchano-8,2-sultamu (**H5**).
- Wykazanie liniowej zależności pomiędzy charakterem elektrono-donorowym/akceptorowym podstawnika w pozycji *para* chiralnego amidu kwasu cynamonowego a obserwowaną diastereoselektywnością reakcji nukleofilowej 1,4-addycji (**H6**).
- Wyjaśnienie wpływu czynników stereoelektornowych na diastereoselekcję reakcji 1,4-addycji oraz ich powiązanie z obserwowanymi zmianami piramidalizacji atomu azotu sultamu Oppolzera w zależności od budowy dienofila (**H6**).

²⁹ Ward L. G. L., Pipal J. R., *Inorganic Syntheses*, **1972**, *13*, 154-164.

- Udowodnienie, że reakcja 1,4-addycji do α,β -nienasyconych amidów może być efektywnie przeprowadzona przy zastosowaniu tylko jednego równoważnika molowego związku Grignarda (**H6** i **H7**).
- Zaproponowanie modelu stereochemicznego - trimetalicznego kompleksu – do opisu reakcji 1,4-addycji związków Grignarda w obecności soli miedzi (**H7**).
- Opracowanie syntezy czteropodstawionego kwasu cynamonowego na drodze reakcji karbometalacji. Wykazanie, że Ni(dme)Cl₂ jest efektywnym katalizatorem w reakcji karbometalacji, a ze względu na dużą stabilność na powietrzu, może stanowić wygodne dopełnienie do dotychczas stosowanych katalizatorów (**H8**).

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

5.1 Podsumowanie dorobku naukowego

Liczba publikacji	15
Liczba publikacji po uzyskaniu stopnia doktora	11
Sumaryczny Impact Factor	36.825

Raport cytowań Web of Science (WoS); [Scopus] dane z 08.04.2016 (publikacja **H7** i **H8** w druku).

Liczba cytowań = 216 (15.4 cytowań/publikację); [239 (18.4 cytowań/publikację]

Liczba cytowań bez autocytowań = 187 (13.3 cytowań/publikację); [170 (13 cytowań/publikację]

Indeks Hirscha $h = 7$; [9]

5.2 Publikacje stanowiące dorobek naukowy (poza cyklem publikacji wymienionym w pkt. 4) przed uzyskaniem stopnia doktora opublikowane w czasopismach z bazy Journal Citation Reports:

M1 Bauer, T., Chapuis, C., Kucharska, A., Rzepecki, P., Jurczak, J.,
"Influence of Lewis Acids on the [4+2] Cycloaddition of N,N'-Fumaroylbis[(2R)-bornane-10,2-sultam] to Cyclopentadiene and Application to Various Dienes."
Helvetica Chimica Acta, **1998**, *81* (2), 324-329. IF=1.833

M2 Chapuis, C., Kucharska, A., Rzepecki, P., Jurczak, J.,
„Influence of the Solvent Polarity on the Stereoselectivity of the Uncatalyzed [4+2] Cycloaddition of Cyclopentadiene to N,N'-Fumaroyldi[(2R)-bornane-10,2-sultam]."
Helvetica Chimica Acta, **1998**, *81* (12), 2314-2325. IF=1.833

M3 Chapuis, C., Kucharska, A., Jurczak, J.,
„A comparison of two effective chiral auxiliaries-(2R)-bornane-10,2-sultam and (2R)-bornane-10,2-cyclohydrazide-using the [4+2] cycloaddition of cyclopentadiene to their N,N'-fumaroyl derivatives."
Tetrahedron Asymmetry, **2000**, *11* (22), 4581-4591. IF= 2.386

M4 Kucharska, A., Gorczyńska, R., Chapuis, C., Jurczak, J.,
„Asymmetric Induction in the [4+2] Cycloaddition of Cyclopentadiene and Furan to Chiral Derivatives of Fumaric Acid"
Chirality, **2001**, *13* (10), pp. 631-633. IF=1.976

5.3 Publikacje stanowiące dorobek naukowy (poza cyklem publikacji wymienionym w pkt. 4) po uzyskaniu stopnia doktora opublikowane w czasopismach z bazy Journal Citation Reports:

W Pracy doktorskiej opisałam syntezę trzech różnych pomocników chiralnych: dwóch znanych z literatury: (2R)-bornano-10,2-sultamu i (2R)-bornano-10,2-cyklohydrazidu, oraz jednego zaprojektowanego i po raz pierwszy otrzymanego przeze mnie 6-członowego analogu sultamu Oppolzera. **(D1)** Uzyskane pomocniki chiralne wykorzystałam do syntezy trzech dienofili, chiralnych pochodnych kwasu fumarowego, które zastosowałam w badaniach reakcji Dielsa-Aldera z cyklopentadienem. Opisałam wpływ warunków reakcji: temperatury, kwasów Lewisa oraz

rozpuszczalników na przebieg [4+2]cykloaddycji z użyciem powyższych chiralnych dienofili. Wykazałam użyteczności zastosowanych przeze mnie trzech różnych pomocników chiralnych w badanym procesie.(D2) Praca D3 opisuje część badań przeprowadzonych podczas stażu podoktorskiego a dotyczących prac w obszarze projektowania receptorów zdolnych koordynować kationy, aniony lub sole. Dokonano opisu matematycznego (stworzenie programu komputerowego), który miał na celu opisanie wpływu poszczególnych parametrów na przebieg procesu miareczkowania gość-gospodarz z wykorzystaniem barwników (Indicator-Displacement Assay). Wyniki teoretyczne porównano z danymi eksperymentalnymi wcześniej badanych układów, jak również wykazano praktyczne zastosowanie metody do określenia ilości kwasu szczawowego w próbce moszczu winogronowego.

D1 Piątek, A., Chapuis, C., Jurczak, J.,

"Synthesis of a six-membered ring (2R)-bornane-11,2-sultam and structural comparison with Oppolzer's, Lang's and King's sultams."

Helvetica Chimica Acta, **2002**, 85 (7), pp. 1973-1988. IF=1.833

D2 Piątek, A., Chapuis, C., Jurczak, J.,

"Influence of the solvent polarity on the stereoselectivity of the uncatalyzed [4+2] cycloaddition of cyclopentadiene to a N,N'-fumaroyldi six-membered ring [(2R)-bornane-11,2-sultam]."

Journal of Physical Organic Chemistry, **2003**, 16 (10), 700-708. IF=1.211

D3 Piątek, A.M., Bomble, Y.J., Wiskur, S.L., Anslyn, E.V.,

" Threshold detection using Indicator-Displacement Assays: an application in the analysis of malate in Pinot Noir grapes."

Journal of the American Chemical Society, **2004**, 126 (19), 6072-6077. IF=6.903

