

**Dr Piotr Roszkowski**

**Uniwersytet Warszawski**

**Wydział Chemii**

Zakład Chemii Organicznej i Technologii Chemicznej

Pracownia Chemii Związków Naturalnych

ul. Pasteura 1

02-093 Warszawa

## **Otrzymywanie i zastosowanie chiralnych monotosylowanych 1,2-dwuamin w syntezie asymetrycznej**



**AUTOREFERAT DO WNIOSKU  
O PRZEPROWADZENIE PROCEDURY HABILITACYJNEJ**

Warszawa, 22.10.2018

## Spis treści

1. Imię i nazwisko .....	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej .....	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. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):	
a) tytuł osiągnięcia naukowego .....	3
b) wykaz publikacji naukowych stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego .....	3
c) omówienie celu naukowego ww. pracy i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania .....	5
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych.....	31
a) podsumowanie dorobku naukowego .....	31
b) publikacje stanowiące dorobek naukowy (poza cyklem publikacji wymienionych punkcie 4) przed uzyskaniem stopnia doktora, opublikowane w czasopismach z bazy Journal Citation Reports .....	31
c) publikacje stanowiące dorobek naukowy (poza cyklem publikacji wymienionych punkcie 4) po uzyskaniu stopnia doktora, opublikowane w czasopismach z bazy Journal Citation Reports .....	32
d) Publikacje stanowiące dorobek naukowy (poza cyklem publikacji wymienionych w punkcie 4) po uzyskaniu stopnia doktora, opublikowane w czasopismach spoza bazy Journal Citation Reports .....	34

1. Imię i nazwisko

**Piotr Roszkowski**

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

**Dyplom doktora nauk chemicznych** – Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii, 2007r.; praca doktorska pod tytułem „Stereoselektywna synteza układów tetrahydro- $\beta$ -karboliny oraz tetrahydroizochinoliny z wykorzystaniem amin i ich pochodnych jako induktorów chiralności” wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Zbigniewa Czarnockiego.

**Dyplom magistra chemii** – Akademia Podlaska w Siedlcach, Wydział Chemiczno-Matematyczny, 2001r. praca magisterska pod tytułem „Synteza i sytuacja fazowa mezogenów z szeregu nOSCI” wykonana pod kierunkiem dr Mirosławy Ossowskiej-Chruściel.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

**Adiunkt** – Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii, 2011r.- obecnie;

**Staż podoktorski** - Montanuniversität Leoben, Lehrstuhl für Chemie der Kunststoffen in Leoben (Austria), 01.07-30.09.2016, praca na stanowisku członka projektu;

**Asystent** – Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii, 2009-2011;

**Samodzielny pracownik naukowo-techniczny** – Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii, 2006-2009.

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. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego

**Otrzymywanie i zastosowanie chiralnych monotosylowanych 1,2-dwuamin w syntezie asymetrycznej**

b) wykaz publikacji naukowych stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego

Dane scjentometryczne zaczerpnięte z bazy Web of Science dnia 22.10.2018r.

\* autor korespondencyjny;

†IF – współczynnik oddziaływania czasopisma zgodnie z rokiem opublikowania

**H1. P. Roszkowski, J. K. Maurin, Z. Czarnocki\***,

„First enantioselective synthesis of aptazepine”,

*Synthesis* **2012**, 44, 241-246, IF = 2,722 (IF = 2,500<sup>†</sup>), liczba cytowań = 4.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na określeniu celu naukowego, zaprojektowaniu i wykonaniu wieloetapowej syntezy aptazepiny, optymalizacji poszczególnych etapów syntezy, otrzymaniu i oczyszczeniu uzyskanych produktów pośrednich i związku finalnego, zebraniu i opracowaniu wyników eksperymentalnych oraz przygotowaniu manuskryptu do publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

**H2. P. Roszkowski, J. K. Maurin, Z. Czarnocki\***,

„Novel (*R*)-(+)-limonene-derived ligands: Synthesis and application in asymmetric transfer hydrogenations”,

*Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 1106-1110, IF = 2,126 (IF = 2,115<sup>†</sup>), liczba cytowań = 6.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu i wykonaniu syntezy ligandów, optymalizacji poszczególnych etapów syntezy, otrzymaniu i oczyszczeniu uzyskanych chiralnych ligandów, przeprowadzeniu modelowych reakcji redukcji za pomocą kompleksów rutenu modyfikowanych otrzymanymi wcześniej diaminami, zebraniu i opracowaniu wyników eksperymentalnych oraz przygotowaniu manuskryptu do publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

**H3. P. Roszkowski\***, J. K. Maurin, Z. Czarnocki,

„ Synthesis of new mono-*N*-tosylated diamine ligands based on (*R*)-(+)-limonene and their application in asymmetric transfer hydrogenation of ketones and imines”,

*Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 643-650, IF = 2,126 (IF = 2,165<sup>†</sup>), liczba cytowań = 22.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na częściowym określeniu celu naukowego, zaprojektowaniu i wykonaniu syntezy ligandów, optymalizacji poszczególnych etapów syntezy, otrzymaniu i oczyszczeniu uzyskanych chiralnych ligandów, przeprowadzeniu modelowych reakcji redukcji za pomocą kompleksów rutenu modyfikowanych otrzymanymi wcześniej diaminami, zebraniu i opracowaniu wyników eksperymentalnych oraz przygotowaniu manuskryptu do publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

**H4. P. Roszkowski\***, P. Małecki, J. K. Maurin, Z. Czarnocki,

„ Novel (+)-3-carene derivatives and their application in asymmetric synthesis”,

*Synthesis* **2015**, 47, 569-574, IF = 2,722 (IF = 2,652<sup>†</sup>), liczba cytowań = 3.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu i częściowemu wykonaniu syntezy ligandów, optymalizacji poszczególnych etapów syntezy, otrzymaniu i oczyszczeniu uzyskanych chiralnych ligandów, przeprowadzeniu modelowych reakcji redukcji za pomocą kompleksów rutenu modyfikowanych otrzymanymi wcześniej diaminami, zebraniu i opracowaniu wyników eksperymentalnych oraz przygotowaniu manuskryptu do publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

**H5. P. Roszkowski\***, J. K. Maurin, Z. Czarnocki,

„The enantioselective synthesis of (*S*)-(+)-mianserin and (*S*)-(+)-epinastine”,

*Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 1509-1513, IF = 2,330 (IF = 2,697<sup>†</sup>), liczba cytowań = 1.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na określeniu celu naukowego, zaprojektowaniu i wykonaniu wieloetapowej syntezy mianseryny i epinastyny, optymalizacji poszczególnych etapów syntezy, otrzymaniu i oczyszczeniu uzyskanych produktów pośrednich i związków finalnych, zebraniu i opracowaniu wyników eksperymentalnych oraz przygotowaniu manuskryptu do publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

**H6. P. Roszkowski\***, J. K. Maurin, Z. Czarnocki,

„New *N,N*-diamine ligands derived from (-)-menthol and their application in the asymmetric transfer hydrogenation”,

*Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, 28, 532-538, IF = 2,126 (IF = 2,126<sup>†</sup>), liczba cytowań = 2.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na określeniu celu naukowego, zaprojektowaniu i wykonaniu syntezy ligandów, optymalizacji poszczególnych etapów syntezy, otrzymaniu i oczyszczeniu uzyskanych chiralnych ligandów, przeprowadzeniu modelowych reakcji redukcji za pomocą kompleksów rutenu modyfikowanych otrzymanymi wcześniej diaminami, zebraniu i opracowaniu wyników eksperymentalnych oraz przygotowaniu manuskryptu do publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

**H7. P. Roszkowski\***, J. K. Maurin Z. Czarnocki,

„(-)-Menthol as a source of new *N,N*-diamine ligands for asymmetric transfer hydrogenation”,

*Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2184-2188, IF = 2,125 (IF = 2,125<sup>†</sup>), liczba cytowań = 0.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na określeniu celu naukowego, zaprojektowaniu i wykonaniu syntezy ligandów, optymalizacji poszczególnych etapów syntezy, otrzymaniu i oczyszczeniu uzyskanych chiralnych ligandów, przeprowadzeniu modelowych reakcji redukcji za pomocą kompleksów rutenu modyfikowanych otrzymanymi wcześniej diaminami, zebraniu i opracowaniu wyników eksperymentalnych oraz przygotowaniu manuskryptu do publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

- c) omówienie celu naukowego ww. pracy i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

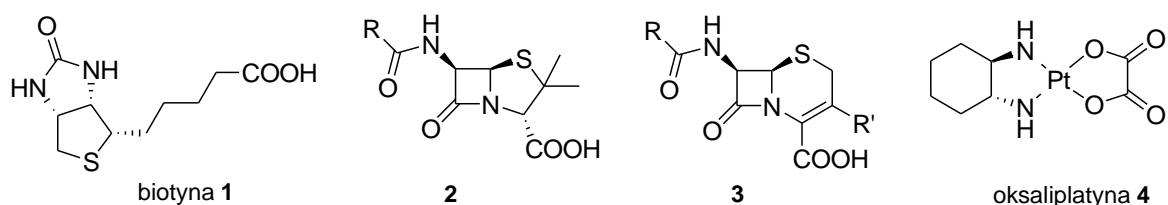
Celem naukowym cyklu publikacji, stanowiących podstawę przedstawionego w niniejszej dysertacji osiągnięcia, była synteza nowych monotosylowanych pochodnych 1,2-dwuamin o strukturze nawiązującej do szkieletu *trans*-1,2-dwuaminocykloheksanu, a także wykorzystanie układów znanych i nowo otrzymanych 1,2-dwuamin jako induktorów chiralności w wybranych typach transformacji asymetrycznych. Szczególny nacisk położyłem na zastosowanie 1,2-dwuamin do konstrukcji chiralnych kompleksów rutenu i wykorzystanie ich w enancjoselektywnej redukcji wiązań podwójnych C=O i C=N.

Badania przedstawione w niniejszej dysertacji są podstawą cyklu powiązanych tematycznie siedmiu publikacji (**H1-H7**) i stanowią podstawę osiągnięcia naukowego. Wśród zrealizowanych badań można wydzielić dwa, ściśle powiązane ze sobą kierunki badawcze:

1. Synteza nowych chiralnych monotosylowanych *trans*-1,2-dwuamin nawiązujących strukturalnie do *trans*-1,2-dwuaminocykloheksanu, przeprowadzona w oparciu o naturalne monoterpény, i wykorzystanie ich jako ligandów do budowy kompleksów rutenu (prace **H2, H3, H4, H6 i H7**).
2. Wykorzystanie procesu asymetrycznego przeniesienia wodoru katalizowanego chiralnymi kompleksami rutenu, otrzymanymi na bazie monotosylowanych *trans*-1,2-dwuamin, do enancjoselektywnej syntezy aptazepiny, mianseryny i epinastyny (prace **H1 i H5**).

## Wstęp

Związki zawierające w swojej strukturze chiralny układ 1,2-dwuaminy występują w przyrodzie, a także są wykorzystywane w wielu typach transformacji asymetrycznych. Motyw strukturalny 1,2-dwuaminy jest obecny w wielu produktach naturalnych i ich pochodnych, i jest często odpowiedzialny za ich aktywność biologiczną.<sup>1</sup> Przykładem naturalnych cząsteczek, w których możemy znaleźć układ dwuaminy jest biotylna (witamina H, **1**), która jest koenzymem karboksylaz, czy też dobrze znane antybiotyki z grupy penicylin **2** i cefalosporyn **3** (Rysunek 1).<sup>2</sup> Także wiele syntetycznych pochodnych, które mają podjednostki 1,2-dwuaminy wykazuje szerokie spektrum działań biologicznych. Najlepszym przykładem jest oksaliplatyna **4**, cytostatyk stosowany w leczeniu nowotworów, głównie jelita grubego.



**Rysunek 1.** Przykłady związków czynnych biologicznie zawierających układ 1,2-dwuaminy.

Optycznie czyste 1,2-dwuaminy i ich pochodne są często wykorzystywane jako induktory chiralności w syntezie stereoselektywnej.<sup>3,4</sup> Spośród wielu związków tej klasy najwięcej zastosowań mają *trans*-1,2-dwufenyloetylenodwuamina (DPEN) **5** i *trans*-1,2-dwuaminocykloheksan (CYDN, DACH) **6** (Rys. 2). Przykładowo, zostały one wykorzystane do rozdziału chiralnych aldehydów na drodze tworzenia diastereomerycznych aminali.<sup>3</sup> Pochodne tych amin, odpowiednie fosfonoamidy użyto z powodzeniem jako pomocniki chiralne w syntezie optycznie czynnych  $\alpha$ -alkilo kwasów fosfonowych, czy też asymetrycznej olefinacji cykloheksanonów w reakcji Wittiga. W zespole profesora Gawrońskiego DACH został wykorzystany jako blok budulcowy to konstrukcji całej gamy chiralnych układów makrocyklicznych typu trianglimin, rombimin i kaliksalenów.<sup>5-7</sup>



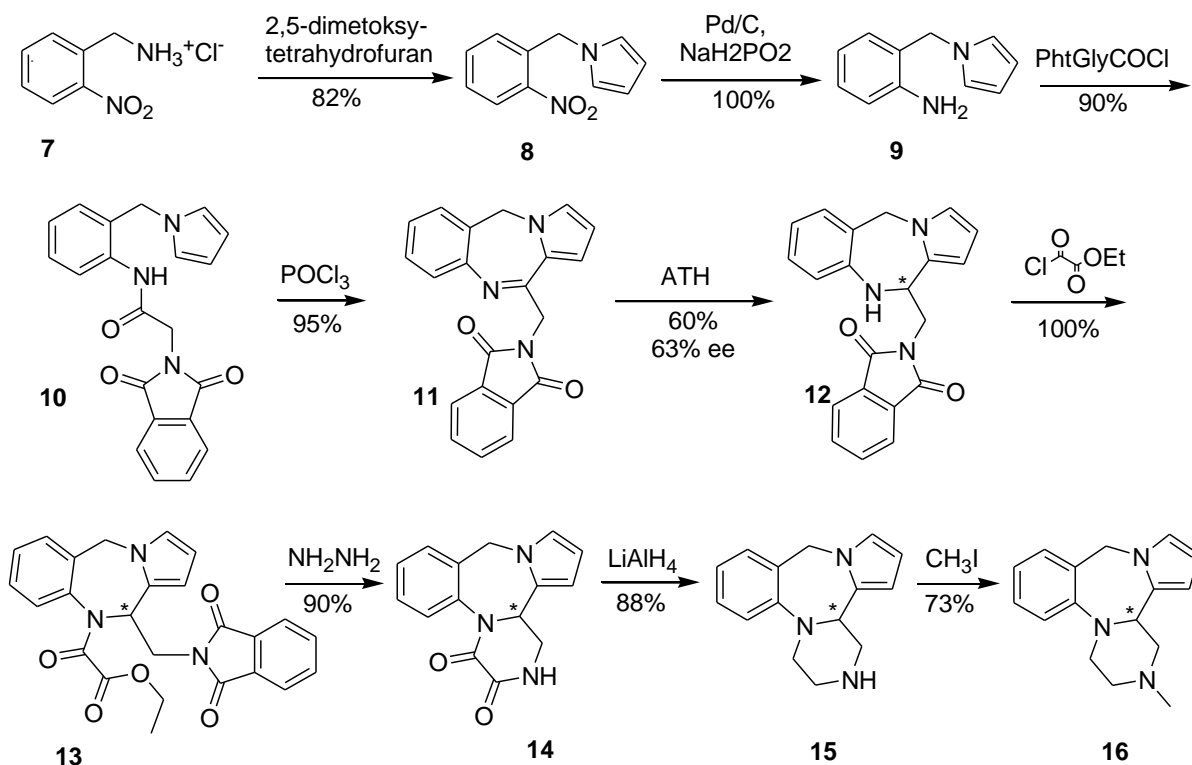
**Rysunek 2.** Struktury najpopularniejszych związków o układzie 1,2-dwuaminy

*Trans*-1,2-dwuaminocykloheksan i jego pochodne znajdują szerokie zastosowanie w syntezie asymetrycznej jako ligandy, organokatalizatory i pomocniki chiralne.<sup>4,8</sup> Na bazie tej aminy Jacobsen i Katsuki opracowali chiralne salenowe kompleksy manganu (III) wykorzystywane w asymetrycznym epoksydowaniu *Z*-alkenów.<sup>9,10</sup> Natomiast inne salenowe kompleksy chromu (III) oraz salanowe związki miedzi (II) znalazły zastosowanie w enancjoselektywnej reakcji nitroaldolowej.<sup>11,12</sup> Z kolei tiomocznikowe i karbaminianowe pochodne 1,2-dwuaminocykloheksanu są skutecznymi organokatalizatorami reakcji Michaela, Streckera, czy addycji ketonów do nitro olefin.<sup>13-15</sup> Spośród wielu aplikacji pochodnych DACH-u istotną jest wykorzystanie ich jako ligandów do konstrukcji chiralnych kompleksów metali przejściowych (rutenu, rodu i irydu) i użycie w enancjoselektywnej redukcji wiązań podwójnych C=O i C=N, w warunkach asymetrycznego przeniesienia wodoru (*asymmetric transfer hydrogenation*, ATH).<sup>16-18</sup> Dynamiczny rozwój tej metody uwodornienia wiązań podwójnych jest nieodzownie związany z wykorzystaniem monotosylowanych układów 1,2-dwuaminowych jako induktorów chiralności i został zapoczątkowany przez profesora R. Noyori w 1995r.<sup>19-20</sup> W tej metodzie redukcji zamiast wodoru cząsteczkowego wykorzystuje się jako donory wodoru odpowiednie alkohole (głównie izopropanol) i kwas mrówkowy (w formie mieszaniny azeotropowej z trójetyloaminą). Obecnie wykorzystywane katalizatory bazują głównie na ligandach typu P,P, P,N, N,N, N,O i wykazują wysoką aktywność w modelowych reakcjach uwodornienia wiązań C=O i C=N.<sup>21-23</sup> Jednymi z najskuteczniejszych kompleksów w tej metodzie redukcji są układy modyfikowane monotosylowanymi dwuaminami **5** i **6** lub ich pochodnymi. Niestety znane kompleksy nie są już tak skuteczne w redukcji bardziej zatłoczonych sterycznie układów. Dopasowanie odpowiedniego katalizatora do określonego celu molekularnego wymaga szeroko zakrojonych badań przesiewowych w grupie handlowo dostępnych układów katalitycznych, a i to nie przynosi często zamierzonych wyników. Dlatego ciągle poszukuje się nowych lub modyfikuje się struktury najlepszych znanych ligandów, aby w oparciu o te analogi stworzyć bardziej dopasowane kompleksy. Co istotne, tworzenie nowych ligandów/kompleksów powinno prowadzić do tańszych odpowiedników o porównywalnych lub lepszych właściwościach.

W badaniach, które wykonałem w ramach tej dysertacji chciałem sprawdzić wpływ podstawników alkilowych w pierścieniu *trans*-1,2- dwuaminocykloheksanu na aktywność kompleksów rutenowych w reakcji enancjoselektywnej redukcji wiązań podwójnych C=O i C=N. Uznałem, że najprostszym sposobem wprowadzenia takich podstawników będzie użycie gotowych chiralnych bloków budulcowych jakimi są naturalne monoterpeny.

## Omówienie wyników badań zawartych w publikacjach H1-H7

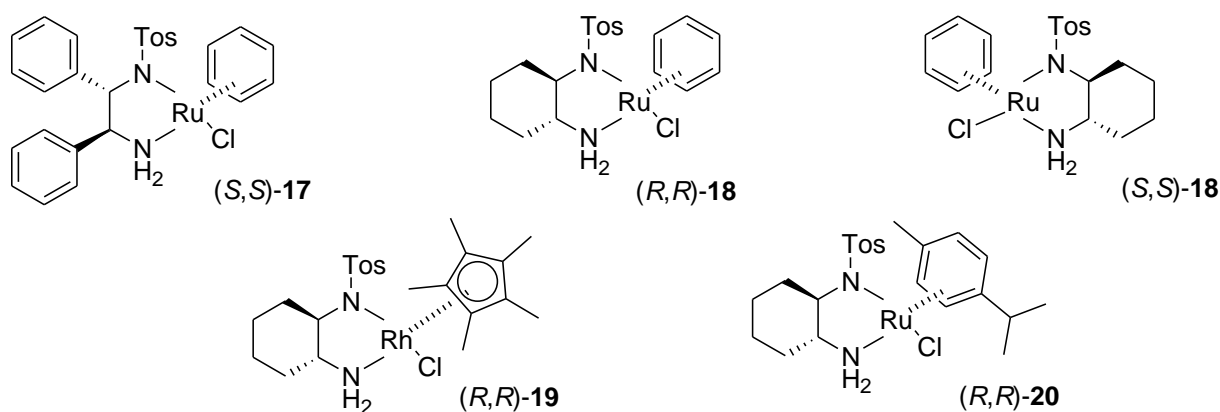
Mając na uwadze potencjał asymetrycznego przeniesienia wodoru i moje wcześniejsze doświadczenia w redukcji endocyklicznych wiązań C=N, postanowiłem to wykorzystać w enancjoselektywnej syntezie aptazepiny, związku wykazującego właściwości przeciwdepresyjne. Aptazepina jest blisko powiązana strukturalnie z dwoma innymi substancjami czynnymi: mianseryną i mitrazapiną, które są wykorzystywane w leczeniu depresji. Niestety występują one w lekach w formie mieszaniny racemicznej, pomimo zdefiniowanej aktywności jednego z enancjomerów. Projektując i realizując stereoselektywny szlak syntetyczny aptazepiny traktowałem go jako poligon doświadczalny do dalszych badań, ukierunkowanych na enancjoselektywną syntezę mianseryny i mitrazapiny. Badania podjęte w ramach tego projektu są przedmiotem publikacji **H1**. Na Schemacie 1 przedstawiłem sekwencję reakcji prowadząca do otrzymania aptazepiny w enancjomerycznie czystej formie.



**Schemat 1.** Enancjoselektywna synteza aptazepiny.

Syntezę rozpocząłem korzystając z tanich i handlowo dostępnych substratów: chlorku 2-nitrobenzylamoniowego i 2,5-dimetoksytetrahydrofuranu. W reakcji cyklizacji amidu **10** metodą Bischlera-Napieralskiego otrzymałem z wysoką wydajnością prochiralną iminę **11**. Kluczowym etapem szlaku syntetycznego było wprowadzenie centrum stereogenicznego do cząsteczki, które zamierzałem zrealizować na drodze enancjoselektywnej redukcji prochiralnej iminy w warunkach asymetrycznego przeniesienia wodoru. W tym celu zsyntetyzowałem opisane wcześniej kompleksy rutenu<sup>19</sup> i rodu<sup>18</sup> **17-21** (Rysunek 3) i wykorzystałem je do stereoselektywnej redukcji wiązania C=N.





**Rysunek 3.** Struktury użytych w asymetrycznej redukcji iminy **11** kompleksów rutenu.

Jak pokazałem w Tabeli 1 reakcja uwodornienia za pomocą katalizatora rutenowego **18** dała chiralną aminę z dobrą wydajnością i umiarkowanie wysoką indukcją asymetryczną. Nieprzereagowany substrat odzyskiwałem po reakcji i redukowałem powtórnie, co pozwalało osiągać 90% wydajność procesu. Z kolei kompleks Ru-**17** charakteryzował się zdecydowanie gorszą aktywnością i prowadził do aminy **12** z 38% nadmiarem enancjomerycznym. Bardziej zatłoczone sterycznie kompleksy rutenu **20** i rodu **19** okazały się w zasadzie nieaktywne w redukcji tej iminy. Pomimo, że otrzymałem aminę z nadmiarem enancjomerycznym na poziomie 63%, to na drodze jednokrotnej krystalizacji otrzymałem ją w optycznie czystej formie, co potwierdziłem za pomocą HPLC z wykorzystaniem chiralnej fazy stacjonarnej (Chiralcel OD-H). Konfigurację otrzymanej aminy potwierdziłem za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej, co pozwoliło stwierdzić, że kompleks o konfiguracji (S,S)-**18** daje produkt (S)-**12**.

**Tabela 1.** Wyniki asymetrycznej redukcji iminy **11**.

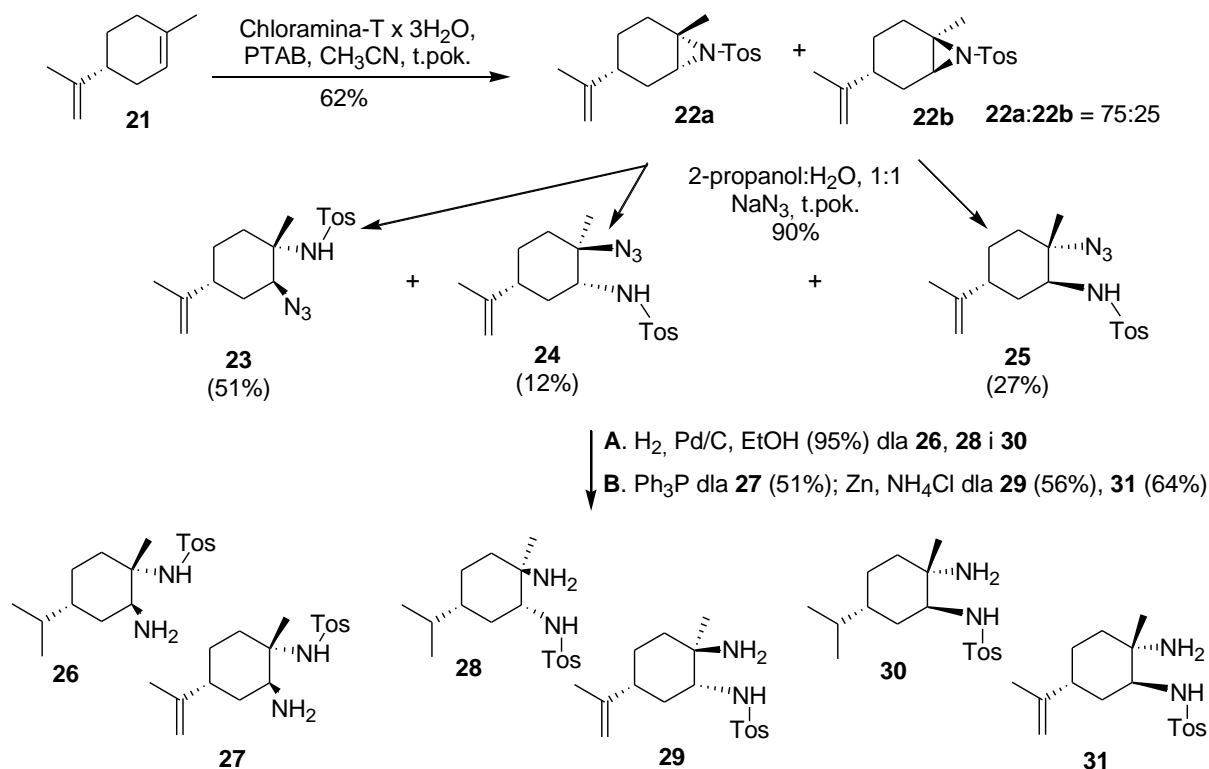
Imina	Kat.	Sub./Kat. stosunek	Rozpuszczalnik	Czas (h)	Wyd. <sup>a</sup> ( ) <sup>b</sup> (%)	ee (%)
<b>11</b>	(S,S)- <b>17</b>	51	CH <sub>3</sub> CN	72	31 (91)	38 (S)
<b>11</b>	(S,S)- <b>17</b>	54	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	96	51(89)	27 (S)
<b>11</b>	(R,R)- <b>18</b>	27	CH <sub>3</sub> CN	96	60 (90)	63 (R)
<b>11</b>	(S,S)- <b>18</b>	27	CH <sub>3</sub> CN	96	58 (86)	61 (S)
<b>11</b>	(R,R)- <b>18</b>	26	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	96	55 (87)	38 (R)
<b>11</b>	(R,R)- <b>19</b>	37	CH <sub>3</sub> CN	72	7 (-)	-
<b>11</b>	(R,R)- <b>20</b>	19	CH <sub>3</sub> CN	72	1 (-)	-

<sup>a</sup> wydajność wyizolowanego produktu; <sup>b</sup> wydajność na podstawie przereagowanego substratu

W kolejnym etapie enancjomerycznie czystą aminę przeprowadziłem, w reakcji z mono estrem etylowym chlorku oksalilu, w odpowiedni amid **13**. Następnie za pomocą hydrazyny odblokowałem grupę aminową, która na drodze wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji doprowadziła do powstania pierścienia diketopiperazyny **14**. Za pomocą glinowodoru litu usunąłem grupy karbonylowe, by po metylowaniu grupy aminowej uzyskać enancjomerycznie czystą aptazepinę **16**.

Enancjoselektywna redukcja iminy zachodziła z umiarkowanie dobrą indukcją asymetryczną, ale celem podstawowym uwodornienia było uzyskanie produktu w optycznie czystej postaci w ramach tej reakcji. Biorąc pod uwagę ograniczenia, które napotkałem podczas uwodornienia z użyciem najsukcesywniejszych opisanych *N,N*-kompleksów postanowiłem zmodyfikować strukturę ligandu 1,2-dwuaminocykloheksanowego, poprzez wprowadzenie do niej podstawników alkilowych. Liczyłem na to, że takie podejście pozwoli otrzymać bardziej aktywny katalizator od użytych wcześniej. Po analizie piśmiennictwa stwierdziłem, że najłatwiejszą drogą syntezy takich ligandów może być wykorzystanie łatwo dostępnych cząsteczek, o zdefiniowanej stereochemii i podatnych na funkcjonalizację do układu *trans*-1,2-dwuaminy. Takim tanim źródłem chiralnych molekuł mogą być monoterpény, z których w oparciu o już istniejące centrum stereogeniczne w cząsteczce można w sposób diastereoselektywny otrzymać strukturę zawierającą ugrupowanie dwuaminy.

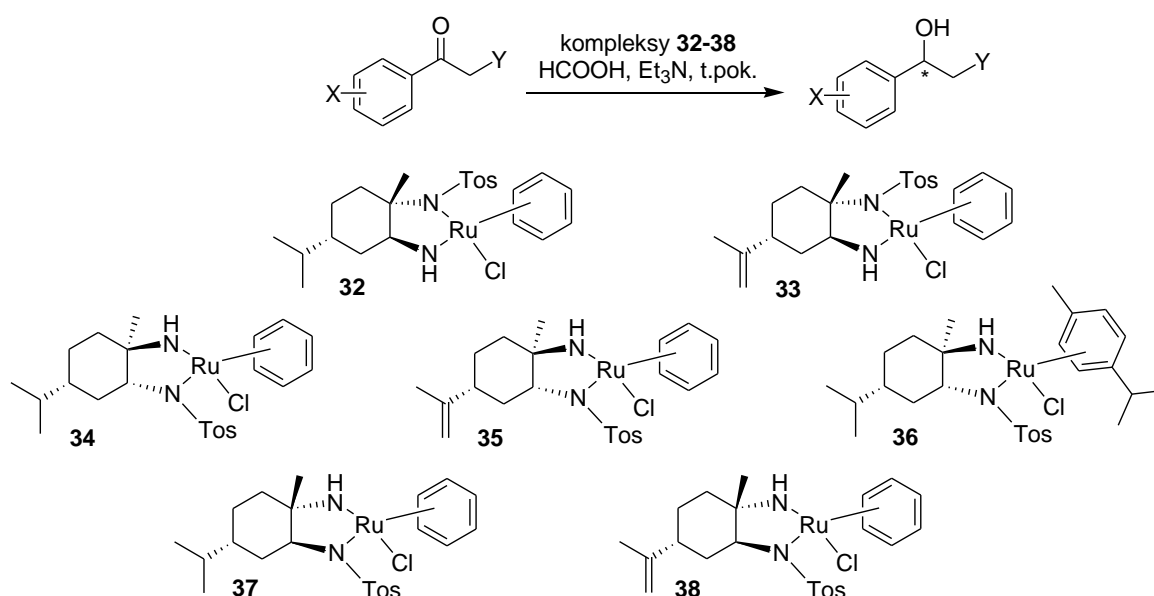
Badania w tym zakresie rozpocząłem od wykorzystania naturalnego (+)-limonenu, który w trójetapowej sekwencji reakcji przekształciłem w układ monotosylowanej 1,2-dwuaminy, jak pokazałem na Schemacie 2 (wyniki badań opisałem w publikacjach **H2** i **H3**). W pierwszym etapie wykorzystałem metodę azyrydynowania wiązania podwójnego węgiel-węgiel zaproponowaną przez Sharplessa<sup>14</sup> i użytą później do funkcjonalizacji (+)-karenu.<sup>15</sup> Reakcja limonenu z trójwodzianem chloraminy-T w obecności trójbromku fenylotrójmetyloamoniowego (PTAB) dała mieszaninę *cis*- i *trans*-azyrydynolimonenu z wydajnością 62%, w której głównym produktem był izomer *trans*. Za pomocą <sup>1</sup>H NMR stwierdziłem, że stosunek poszczególnych izomerów wynosi około 75:25.



**Schemat 2.** Szlak syntetyczny monotosylowanych dwuamin 26-31.

Następnie przeprowadziłem otwarcie pierścienia *N*-tosyloazyrydyn **22a,b** za pomocą azydru sodu. Nukleofilowy atak jonu azydkowego na *cis*-azyrydynę **22b** (zachodzi regio- i diastereoselektywnie na bardziej sterycznie zatłoczony trzeciorzędowy atom węgla i prowadzi do izomeru **25** z wydajnością 27%. Natomiast w przypadku *trans*-azyrydyny **22a** reakcja ta jest diastereoselektywna, ale nie regioselektywna. W wyniku ataku jonu azydkowego powstają dwa regioizomery **23** i **24**, z których dominującym jest azydek **23** (51%), powstały w wyniku ataku jonu N<sub>3</sub><sup>-</sup> na mniej sterycznie zatłoczony, drugorzędowy atom węgla C-2. Otrzymaną mieszaninę azydków rozdzieliłem za pomocą chromatografii kolumnowej. Konfigurację absolutną wyizolowanych izomerów **23-25** potwierdziłem za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej wykonanej we współpracy z prof. Janem Maurinem z Narodowego Instytutu Leków (prace **H2**, **H3**). W ostatnim etapie przeprowadziłem redukcję grupy azydkowej w celu uzyskania końcowego układu monotosylowanej 1,2-dwuaminy. Uwodornienie poszczególnych izomerów w obecności Pd/C doprowadziło do redukcji zarówno funkcji azydkowej, jak i wiązania podwójnego w podstawniku izopropylenowym. Otrzymałem związki **26**, **28** i **30** z wydajnościami powyżej 90%. Aby selektywnie zredukować grupę azydkową zastosowałem metodę Staudingera. W ten sposób uzyskałem dwuaminę **27** z wydajnością 51%. Niestety metoda ta okazała się nieskuteczna w przypadku izomerów **24** i **25**. Azydki te zredukowałem stosując mieszaninę cynku i chlorku amonu, co pozwoliło otrzymać aminy **29** i **31** z wyższą wydajnością niż w poprzednim przypadku.

W celu określenia potencjału monotosylowanych 1,2-dwuamin **26-31** jako ligandów użyłem je w asymetrycznym przeniesieniu wodoru do wybranych ketonów katalizowanym kompleksami rutenu. Odpowiednie kompleksy **32-38** przygotowałem *in situ* przez zmieszanie [RuCl<sub>2</sub>(benzen)]<sub>2</sub> lub [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cyment)]<sub>2</sub> z dwumianami **26-31** i trójetyloaminą (Ru:Amina:Et<sub>3</sub>N molowy stosunek = 1:2.5:2) w acetonitrylu. Po 20 min roztwory katalizatorów zmieszałem z odpowiednimi ketonami i następnie dodałem mieszaninę azeotropową kwasu mrówkowego z trójetyloaminą (Schemat 3).



**Schemat 3.** Redukcja typu ATH ketonów aromatycznych z użyciem katalizatorów **32-38**.

Przebieg reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji produkty wyizolowałem za pomocą chromatografii kolumnowej, a następnie przy użyciu chromatografii gazowej z kolumną z chiralną fazą stałą określiłem nadmiar enancjomeryczny powstałych alkoholi. Konfigurację otrzymanych alkoholi określiłem prze pomiar skręcalności optycznej i porównanie otrzymanych wartości z danymi literaturowymi. Wyniki enancjoselektywnej redukcji aromatycznych ketonów zebrałem w Tabelach 2-3. Z zebranych danych wynika, że szybkość i enancjoselektywność tej reakcji silnie zależą od struktury ligandów **26-31** i aromatycznego podstawnika występującego w kompleksach rutenu.

**Tabela 2.** Wyniki redukcji ketonów metodą ATH z użyciem katalizatorów **32-36**.<sup>a</sup>

Kat.	X	Y	Czas (h)	Wyd. (%)	ee (%) <sup>b,c</sup>	$[\alpha]_D^{23}$
<b>32</b>	H	H	480	45	9 ( <i>S</i> )	- 4.8
<b>33</b>	H	H	480	44	17 ( <i>R</i> )	+ 9.2
<b>32</b>	H	CH <sub>3</sub>	480	17	11 ( <i>S</i> )	- 5.8
<b>33</b>	H	CH <sub>3</sub>	480	15	36 ( <i>R</i> )	+ 19.3
<b>34</b>	H	H	32	100	92 ( <i>R</i> )	+ 50.1
<b>36</b>	H	H	40	58	75 ( <i>R</i> )	+ 40.5
<b>35</b>	H	H	42	100	93 ( <i>R</i> )	+ 50.7
<b>34</b>	H	CH <sub>3</sub>	48	100	88 ( <i>R</i> )	+ 46.9
<b>35</b>	H	CH <sub>3</sub>	72	66	90 ( <i>R</i> )	+ 48.0
<b>34</b>	<i>o</i> -Br	H	32	87	25 ( <i>R</i> )	+ 12.9
<b>35</b>	<i>o</i> -Br	H	18	100	14 ( <i>R</i> )	+ 7.1
<b>34</b>	<i>m</i> -Br	H	24	99	80 ( <i>R</i> )	+ 25.8
<b>35</b>	<i>m</i> -Br	H	18	100	82 ( <i>R</i> )	+ 26.3
<b>34</b>	<i>p</i> - Br	H	26	94	82 ( <i>R</i> )	+ 31.0
<b>35</b>	<i>p</i> - Br	H	18	100	81 ( <i>R</i> )	+ 30.3
<b>34</b>	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	H	92	30	47 ( <i>R</i> )	+ 40.1
<b>35</b>	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	H	52	83	26 ( <i>R</i> )	+ 22.2
<b>34</b>	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	H	92	78	76 ( <i>R</i> )	+ 43.8
<b>35</b>	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	H	52	100	86 ( <i>R</i> )	+ 49.2
<b>34</b>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	H	92	52	89 ( <i>R</i> )	+ 52.7
<b>35</b>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	H	52	92	91 ( <i>R</i> )	+ 53.4
<b>34</b>	<i>o</i> -Cl	H	96	85	38 ( <i>R</i> )	+ 27.0
<b>35</b>	<i>o</i> -Cl	H	18	100	16 ( <i>R</i> )	+ 11.0
<b>34</b>	<i>m</i> -Cl	H	96	100	79 ( <i>R</i> )	+ 31.8
<b>35</b>	<i>m</i> -Cl	H	18	95	82 ( <i>R</i> )	+ 32.9
<b>34</b>	<i>p</i> -Cl	H	96	96	82 ( <i>R</i> )	+ 39.4
<b>35</b>	<i>p</i> -Cl	H	18	100	87 ( <i>R</i> )	+ 41.2
<b>34</b>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	H	92	98	83 ( <i>R</i> )	+ 41.9
<b>35</b>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	H	72	82	88 ( <i>R</i> )	+ 44.5

Aktywność katalityczna kompleksów **32** i **33**, w których podstawniki metylowy i izopropylowy/izopropylenowy są w położeniu *trans*, w badanych warunkach jest niewielka i po 20 dniach prowadzi do odpowiednich alkoholi z bardzo słabą indukcją asymetryczną (9-36% ee). Obecność wiązania podwójnego w podstawniku izopropylenowym w strukturze katalizatora **33** zdecydowanie zwiększa enancjoselektywność procesu redukcji ketonów w stosunku do analogu **32** (Tabela 2), niemniej jednak nadal pozostaje na niskim poziomie.

**Tabela 3.** Wyniki redukcji ketonów metodą ATH z użyciem katalizatorów **37-38**.<sup>a</sup>

Kat.	X	Y	Czas (h)	Wyd. (%)	ee (%) <sup>b,c</sup>	$[\alpha]_D^{23}$
<b>37</b>	H	H	96	10	60 ( <i>S</i> )	- 33.0
<b>38</b>	H	H	96	21	37 ( <i>S</i> )	- 20.5
<b>37</b>	H	CH <sub>3</sub>	96	12	52 ( <i>S</i> )	- 27.5
<b>38</b>	H	CH <sub>3</sub>	96	36	34 ( <i>S</i> )	- 18.0
<b>37</b>	<i>o</i> -Br	H	96	41	32 ( <i>S</i> )	- 16.7
<b>38</b>	<i>o</i> -Br	H	96	37	31 ( <i>S</i> )	- 15.9
<b>37</b>	<i>m</i> -Br	H	96	52	56 ( <i>S</i> )	- 18.0
<b>38</b>	<i>m</i> -Br	H	96	34	50 ( <i>S</i> )	- 16.1
<b>37</b>	<i>p</i> - Br	H	96	82	74 ( <i>S</i> )	- 28.0
<b>38</b>	<i>p</i> - Br	H	96	67	52 ( <i>S</i> )	- 19.3
<b>37</b>	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	H	96	24	62 ( <i>S</i> )	- 35.3
<b>38</b>	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	H	96	41	51 ( <i>S</i> )	- 29.4
<b>37</b>	<i>o</i> -Cl	H	96	81	15 ( <i>S</i> )	- 10.2
<b>38</b>	<i>o</i> -Cl	H	96	62	20 ( <i>S</i> )	- 14.2
<b>37</b>	<i>m</i> -Cl	H	96	60	81 ( <i>S</i> )	- 32.8
<b>38</b>	<i>m</i> -Cl	H	96	96	62 ( <i>S</i> )	- 25.0
<b>37</b>	<i>p</i> -Cl	H	96	83	67 ( <i>S</i> )	- 32.3
<b>38</b>	<i>p</i> -Cl	H	96	70	47 ( <i>S</i> )	- 22.4
<b>37</b>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	H	96	16	7 ( <i>S</i> )	- 3.5
<b>38</b>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	H	96	8	13 ( <i>S</i> )	- 6.5

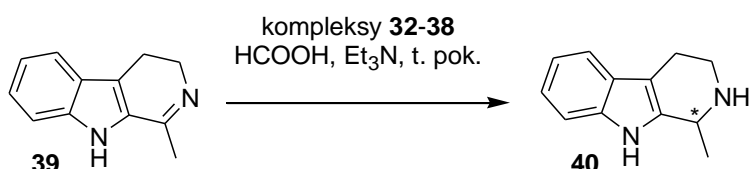
<sup>a</sup> Reakcja prowadzona w temp. pok.; użyto keton (2.40 mmol) w CH<sub>3</sub>CN (1mL) i azeotrop kwasu mrówkowego i trójetyloaminy (5:2, 1 mL); stosunek substrat:katalizator = 100; <sup>b</sup> Określono GC przy użyciu kolumny kapilarnej Supelco cyclodextrin β-DEX 120; <sup>c</sup> Określono na podstawie znaku skręcalności optycznej wyizolowanego produktu.

Najlepsze wyniki redukcji aromatycznych ketonów osiągnąłem przy użyciu katalizatorów **34** i **35**, w których grupa aminowa połączona jest z trzeciorzędowym atomem węgla, a podstawniki metylowy i izopropylowy/izopropylenowy w pierścieniu cykloheksanowym są w położeniu *cis*. Wyniki zebrane w trakcie badań wskazują, że takie ułożenie podstawników jest optymalne dla uwodornienia ketonów w warunkach asymetrycznego przeniesienia wodoru. Wprowadzenie większego podstawnika *p*-cymenowego w strukturę katalizatora **36** skutkowało zdecydowanym obniżeniem wydajności i enancjoselektywności reakcji (Tabela 2). Jedynie w przypadku redukcji *orto*-podstawionych

ketonów obserwowalem znaczące obniżenie stereoselektywności procesu, prawdopodobnie wskutek niekorzystnych oddziaływań sterycznych.

Trzecia grupa kompleksów **37** i **38** charakteryzowała się niższą wartością indukcji asymetrycznej niż katalizatory **34** i **35**. Zmiana konfiguracji na atomach węgla związanych z grupami aminowymi z (*R,R*) w **34** i **35** na (*S,S*) w **37** i **38** nie tylko skutkuje powstawaniem alkoholi o przeciwnej konfiguracji, ale co ważniejsze produkty powstają z dużo mniejszą wydajnością chemiczną i nadmiarem enancjomerycznym (Tabela 3). Przeciwna konfiguracja na atomach węgla powoduje, że podstawniki metylowy i izopropylowy/izopropylenowy w pierścieniu cykloheksanowym są w położeniu *trans*, i przekłada się na niekorzystną strukturę przestrzenną cząsteczki całego kompleksu.

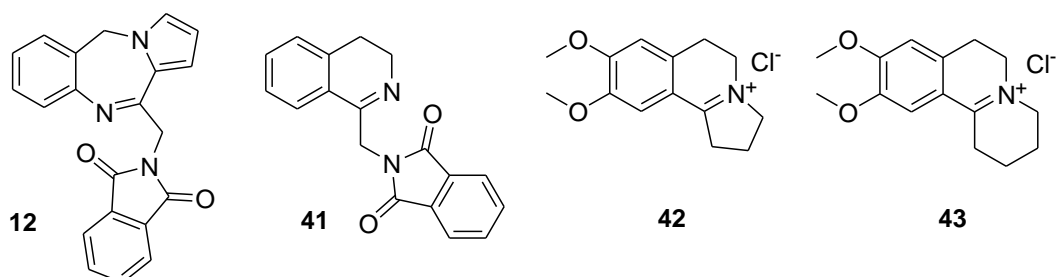
Po określeniu aktywności kompleksów **32-38** w enancjoselektywnej redukcji ketonów aromatycznych postanowiłem zastosować je do asymetrycznego uwodornienia endocyklicznych imin. Początkowo sprawdziłem ich potencjał w asymetrycznym przeniesieniu wodoru do modelowej iminy, a mianowicie 1-metylo-3,4-dihydro- $\beta$ -karboliny (Schemat 4).



**Schemat 4.** Asymetryczne przeniesienie wodoru do iminy **39** z użyciem katalizatorów **32-38**.

Jak można było oczekiwać, najlepsze wyniki uzyskałem przy użyciu katalizatorów **34-35**. Kompleks **35** posiadający podstawnik izopropylenowy pozwolił na syntezę aminy **40** z ilościową wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym 98% (Tabela 4). Podobnie jak w przypadku redukcji ketonów, tu również zaobserwowałem obniżenie aktywności związków **37-38** w stosunku do **34-35**. Co ciekawe, użycie mało aktywnych kompleksów **32-33** w tym przypadku doprowadziło do powstania produktu **40** z ilościową wydajnością i porównywalnym nadmiarem enancjomerycznym do katalizatorów **37-38**.

Obiecujące wyniki redukcji iminy **39** skłoniły mnie do przetestowania kompleksów **32-38** na innych, sterycznie bardziej wymagających iminach i solach iminiowych przedstawionych na Rysunku 4. Wyniki uwodornienia imin zebrałem w Tabeli 4.



**Rysunek 4.** Struktury imin i soli iminiowych użytych do redukcji metodą ATH.

**Tabela 4.** Wyniki redukcji imin soli iminiowych metodą ATH z użyciem katalizatorów **32-38**.

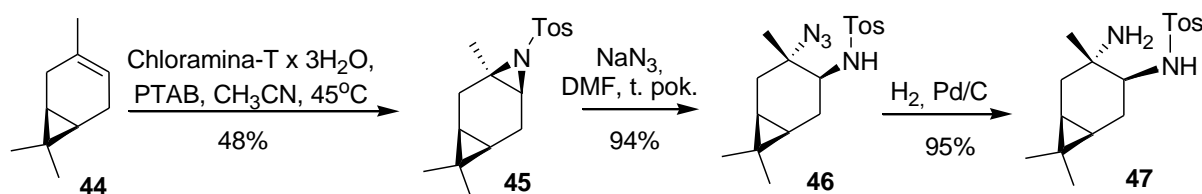
Kat.	Imina	Czas (h)	Wyd. (%)	ee (%) <sup>a,b</sup>	$[\alpha]_D^{23}$
<b>32</b>	<b>39</b>	20	100	59 ( <i>S</i> ) <sup>c</sup>	- 36.6
<b>33</b>	<b>39</b>	20	100	50 ( <i>S</i> ) <sup>c</sup>	- 31.3
<b>34</b>	<b>39</b>	20	100	95 ( <i>S</i> ) <sup>c</sup>	- 60.6
<b>35</b>	<b>39</b>	20	100	98 ( <i>S</i> ) <sup>c</sup>	- 61.3
<b>37</b>	<b>39</b>	20	100	54 ( <i>R</i> ) <sup>c</sup>	+ 33.6
<b>38</b>	<b>39</b>	20	100	48 ( <i>R</i> ) <sup>c</sup>	+ 30.2
<b>32</b>	<b>12</b>	19	14	19 ( <i>S</i> )	- 8.1
<b>33</b>	<b>12</b>	19	17	22 ( <i>S</i> )	- 9.4
<b>34</b>	<b>12</b>	19	55	47 ( <i>R</i> )	+ 19.8
<b>35</b>	<b>12</b>	19	70	48 ( <i>R</i> )	+ 20.1
<b>36</b>	<b>12</b>	19	0	rac	0
<b>37</b>	<b>12</b>	19	32	rac	0
<b>38</b>	<b>12</b>	19	47	rac	0
<b>32</b>	<b>41</b>	4	100	27 ( <i>R</i> )	+ 23.0
<b>33</b>	<b>41</b>	4	100	24 ( <i>R</i> )	+ 20.2
<b>34</b>	<b>41</b>	1.5	100	33 ( <i>R</i> )	+ 28.1
<b>35</b>	<b>41</b>	1.5	100	25 ( <i>R</i> )	+ 21.0
<b>36</b>	<b>41</b>	5	0	rac	0
<b>37</b>	<b>41</b>	4	100	34 ( <i>S</i> )	- 28.6
<b>38</b>	<b>41</b>	4	100	33 ( <i>S</i> )	- 27.8
<b>32</b>	<b>42</b>	16	77	rac	0
<b>33</b>	<b>42</b>	16	76	rac	0
<b>34</b>	<b>42</b>	5	72	84 ( <i>S</i> )	- 84.0
<b>35</b>	<b>42</b>	5	74	53 ( <i>S</i> )	- 53.4
<b>36</b>	<b>42</b>	16	70	1 ( <i>S</i> )	- 1.0
<b>37</b>	<b>42</b>	8	72	16 ( <i>S</i> )	- 16.2
<b>38</b>	<b>42</b>	8	81	10 ( <i>S</i> )	- 10.2
<b>32</b>	<b>43</b>	16	94	6 ( <i>S</i> )	- 6.9
<b>33</b>	<b>43</b>	16	90	rac	0
<b>34</b>	<b>43</b>	5	90	48 ( <i>S</i> )	- 52.1
<b>35</b>	<b>43</b>	5	89	56 ( <i>S</i> )	- 60.5
<b>36</b>	<b>43</b>	16	87	3 ( <i>S</i> )	-3.0
<b>37</b>	<b>43</b>	8	89	31 ( <i>S</i> )	-34.0
<b>38</b>	<b>43</b>	8	90	35 ( <i>S</i> )	-38.6

<sup>a,b</sup> Określono w oparciu o znak i wartość skręcalności optycznej; <sup>c</sup> Określono za pomocą HPLC z zastosowaniem kolumny z chiralną fazą stacjonarną Daicel OD-H.

Asymetryczna redukcja iminy **12**, w obecności najefektywniejszych układów **34-35**, dała produkt z nieznacznie niższą enancjoselektywnością niż w przypadku użycia katalizatora typu Noyori Ru-**18** (publikacja **H1**). Bardziej sterycznie zabudowany kompleks **36** okazał się zupełnie nieaktywny w stosunku do tej iminy, a analogi **37-38** prowadziły do racemicznej

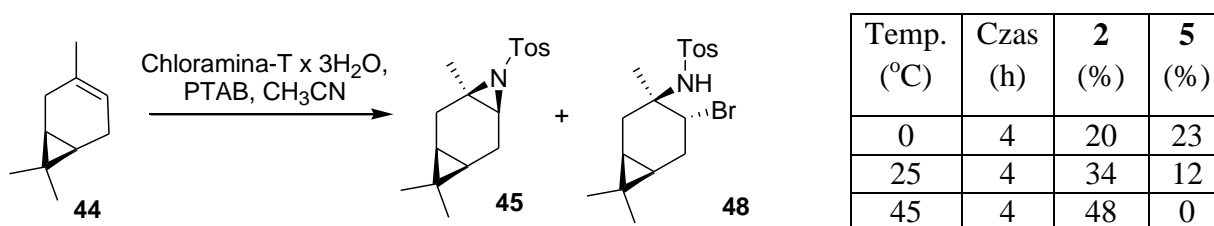
aminy. W przypadku redukcji iminy **41** wyniki są porównywalne dla wszystkich kompleksów. Pomimo szybkiej całkowitej konwersji substratu produkt powstaje z niewielkim nadmiarem enancjomerycznym 24-34%. Uwodornienie chlorku iminiowego **42** przyniosło najlepsze rezultaty w obecności kompleksu **34** i prowadziło do Kryspiny A o czystości 84% ee. Mniej aktywne analogi **32-33** i **37-78** dawały racemiczny produkt lub z niewielką enancjoselektywnością. Podobne zależności zaobserwowałem w trakcie redukcji soli **43**, gdzie znów najwyższą skutecznością charakteryzowały się kompleksy **34** (48% ee) i **35** (56% ee). Zebrane wyniki redukcji zarówno ketonów, jak i imin jednoznacznie wskazują, że enancjoselektywność procesu silnie zależy zarówno od struktury katalizatora jak i substratu.

Następnym celem jaki zrealizowałem była synteza układu monotosylowanej 1,2-dwuaminy na bazie naturalnego (+)-3-karenu (publikacja **H4**). W oparciu o zdobyte wcześniej doświadczenia przeprowadziłem trój etapową syntezę przedstawioną na Schemacie 5. Reakcja 3-karenu z trójwodzianem chloraminy-T i PTAB prowadzona w temperaturze 25 °C dała jeden izomer azyrydyny **45** z 34% wydajnością. W tym przypadku obecność mostka izopropylidenowego w cząsteczce karenu jest wystarczającą barierą, aby proces zachodził diastereoselektywnie. Ponadto wyizolowałem drugi związek, którym okazał się produkt przejściowy, czyli bromopochodna **48**.



**Schemat 5.** Schemat syntezy monotosylowanej 1,2-dwuaminy **47**.

W związku z niską wydajnością tej reakcji postanowiłem sprawdzić wpływ temperatury na jej przebieg. Okazało się, że podwyższenie temperatury do 45 °C prowadzi tylko do właściwego produktu z wydajnością 48%, natomiast jej obniżenie do 0 °C daje jako główny produkt bromopochodną **48** z wydajnością 23% (Schemat 6).

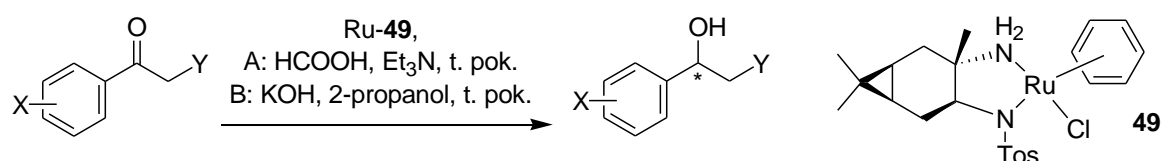


**Schemat 6.** Optymalizacja reakcji azyrydynowania (+)-3-karenu.

Nukleofilowe otwarcie pierścienia *N*-tosyloazyrydyny **45** przez jon azydkowy jest procesem regio- i diastereoselektywnym. Reakcja **45** z azydkiem sodu zachodzi na bardziej zatłoczonym przestrzennie trzeciorzędowym atomie węgla i prowadzi do powstania azydoaminy **46** z odwróceniem konfiguracji na tym centrum stereogenicznym. Konfiguracje absolutną związków **46** i **48** określiłem na podstawie rentgenowskiej analizy strukturalnej (współpraca z Prof. Jan K. Maurin). W ostatnim etapie uwodorniłem związek **46** stosując 10% Pd/C i otrzymałem pożądaną monotosylowaną diaminę **47** z 95% wydajnością.



Tak jak w przypadku pochodnych limonenu, aminę **47** wykorzystałem do budowy kompleksu rutenu **49** i sprawdziłem jego aktywność w modelowych reakcjach asymetrycznego przeniesienia wodoru do wybranych ketonów aromatycznych (Schemat 7). Katalizator otrzymywałem *in situ*, a jako źródła wodoru początkowo używałem mieszaniny azeotropowej kwasu mrówkowego z trójetyloaminą. Reakcja redukcji prowadzona w acetonitrylu w temp. 25 °C (metoda A na Schemacie 7) dawała alkohole z niską wydajnością i niewielkim nadmiarem enancjomerycznym (Tabela 5).



**Schemat 7.** Asymetryczne przeniesienie wodoru do ketonów aromatycznych z użyciem **49**.

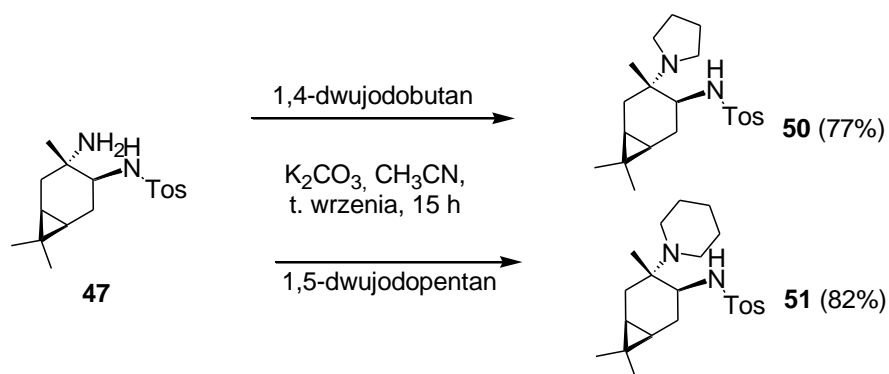
**Tabela 5.** Wyniki redukcji aromatycznych ketonów metodą ATH z użyciem katalizatora **49**.

Kat.	X	Y	Czas	Wyd. (%)	ee (%) <sup>c</sup> ( ) <sup>d</sup>
<b>49<sup>a</sup></b>	H	H	6 dni	22	32 ( <i>S</i> )
<b>49<sup>a</sup></b>	H	CH <sub>3</sub>	6 dni	5	36 ( <i>S</i> )
<b>49<sup>a</sup></b>	<i>o</i> -Cl	H	6 dni	9	12 ( <i>R</i> )
<b>49<sup>a</sup></b>	<i>p</i> -Cl	H	6 dni	16	23 ( <i>S</i> )
<b>49<sup>a</sup></b>	<i>o</i> -Br	H	6 dni	25	9 ( <i>R</i> )
<b>49<sup>a</sup></b>	<i>p</i> -Br	H	6 dni	27	16 ( <i>S</i> )
<b>49<sup>a</sup></b>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	H	6 dni	32	36 ( <i>S</i> )
<b>49<sup>a</sup></b>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	H	6 dni	29	34 ( <i>S</i> )
<b>49<sup>b</sup></b>	H	H	24 h	62	64 ( <i>S</i> )
<b>49<sup>b</sup></b>	H	CH <sub>3</sub>	24 h	77	56 ( <i>S</i> )
<b>49<sup>b</sup></b>	<i>o</i> -Cl	H	24 h	83	22 ( <i>R</i> )
<b>49<sup>b</sup></b>	<i>m</i> -Cl	H	24 h	75	48 ( <i>S</i> )
<b>49<sup>b</sup></b>	<i>p</i> -Cl	H	24 h	62	42 ( <i>S</i> )
<b>49<sup>b</sup></b>	<i>o</i> -Br	H	24 h	85	20 ( <i>R</i> )
<b>49<sup>b</sup></b>	<i>m</i> -Br	H	24 h	76	45 ( <i>S</i> )
<b>49<sup>b</sup></b>	<i>p</i> -Br	H	24 h	75	36 ( <i>S</i> )
<b>49<sup>b</sup></b>	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	H	24 h	65	24 ( <i>R</i> )
<b>49<sup>b</sup></b>	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	H	24 h	60	73 ( <i>S</i> )
<b>49<sup>b</sup></b>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	H	24 h	68	52 ( <i>S</i> )
<b>49<sup>b</sup></b>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	H	24 h	74	71 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup> Reakcja prowadzona w temp. pok.; użyto keton (2.40 mmol) w CH<sub>3</sub>CN (1mL) i azeotrop kwasu mrówkowego i trójetyloaminy (5:2, 1 mL); stosunek sub.:kat. = 100; <sup>b</sup> Reakcja prowadzona w temp. pok.; użyto keton (2.40 mmol) w 2-propanolu (1mL) i 0,1M r-r KOH w 2-propanolu (1 mL); stosunek sub.:kat. = 100; <sup>c</sup> Określono GC przy użyciu kolumny kapilarnej Supelco cyclodextrin β-DEX 120; <sup>d</sup> Określono na podstawie znaku skręcalności optycznej wyizolowanego produktu.

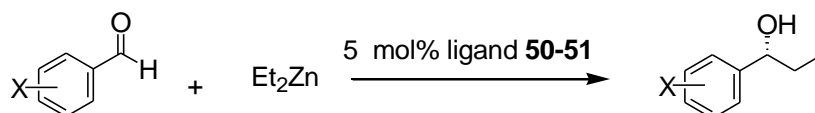
Biorąc pod uwagę słabe wyniki uwodornienia postanowiłem wykonać reakcję z wykorzystaniem izopropanolu jako donora wodoru (metoda B). W tej wersji katalizator również przygotowałem *in situ*, poprzez ogrzewanie w 70 °C chlorku rutenobenzenowego z aminą **49** w izopropanolu z dodatkiem wodorotlenku potasu. Roztwór kompleksu dodawałem w temperaturze pokojowej do ketonu, a postęp reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. W tych warunkach asymetryczne uwodornienie zachodziło dużo szybciej i po 24h otrzymałem alkohole z dużą wydajnością chemiczną i umiarkowanym nadmiarem enancjomerycznym (Tabela 5). Najlepsze wyniki redukcji uzyskałem dla niepodstawionych i *m*-podstawionych ketonów. Otrzymałem alkohole z wydajnościami 62-75% i nadmiarami enancjomerycznym w zakresie 45-73%. W przypadku *orto*-podstawionych ketonów obserwowałem drastyczny spadek enancjoselektywności procesu, jednak przy zachowaniu wysokiej wydajności chemicznej redukcji.

Wills wykazał, że pochodne 1,2-dwuaminocykloheksanu posiadające kombinację monotosylowanej aminy i trzeciorzędowej grupy aminowej mogą być użyte jako skuteczne ligandy w addycji dwuetylocynku do benzaldehydu.<sup>16</sup> W związku z tym aminę **47** wykorzystałem do syntezy tego typu ligandów (Schemat 8). W reakcji z odpowiednim dwujodoalkanem, w obecności węgla potasu, uzyskałem ligandy **50-51** z wysoką wydajnością chemiczną.



**Schemat 8.** Synteza *N*-alkilowanych ligandów.

Następnie sprawdziłem aktywność katalityczną tych związków w reakcji etylowania pochodnych benzaldehydu (Schemat 9). Alkilowanie z użyciem ligandów **50-51** zachodziło z wysoką wydajnością, ale z umiarkowanym nadmiarem enancjomerycznym (Tabela 6).



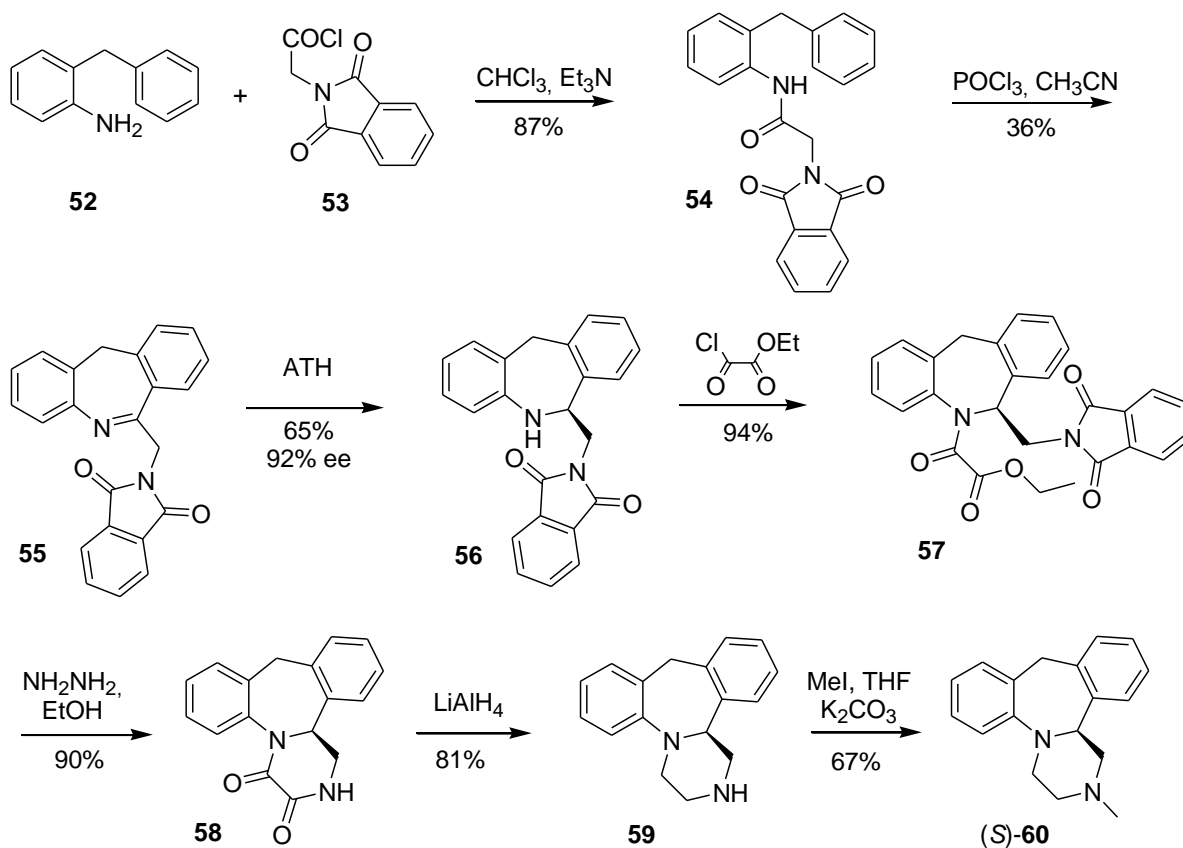
**Schemat 9.** Reakcja etylowania podstawionych benzaldehydów z użyciem ligandów **50-51**.

**Tabela 6.** Wyniki etylowania pochodnych benzaldehydu z użyciem ligandów **50-51**.

Ligand	X	Czas (h)	Wyd. (%)	ee (%) <sup>a</sup> ( <sup>b</sup> )
<b>50</b>	H	20	82	38 ( <i>R</i> )
<b>51</b>	H	20	93	56 ( <i>R</i> )
<b>50</b>	<i>p</i> -Cl	20	85	27 ( <i>R</i> )
<b>51</b>	<i>p</i> -Cl	20	92	48 ( <i>R</i> )
<b>50</b>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	20	87	41 ( <i>R</i> )
<b>51</b>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	20	90	54 ( <i>R</i> )

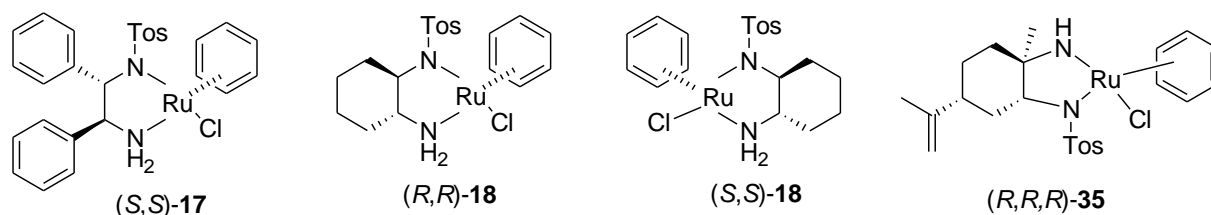
<sup>a</sup> Określono GC przy użyciu kolumny kapilarnej Supelco cyclodextrin β-DEX 120; <sup>b</sup> Określono na podstawie znaku skręcalności optycznej wyizolowanego produktu.

Jak już wcześniej wspomniałem realizując badania poświęcone asymetrycznej syntezie aptazepiny (publikacja **H1**) miałem zamiar wykorzystać zebrane doświadczenia do otrzymania enancjomerycznie czystej mianseryny. Mianseryna jest substancją czynną wykorzystywaną w leczeniu depresji i jest stosowana w lecznictwie w postaci racematu, pomimo wykazania dominującej aktywności izomeru (*S*). W związku z brakiem enancjoselektywnej metody otrzymywania, postanowiłem przeprowadzić jej syntezę w oparciu o opracowany wcześniej szlak syntetyczny aptazepiny (publikacja **H5**). Kluczowym etapem syntezy jest wprowadzenie centrum stereogenicznego do cząsteczki, które zrealizowałem na drodze asymetrycznego przeniesienia wodoru do prochiralnej iminy **55** (Schemat 10).



**Schemat 10.** Enancjoselektywna synteza (*S*)-(+)-mianseryny.

Syntezę rozpocząłem od tanich i łatwo dostępnych substratów: 2-beznyloaniliny **52** i chlorku *N*-ftaloiloglicyny **53**. Kondensacja uzyskanego amidu według metody Bischlera-Napieralskiego prowadziła do prochiralnej iminy z niską wydajnością 36%. Nieprzereagowany amid odzyskiwałem i używałem ponownie, aby zwiększyć całkowitą wydajność tej reakcji. W następnym etapie wykonałem asymetryczną redukcję iminy **55** w warunkach ATH, z wykorzystaniem chiralnych kompleksów rutenu **17**, **18** i **35**, które otrzymałem w reakcji chlorku benzenorutenowego z optycznie czystymi monotosylowanymi 1,2-dwuaminami (Rysunek 5).



**Rysunek 5.** Struktury katalizatorów użytych w redukcji iminy **55**.

Początkowo do redukcji użyłem katalizator **18**, który zawiera (1*R*,2*R*)- lub (1*S*,2*S*)-*N*-monotosylo-1,2-dwuaminocykloheksan jako chiralny ligand. Gdy reakcję prowadziłem w acetonitrylu otrzymałem aminę **56** z niewielką 11% wydajnością i umiarkowaną indukcją asymetryczną 60% ee. Niska wydajność wynikała prawdopodobnie ze słabej rozpuszczalności iminy w acetonitrylu, dlatego postanowiłem przetestować rozpuszczalniki w których substrat jest dobrze rozpuszczalny. Gdy wykonałem uwodornienie w dichlorometanie uzyskałem produkt z wysoką 65% wydajnością i doskonałą enancjoselektywnością 92% (Tabela 7).

**Tabela 7.** Wyniki asymetrycznej redukcji iminy **55** metodą ATH.<sup>a</sup>

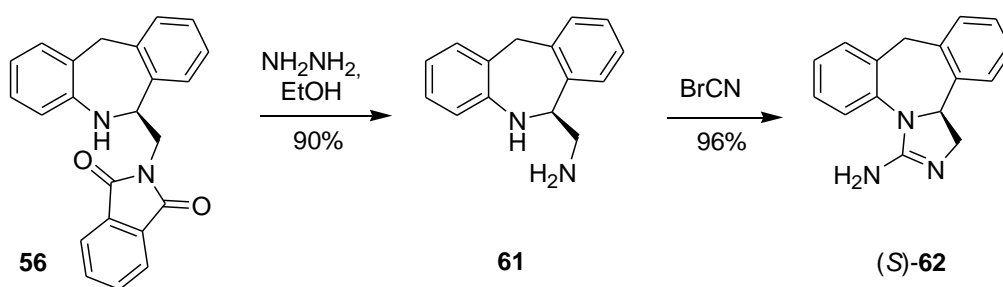
Kat.	Rozpuszczalnik	Czas (h)	Wyd. (%)	$[\alpha]_D^{23}$	ee (%) <sup>b</sup> , (°) <sup>c</sup>
( <i>R,R</i> )- <b>18</b>	CH <sub>3</sub> CN	72	11	+ 41.0	60 ( <i>S</i> )
( <i>R,R</i> )- <b>18</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	65	+62.8	92 ( <i>S</i> )
( <i>S,S</i> )- <b>18</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	63	-62.2	91 ( <i>R</i> )
( <i>R,R</i> )- <b>18</b>	CHCl <sub>3</sub>	24	45	+50.1	73 ( <i>S</i> )
( <i>S,S</i> )- <b>18</b>	CHCl <sub>3</sub>	24	47	- 49.3	72 ( <i>R</i> )
( <i>R,R</i> )- <b>18</b>	DMF	24	26	+65.0	95 ( <i>S</i> )
( <i>S,S</i> )- <b>17</b>	CH <sub>3</sub> CN	74	0	-	-
( <i>S,S</i> )- <b>17</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	51	-49.0	72 ( <i>R</i> )
( <i>S,S</i> )- <b>17</b>	CHCl <sub>3</sub>	24	56	- 50.3	73 ( <i>R</i> )
( <i>S,S</i> )- <b>17</b>	DMF	24	23	- 50.1	73 ( <i>R</i> )
( <i>R,R,R</i> )- <b>35</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	52	+51.6	75 ( <i>S</i> )
( <i>R,R,R</i> )- <b>35</b>	DMF	24	21	+ 42.1	62 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup> Reakcję prowadziłem w temperaturze 22-24 °C używając 0.284 mmol iminy **55** w 5 mL rozpuszczalnika i mieszaninę kwas mrówkowy: trójetyloamina (5:2, 1 mL); stosunek sub.\kat. = 50 <sup>b</sup> Określone na podstawie wartości skręcalności optycznej; <sup>c</sup> Określone przez porównanie z wynikami rentgenowskiej analizy strukturalnej.

W chloroformie proces zachodził z niższą wydajnością i indukcją symetryczną. Natomiast w dimetyloformamidzie otrzymałem aminę **56** z najwyższym nadmiarem enancjomerycznym (95%), ale ze słabą 26% wydajnością. W przypadku kompleksu **17**, modyfikowanego *N*-monotosylowaną 1,2-dwufenyloetylenodwuaminą uzyskałem gorsze wyniki redukcji, niezależnie od użytego rozpuszczalnika (Tabela 7). Finalnie, do asymetrycznej redukcji iminy użyłem katalizator **35** modyfikowany otrzymaną przeze mnie wcześniej 1,2-dwuaminą. Wybrałem go z grupy kompleksów, ponieważ wykazywał on najlepszą enancjoselektywność w modelowych reakcjach. Ten kompleks posiada podobną aktywność do pochodnej **17** i dał aminę **56** z 75% ee i 52% wydajnością chemiczną. Pomimo wysokiej enancjoselektywności redukcji, do dalszych etapów syntezy potrzebowałem enancjomerycznie czystą aminę **56**. Otrzymałem ją na drodze jednokrotnej krystalizacji próbki o wstępnym wzbogaceniu powyżej 75% ee. Następnie określiłem konfigurację absolutną aminy **56**, na podstawie wyniku rentgenowskiej analizy strukturalnej, co pozwoliło powiązać znak skręcalności optycznej ze stereochemią asymetrycznego atomu węgla.

W kolejnych etapach syntezy mianseryny wykorzystałem, opracowane przez mnie wcześniej, warunki reakcji dla aptazepiny (Schemat 10). Enancjomerycznie czystą aminę **56** przeprowadziłem w reakcji z mono estrem etylowym chlorku oksalilu w odpowiedni amid. Następnie, przy użyciu hydrazyny odblokowałem grupę aminową, a produkt przejściowy cyklizował w środowisku reakcji do formy diketopiperazyny **58**. Za pomocą glinowodoru litu usunąłem grupy karbonylowe, by po metylowaniu grupy aminowej uzyskać enancjomerycznie czystą (*S*)-(+)-**60** mianserynę. Czystość optyczną końcowego produktu potwierdziłem za pomocą HPLC na kolumnie z chiralną fazą stacjonarną OD-H.

Mając do dyspozycji enancjomerycznie czystą aminę **56** wykorzystałem ją do syntezy epinastyny, substancji czynnej o działaniu antyalergicznym (Schemat 11). Za pomocą hydrazyny odblokowałem grupę aminową w związku **56**, a następnie w reakcji z cyjanobromkiem uzyskałem (*S*)-(+)-epinastynę z 96% wydajnością

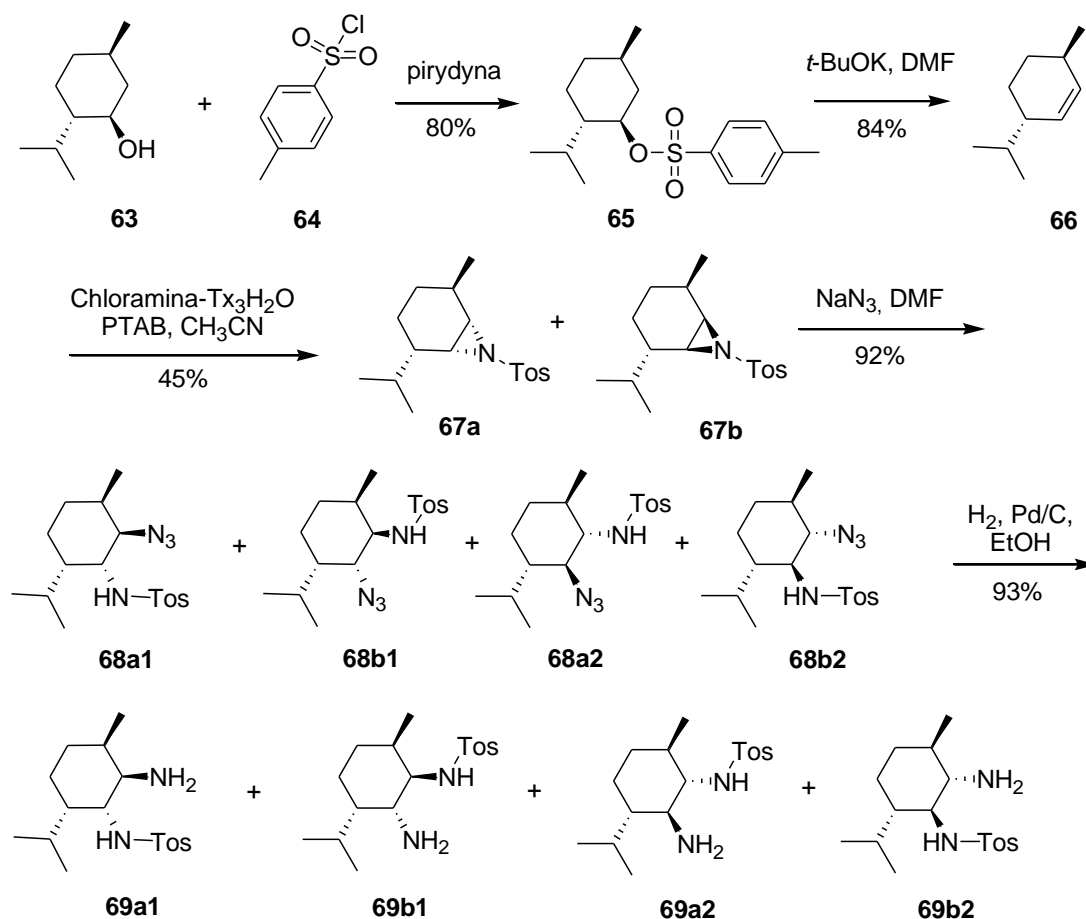


**Schemat 11.** Enancjoselektywna synteza (*S*)-(+)-epinastyny.

Opracowany przeze mnie szlak syntetyczny, przedstawiony w publikacji **H5**, pozwala na enancjoselektywną syntezę analogów mianseryny i epinastyny podstawionych w pierścieniach aromatycznych. W kluczowym etapie syntezy, na drodze asymetrycznej redukcji endocyklicznej iminy, wprowadziłem do cząsteczki element chiralności. Dzięki wykorzystaniu chiralnych kompleksów rutenu, modyfikowanych optycznie czystymi monotosylowanymi *trans*-1,2-dwuaminami, proces uwodornienia zachodzi z wysoką enancjoselektywnością.

W przypadku wykorzystania limonenu i karenu do syntezy pochodnych monotosylowanych 1,2-dwuamin, sprawdziłem wpływ podstawnika metylowego położonego przy atomie węgla związanego z grupą aminową na indukcję asymetryczną. W dalszych badaniach, które opisane są w publikacjach **H6** i **H7**, przeanalizowałem wpływ podstawników znajdujących się w pozycji  $\alpha$  względem grup aminowych (**H6**) oraz zastąpienie podstawnika metylowego grupą izopropylową przy atomie węgla związanego z grupą aminową (**H7**). Aby zrealizować swój projekt, do syntezy odpowiednich 1,2-dwuamin wykorzystałem naturalny mentol i w oparciu o jego szkielet zsyntetyzowałem odpowiednie pochodne 1,2-dwuamin.

W pierwszej kolejności zbadałem wpływ oddalenia podstawników alkilowych od atomów węgla związanych z grupami aminowymi (publikacja **H6**). W oparciu o dane z piśmiennictwa przekształciłem naturalny mentol w pochodną posiadającą wiązanie podwójne w odpowiednim położeniu do dalszej funkcjonalizacji, czyli w *trans-p*-ment-2-en (Schemat 12).



**Schemat 12.** Schemat syntezy monotosylowanych dwuamin **69a,b**.

Nienasycony związek **66** poddałem azyrydynowaniu w warunkach użytych wcześniej, co doprowadziło do powstania równomolowej mieszaniny *cis/trans*-azyrydyn **67** z 45% wydajnością. W tym przypadku, ułożenie podstawników metylowego i izopropylowego w pierścieniu cykloheksanowym nie dawało żadnej stereoselektywności w reakcji azyrydynowania. Azyrydyny **67** okazały się niereaktywne w reakcji z azydkiem sodu, gdy reakcje prowadziłem w mieszaninie izopropanol:woda (1:1). Natomiast zmiana

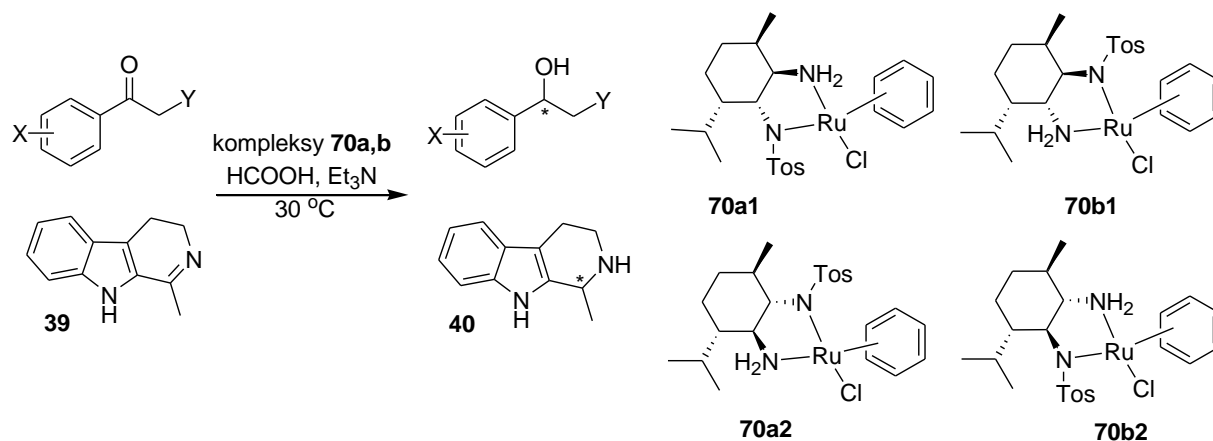
rozpuszczalnika na dimetyloformamid pozwoliła otrzymać azydki **68a,b** z 92% wydajnością. W tym rozpuszczalniku otwarcie pierścienia azyrydyn przez jon azydkowy jest prawie regio- i diastereoselektywne w temperaturze 24 °C. Analiza HPLC na kolumnie z chiralną fazą stacjonarną (Chiralcel OD-H) wykazała obecność izomerów **68a1** i **68b1** w stosunku 1: 1 i tylko ślady izomerów **68a2** i **68b2**. Dalsze badania wykazały, że stereoselektywność tej reakcji silnie zależy od temperatury i propagacja par izomerów może być kontrolowana za jej pomocą (Tabela 8). Mieszaninę izomerów rozdzieliłem wstępnie na kolumnie chromatograficznej na dwie grupy **68a1** i **68b1** oraz **68a2** i **68b2**. Następnie poszczególne azydki wydzieliłem za pomocą kilkakrotnej krystalizacji z mieszaniny rozpuszczalników, a ich konfiguracje określiłem na podstawie wyników rentgenowskiej analizy strukturalnej. W ostatnim etapie czyste regioizomery **68a,b** uwodorniłem za pomocą wodoru cząsteczkowego wobec Pd/C do układu monotosylowanych *trans*-1,2-dwuamin **69a,b**.

**Tabela 8.** Dystrybucja azydków **68** w zależności od temperatury.

Temp. (°C)	Wyd. (%) <sup>a</sup>			
	<b>68a1</b>	<b>68b1</b>	<b>68a2</b>	<b>68b2</b>
24	48	47	4	1
45	48	47	5	1
65	45	46	8	1
85	39	43	13	4
105	16	28	32	24
125	13	20	41	26
145	16	21	27	23

<sup>a</sup> Określone przy użyciu HPLC z zastosowaniem kolumny Chiralcel OD-H.

W celu określenia potencjału amin **69a,b** jako induktorów chiralności wykorzystałem je w asymetrycznym przeniesieniu wodoru do ketonów i imin, katalizowanych kompleksami rutenu. Odpowiednie kompleksy przygotowałem *in situ* poprzez zmieszanie [RuCl<sub>2</sub>(benzen)]<sub>2</sub> z aminami **69a,b** i trójetyloaminą w acetonitrylu. Następnie, tak przygotowane katalizatory **70a,b** użyłem do modelowych redukcji ketonów aromatycznych oraz cyklicznej iminy **39** (Schemat 13).



**Schemat 13.** Asymetryczne przeniesienie wodoru do ketonów i imin wobec **70a,b**.

Jak wynika z danych zawartych w Tabelach 9 i 10, kompleksy rutenu **70a,b** są dużo bardziej aktywne w redukcji iminy, niż w przypadku ketonów. Enancjoselektywna redukcja ketonów aromatycznych zachodzi z umiarkowaną wydajnością chemiczną (30-60%) i dosyć dobrą indukcją asymetryczną, dochodzącą do 60%. Najlepsze wyniki uzyskałem z wykorzystaniem kompleksu **70b2**, w którym podstawnik NH-Tos jest w położeniu ekwatorialnym i jest związana z atomem węgla sąsiadującym z atomem węgla z podstawnikiem izopropylowym. Analog **70a1**, posiadający podstawnik NH-Tos przy tym samym atomie węgla, ale w aksjalnym ułożeniu dawał produkty z niższą wydajnością i porównywalną enancjoselektywnością. W przypadku uwodornienia imin reakcja zachodzi ilościowo i daje aminę z nadmiarem enancjomerycznym dochodzącym do 68% w przypadku katalizatora **70b2**. Co istotne, wszystkie cztery katalizatory charakteryzują się podobną aktywnością i dają produkty o tej samej konfiguracji. Wyniki redukcji wskazują, że zarówno orientacja, jak i relatywne położenie grup NH<sub>2</sub> i NH-Tos w kompleksach **70a,b** nie mają wpływu na konfigurację powstających produktów. Najwyraźniej kluczową rolę podczas redukcji odgrywa stereochemia podstawników metylowego i izopropylowego w układzie cykloheksanu, które są w położeniu *trans* względem siebie.

**Tabela 9.** Wyniki redukcji ketonów aromatycznych wobec kompleksów **70a,b**.<sup>a</sup>

Kat.	X	Y	Czas (h)	Wyd. (%)	ee (%) <sup>b,c</sup>
<b>70a1</b>	H	H	96	48	60 ( <i>S</i> )
<b>70b1</b>	H	H	96	36	52 ( <i>S</i> )
<b>70a2</b>	H	H	96	38	52 ( <i>S</i> )
<b>70b2</b>	H	H	96	53	60 ( <i>S</i> )
<b>70a1</b>	H	CH <sub>3</sub>	96	37	44 ( <i>S</i> )
<b>70b1</b>	H	CH <sub>3</sub>	96	26	40 ( <i>S</i> )
<b>70a2</b>	H	CH <sub>3</sub>	96	29	50 ( <i>S</i> )
<b>70b2</b>	H	CH <sub>3</sub>	96	40	56( <i>S</i> )
<b>70a1</b>	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	H	96	27	24 ( <i>S</i> )
<b>70b2</b>	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	H	96	29	27 ( <i>S</i> )
<b>70a1</b>	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	H	96	32	44 ( <i>S</i> )
<b>70b2</b>	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	H	96	35	50 ( <i>S</i> )
<b>70a1</b>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	H	96	37	47 ( <i>S</i> )
<b>70b2</b>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	H	96	43	58 ( <i>S</i> )
<b>70a1</b>	<i>m</i> -Br	H	96	62	42 ( <i>S</i> )
<b>70b2</b>	<i>m</i> -Br	H	96	67	51 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup> Reakcja prowadzona w temp. 30 °C; użyto keton (1.10 mmol) w CH<sub>3</sub>CN (1mL) i azeotrop kwasu mrówkowego i trójetyloaminy (5:2, 1 mL); stosunek sub.:kat. = 100; <sup>c</sup> Określono z użyciem HPLC na kolumnie Chiralcel OD-H; <sup>d</sup> Określono na podstawie znaku skręcalności optycznej wyizolowanego produktu.

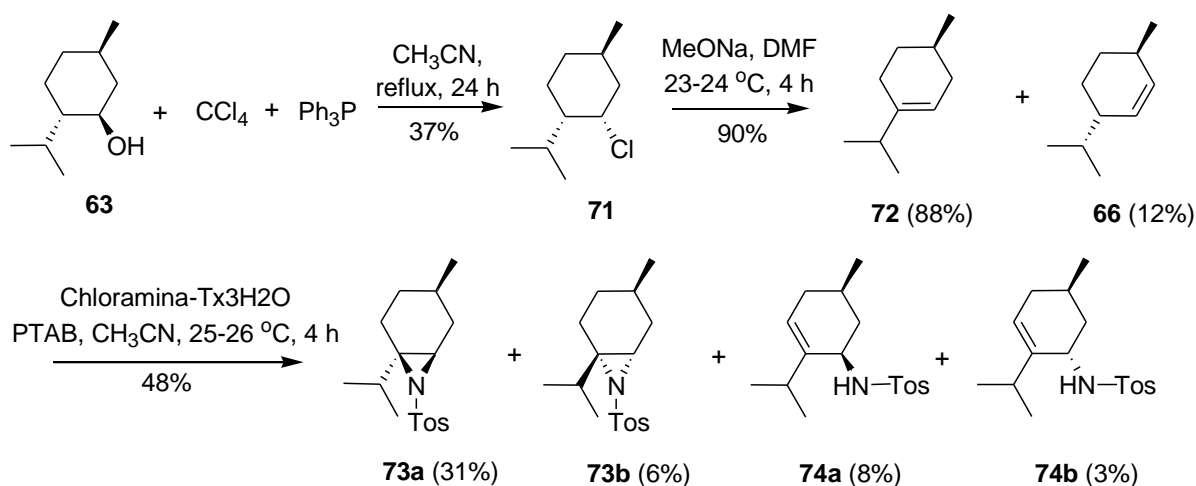


**Tabela 10.** Wyniki redukcji 1-metylo-3,4-dihydro- $\beta$ -carboliny wobec kompleksów **70a,b**.<sup>a</sup>

Kat.	Czas (h)	Wyd. (%)	ee (%) <sup>b,c</sup>
<b>70a1</b>	14	100	60 ( <i>R</i> )
<b>70b1</b>	14	100	42 ( <i>R</i> )
<b>70a2</b>	14	100	59 ( <i>R</i> )
<b>70a2</b>	14	100	58 ( <i>R</i> ) <sup>d</sup>
<b>70a2</b>	14	100	54 ( <i>R</i> ) <sup>e</sup>
<b>70b2</b>	14	100	68 ( <i>R</i> )

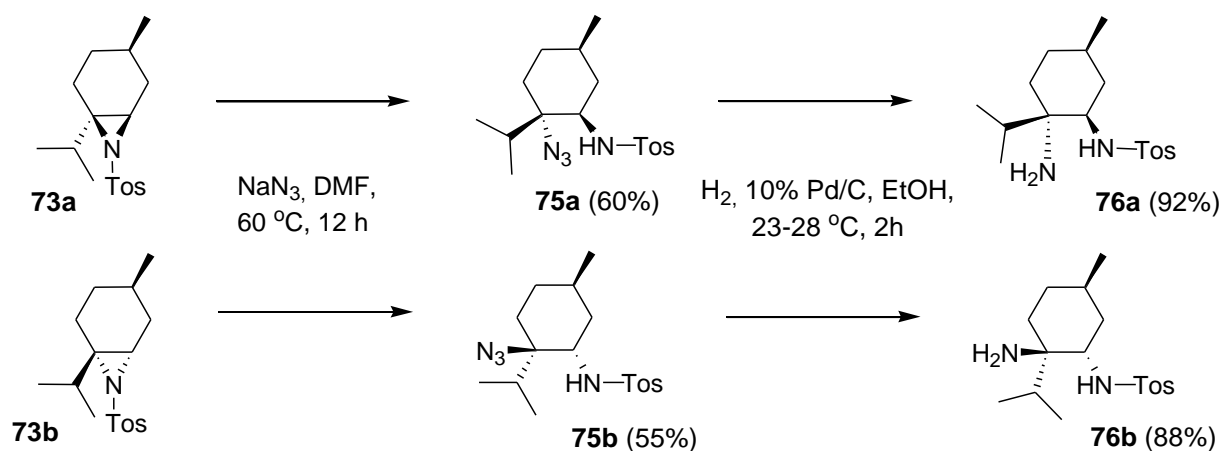
<sup>a</sup> Reakcja prowadzona w temp. 30 °C; użyto iminę (0,30 mmol) w CH<sub>3</sub>CN (1mL) i azeotrop kwasu mrówkowego i trójetyloaminy (5:2, 0,6 mL); stosunek substrat:katalizator = 50; <sup>b</sup> Określono z użyciem HPLC na kolumnie Chiralcel OD-H; <sup>c</sup> Określono na podstawie znaku skręcalności optycznej wyizolowanego produktu; <sup>d</sup> Reakcja prowadzona w 2-propanolu; <sup>e</sup> Reakcja prowadzona w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

W ostatniej z cyklu publikacji sprawdziłem, jaki wpływ ma zastąpienie podstawnika metylowego grupą izopropylową w strukturze cykloheksanu, przy atomie węgla związanego z funkcją aminową (**H7**). Również w tym przypadku wykorzystałem stereochemię naturalnego mentolu, aby po kilku modyfikacjach otrzymać układ monotosylowanej 1,2-dwuaminy, jak pokazałem na Schematach 14-15. W celu selektywnego wprowadzenia wiązania podwójnego przy podstawniku izopropylowym przeprowadziłem mentol w chlorek neomentylu **71** (Schemat 14). Po optymalizacji warunków reakcji dehydrohalogenacji chlorku, za pomocą metanolanu sodu otrzymałem *p*-ment-3-en **72** o czystości 88%, który był zanieczyszczony izomerycznym *p*-ment-2-enem **66**.

**Schemat 14.** Synteza azyrydyn **73a,b**.

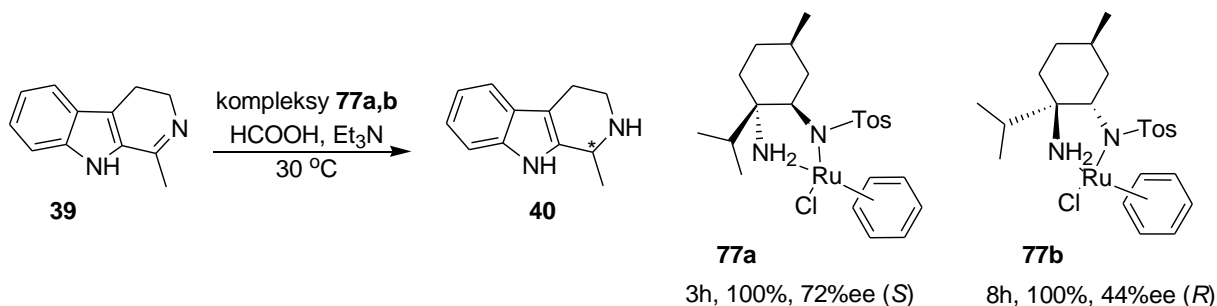
W związku z brakiem możliwości rozdzielenia mieszaniny tych izomerów, wykorzystałem ją do reakcji azyrydynowania w warunkach sprawdzonych wcześniej. Reakcja *p*-ment-3-enu z chloraminą-T w obecności trójbromku fenylotrójmetyloamoniowego w temperaturze 25-26 °C prowadziła do powstania mieszaniny *cis/trans*-azyrydyn **73a,b** z wydajnością 37%. Dodatkowo wyizolowałem produkty dehydrobrominacji **74a,b** z wydajnością 11%. Na podstawie analizy <sup>1</sup>H NMR stwierdziłem, że stosunek pochodnych **73** do **74** wynosi 70:30 i

stosunek izomerów **73a:73b** oraz **74a:74b** wynosi około 78:22%. Zwiększenie temperatury reakcji do 45 °C powoduje spadek wydajności głównego produktu **73** do 25%. Mieszaninę związków **73** i **74** rozdzieliłem za pomocą chromatografii kolumnowej, a następnie poszczególne izomery **73a,b** i **74a,b** wydzieliłem poprzez krystalizację. Konfigurację absolutną pochodnych **73a** i **74a** określiłem na podstawie wyników rentgenowskiej analizy strukturalnej (publikacja **H7**). Następnie, w reakcji azyrydyn **73a** i **73b** z azydkiem sodu w dimetyloformamidzie, uzyskałem pojedyncze izomery azydków **75a** i **75b**, co wskazuje na regio- i diastereoselektywność reakcji w obu przypadkach (Schemat 15). W ostatnim etapie uwodorniłem azydki wobec Pd/C i otrzymałem docelowe monotosylowane 1,2-diaminy **76a** i **76b** z wysoką wydajnością. Na etapie azydku określiłem konfigurację absolutną związku **75a**, a na poziomie aminy związku **76b** za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej.



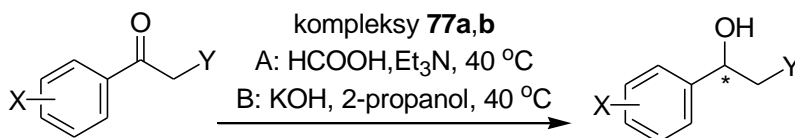
**Schemat 15.** Przekształcenie azyrydyn **73a,b** w 1,2-dwuaminy **76a,b**.

Otrzymane 1,2-dwuaminy **76a,b** wykorzystałem do syntezy chiralnych kompleksów rutenu i sprawdziłem ich potencjał jako induktorów chiralności w modelowych reakcjach asymetrycznej redukcji 1-metylo-3,4-dihydro- $\beta$ -karboliny i wybranych ketonów aromatycznych. Jak poprzednio, kompleksy rutenowe otrzymywałem *in situ* w reakcji  $[\text{RuCl}_2(\text{benzen})]_2$  z aminami **76a,b** i trójetyloaminą w acetonitrylu lub przez ogrzewanie prekursora metalicznego z aminami w izopropanolu w 80 °C. Następnie tak przygotowane katalizatory **77a,b** użyłem w procesie asymetrycznego przeniesienia wodoru (Schemat 16). Jako pierwszą wykonałem enancjoselektywną redukcję iminy **39** za pomocą mieszaniny azeotropowej kwasu mrówkowego i trójetyloaminy. Katalizator **77a**, posiadający podstawniki alkilowe w pierścieniu cycloheksanowym w położeniu *cis*, okazał się zdecydowanie bardziej aktywny i dał po 3 godzinach produkt ze 100% wydajnością i z 72% nadmiarem enancjomerycznym.



**Schemat 16.** Redukcja 1-metylo-3,4-dihydro- $\beta$ -karboliny wobec **77a,b**.

Biorąc pod uwagę obiecujące wyniki uwodornienia iminy **39**, w następnej kolejności wykorzystałem kompleksy **77a,b** do enancjoselektywnej redukcji wybranych ketonów (Schemat 17). Początkowo reakcję prowadziłem w tych samych warunkach jak dla imin (metoda A, Schemat 17), ale niestety oba katalizatory okazały się mało aktywne, dając alkohole w wydajności rzadko przekraczającą 10% i nadmiarem enancjomerycznym dochodzącym do 32% (Tabela 11).



**Schemat 17.** ATH redukcja wybranych ketonów aromatycznych wobec **77a,b**.

Wobec tego sprawdziłem aktywność katalityczną związków **77a,b** w warunkach zasadowych z użyciem izopropanolu jako donora wodoru (metoda B, Schemat 17). Okazało się, że zmiana warunków redukcji zdecydowanie zwiększa enancjoselektywność procesu i wyraźnie podwyższa jego wydajność. Najlepsze wyniki uzyskałem dla katalizatora **77b**, osiągając indukcję asymetryczną dochodzącą do 83-84% ee i wzrost wydajności do 32-46%. Co ciekawe, redukcja ketonów w obecności kompleksu **77a**, z użyciem izopropanolu (metoda B) daje alkohole z odwróconą konfiguracją.

W przypadku analizowanych kompleksów **77a,b**, redukcja prowadzona za pomocą kwasu mrówkowego jako źródła wodoru daje w obu przypadkach alkohole o konfiguracji (S). Sugeruje to, że także tutaj kierunek indukcji asymetrycznej zależy głównie od stereochemii podstawników alkilowych w pierścieniu cykloheksanowym. Aktywacja kompleksów **77a,b** podczas redukcji prowadzonej z użyciem 2-propanolu i obserwowana zmiana w konfiguracji powstających produktów w przypadku pochodnej **77a** wynika prawdopodobnie ze zmiany konformacyjnej jednostki cykloheksanu. Najwyraźniej, w tych warunkach tworzą się mniej zatłoczone przestrzennie konformery, zdolne do tworzenia sześcioczłonowego stanu przejściowego i to głównie orientacja podstawnika izopropylowego określa kierunek indukcji asymetrycznej.

**Tabela 11.** Wyniki redukcji ketonów aromatycznych wobec kompleksów **77a,b**.

Kat.	X	Y	Czas (h)	Wyd. (%)	ee (%) <sup>c,d</sup>
<b>77a</b> <sup>a</sup>	H	H	96	13	32 ( <i>S</i> )
<b>77a</b> <sup>b</sup>	H	H	48	32	46 ( <i>R</i> )
<b>77b</b> <sup>a</sup>	H	H	96	13	17 ( <i>S</i> )
<b>77b</b> <sup>b</sup>	H	H	48	46	83 ( <i>S</i> )
<b>77a</b> <sup>a</sup>	H	CH <sub>3</sub>	96	5	26 ( <i>S</i> )
<b>77a</b> <sup>b</sup>	H	CH <sub>3</sub>	48	14	23 ( <i>R</i> )
<b>77b</b> <sup>a</sup>	H	CH <sub>3</sub>	96	5	24 ( <i>S</i> )
<b>77b</b> <sup>b</sup>	H	CH <sub>3</sub>	48	17	84 ( <i>S</i> )
<b>77a</b> <sup>a</sup>	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	H	96	2	12 ( <i>R</i> )
<b>77a</b> <sup>b</sup>	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	H	48	10	50 ( <i>R</i> )
<b>77b</b> <sup>a</sup>	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	H	96	3	10 ( <i>S</i> )
<b>77b</b> <sup>b</sup>	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	H	48	14	63 ( <i>S</i> )
<b>77a</b> <sup>a</sup>	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	H	96	7	7 ( <i>S</i> )
<b>77a</b> <sup>b</sup>	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	H	48	28	72 ( <i>R</i> )
<b>77b</b> <sup>a</sup>	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	H	96	11	9 ( <i>S</i> )
<b>77b</b> <sup>b</sup>	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	H	48	32	81 ( <i>S</i> )
<b>77a</b> <sup>a</sup>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	H	96	5	24 ( <i>S</i> )
<b>77a</b> <sup>b</sup>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	H	48	10	26 ( <i>R</i> )
<b>77b</b> <sup>a</sup>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	H	96	7	21 ( <i>S</i> )
<b>77b</b> <sup>b</sup>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	H	48	12	76 ( <i>S</i> )
<b>77a</b> <sup>a</sup>	<i>m</i> -Br	H	96	28	6 ( <i>S</i> )
<b>77a</b> <sup>b</sup>	<i>m</i> -Br	H	48	62	56 ( <i>R</i> )
<b>77b</b> <sup>a</sup>	<i>m</i> -Br	H	96	31	12 ( <i>S</i> )
<b>77b</b> <sup>b</sup>	<i>m</i> -Br	H	48	75	67 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup> Reakcja prowadzona w temp. 40 °C.; użyto keton (0,55 mmol) w CH<sub>3</sub>CN (1mL) i azeotrop kwasu mrówkowego i trójetyloaminy (5:2, 0,5 mL); stosunek substrat:katalizator = 50; <sup>b</sup> Reakcja prowadzona w temp. 40 °C; użyto keton (0,55 mmol) w 2-propanolu (1mL) i 0,1M r-r KOH w 2-propanolu (0,5 mL); stosunek substrat:katalizator = 50; <sup>c</sup> Określono przy użyciu HPLC na koluknie Chiralcel OD-H; <sup>d</sup> Określono na podstawie znaku skręcalności optycznej wyizolowanego produktu.

## Podsumowanie

W przedstawionej dysertacji przedstawiłem wyniki badań zawartych w cyklu siedmiu powiązanych ze sobą tematycznie publikacji, które stanowią mój wkład w rozwój stereoselektywnej syntezy organicznej.

Do najważniejszych osiągnięć mojej dysertacji zaliczam:

- Opracowanie kilkietapowej syntezy monotosylowanych *trans*-1,2-dwuamin pochodnych 1,2-diaminocykloheksanu w oparciu o szkielet strukturalny naturalnych monoterpenu: (+)-limonenu, (+)-3-karenu i mentolu.

- Wykonanie i optymalizację poszczególnych etapów syntezy rodziny sześciu monotosylowanych *trans*-1,2-dwuamin na bazie szkieletu (+)-limonenu.
- Wykazanie wysokiej aktywności 1,2-dwuamin, pochodnych limonenu, jako induktorów chiralności w procesie asymetrycznego przeniesienia wodoru do wybranych ketonów aromatycznych i cyklicznych imin. Niektóre spośród otrzymanych, w oparciu o monotosylowane dwumiany, kompleksów rutenu prowadziły do produktów enancjoselektywnej redukcji z ilościową wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym powyżej 90%.
- Wykonanie i optymalizacja poszczególnych etapów syntezy monotosylowanej *trans*-1,2-dwuaminy na bazie szkieletu (+)-3-karenu.
- Wykazanie umiarkowanie wysokiej aktywności tej aminy, jako induktora chiralności w procesie asymetrycznego przeniesienia wodoru do wybranych ketonów aromatycznych. Wykazanie zdecydowanej poprawy aktywności katalizatora rutenowego po zmianie źródła wodoru z kwasu mrówkowego na 2-propanol.
- Synteza alkilowanych pochodnych ww. 1,2-dwuaminy i wykazanie ich aktywności w reakcji addycji dietylocynku do benzaldehydu.
- Wykonanie i optymalizacja poszczególnych etapów syntezy grupy czterech monotosylowanych *trans*-1,2-dwuamin posiadających podstawniki alkilowe w pozycji  $\alpha$  względem grup aminowych, na bazie szkieletu mentolu.
- Wykazanie umiarkowanie wysokiej aktywności ww. czterech amin jako chiralnych ligandów do konstrukcji katalizatorów rutenowych, wykorzystanych w reakcji asymetrycznego przeniesienia wodoru do wybranych imin i ketonów aromatycznych. Wykazanie kluczowej roli podstawników alkilowych w pierścieniu cykloheksanowym na kierunek indukcji asymetrycznej, w trakcie enancjoselektywnej redukcji iminy i ketonów.
- Wykonanie i optymalizację poszczególnych etapów syntezy dwóch monotosylowanych *trans*-1,2-dwuamin na bazie szkieletu mentolu, posiadających podstawnik izopropylowy przy atomie węgla związanym z grupą aminową.
- Wykazanie umiarkowanie dobrej aktywności ww. dwóch amin jako chiralnych ligandów do budowy kompleksów rutenu, wykorzystanych w reakcji asymetrycznego przeniesienia wodoru do wybranych imin i ketonów aromatycznych. Wykazanie zdecydowanej poprawy aktywności katalizatora rutenowego po zmianie źródła wodoru z kwasu mrówkowego na 2-propanol. Wykazanie kluczowej roli podstawników alkilowych na kierunek indukcji asymetrycznej w trakcie enancjoselektywnej redukcji iminy i ketonów.
- Wykazanie potencjału naturalnych monoterpenu, na przykładzie (+)-limonenu, (+)-3-karenu i mentolu, do syntezy układów optycznie czystych monotosylowanych *trans*-1,2-dwuamin.
- Opracowanie i wykonanie enancjoselektywnych syntez substancji czynnych o działaniu przeciwdepresyjnym (aptazepina i mianseryna) oraz przeciwalergicznym (epinastyna) w oparciu o proces asymetrycznego przeniesienia wodoru, katalizowany chiralnymi

kompleksami rutenu. Wykorzystane podczas redukcji imin kompleksy rutenowe, modyfikowane otrzymanymi przez mnie monotosylowanymi *trans*-1,2-dwuaminami, charakteryzowały się wysokim stopniem indukcji asymetrycznej, porównywalnym w wybranych przypadkach do katalizatorów rutenowych na bazie najlepszych znanych dwuamin.

- Wykazanie, że w oparciu o zaproponowany przez mnie szlak syntetyczny, można w sposób enancjoselektywny otrzymać szereg pochodnych aptazepiny, mianseryny i epinastyny, podstawionych w pierścieniach aromatycznych.

## Literatura

1. Michalson, E.T.; Szmuszkowicz, J. *Prog. Drug. Res.* **1989**, 33, 135-149.
2. Kotti, S. R. S. S.; Timmons, C.; Li, G. *Chem. Biol. Drug Des.* **2006**, 67, 101-114.
3. Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2580-2627.
4. Zlotin, S. G.; Kochetkov, S. V. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, 84 (11), 1077-1099.
5. Kwit, M.; Gawroński, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1303-1308.
6. Gawroński, J.; Brzostowska, M.; Kwit, M.; Plutecka, A.; Rychlewska, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10147-10150.
7. Kwit, M.; Plutecka, A.; Rychlewska, A.; Gawroński, J.; Khlebnikov, A.F.; Kozhushkov, S.I.; Rauch, K.; de Meijere, A. *Che. Eur. J.* **2007**, 13, 8688-8695.
8. Bennani, Y. L.; Hanessian, S. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3161-3196.
9. Jacobsen, E.N.; Zhang, W.; Muci, A.R.; Ecker, J.R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7063-7064.
10. Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 265-266.
11. Kowalczyk, R.; Kwiatkowski, P.; Skarżewski, J.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 753.
12. Kowalczyk, R.; Sidorowicz, L.; Skarżewski, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2310-2315.
13. Connon, S.J. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5418
14. Rasappan, R.; Reise, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1305-1308.
15. Flores-Ferrandiz, J.; Chinchilla, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 1091-1094.
16. Martins, J.E.D.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 1250-1255.
17. Cortez, N. A.; Aguirre, G.; Parra-Hake, G.; Somanathan, R.; Arita, A. J.; Cooksy, A. L.; de Parodi, C. A.; Huelgas, G. *Synth. Commun.* **2011**, 41, 73-84.
18. Murata, K.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2186-2187.
19. Hashiguchi, S.; Fuji, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7562-7563.
20. Ikariya, T.; Murata, K.; Noyori, R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 393-406.
21. Wong, D.; Astruc, D. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 6621-6686.
22. Štefane, B.; Požgan, F. *Top Curr Chem (Z)* **2016**, 374:18, 1-67.
23. Wills, M. *Top Curr Chem (Z)* **2016**, 374:14, 1-36.
24. Jeong, J. U.; Tao, B.; Sagasser, I.; Henniges, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6844-6845.
25. Sureshkumar, D.; Gunasundari, T.; Ganesh, V.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2106-2117.
26. Martins, J. E. D.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 1250.
27. Martins, J.E.; Clarkson, G.J.; Wills, M. *Org. Lett.* **2009**, 11, 847-850.
28. Vaclavik, J.; Kuzma, M.; Prech, J.; Kacer, P. *Organometallics* **2011**, 30, 4822-4829.

## 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych

a) podsumowanie dorobku naukowego

Liczba publikacji: **33**

Liczba publikacji po uzyskaniu stopnia doktora: **26**

Sumaryczny Impact Factor zgodnie z rokiem opublikowania: **77,701**

Liczba cytowań (baza Web of Science): **191** (157 bez autocytowań), z dnia 22.10.2018r.

Indeks Hirscha (baza Web of Science ): **6**, z dnia 22.10.2018r.

W ramach dotychczas prowadzonych badań zajmowałem się zróżnicowaną tematyką z zakresu syntezy organicznej. W trakcie realizacji pracy magisterskiej wykonałem syntezę i zbadałem polimorfizm fazowy prętopodobnych związków ciekłokrystalicznych z rodziny tiobenzoesanów (**M1**) pod kierunkiem dr Mirosławy Ossowskiej-Chruściel. Pracę doktorską poświęciłem enancjoselektywnej syntezie pochodnych tetrahydro- $\beta$ -karboliny oraz tetrahydroizochinoliny (**M2-M6**, **C1**) (prof. Zbigniew Czarnocki). W późniejszym okresie mojej kariery naukowej skupiłem się głównie na trzech obszarach badawczych, związanych z realizowanymi w naszym zespole projektami naukowymi. Pierwsza tematyka badawcza dotyczyła syntezy i wykorzystania chiralnych ligandów 1,2-diaminowych w syntezie asymetrycznej, co opisałem w przedstawionej dysertacji (**H1-H7**). Drugi kierunek badań któremu poświęciłem dużo uwagi, to badanie zjawiska atropoizomerii w pochodnych oligoarylopirydyny (**P2**, **P5-P8**, **P10**, **P17-18**, **C2**). Natomiast realizacja trzeciej gałęzi badawczej polegała na stereoselektywnej syntezie cyklolignanów, analogów podofilotoksyny (**P4**, **P13**, **P15**). W roku 2016 odbyłem krótkoterminowy staż podoktorski, podczas którego zajmowałem się syntezą fotoinicjatorów do procesu polimeryzacji (**P11**, **P14**). Ostatnio rozpocząłem współpracę z dr Danielem Szulczykiem w zakresie badań nad związkami heterocyklicznymi o działaniu przeciwbakteryjnym (**P16**). Ponadto brałem udział w kilku mniejszych projektach, które były podstawą kilku publikacji (**P1**, **P3**, **P9**, **P12**).

b) publikacje stanowiące dorobek naukowy (poza cyklem publikacji wymienionych punkcie 4) przed uzyskaniem stopnia doktora, opublikowane w czasopismach z bazy Journal Citation Reports (IF zgodne z rokiem opublikowania)

**M1.** M.D. Ossowska-Chruściel\*, **P. Roszkowski**, A. Rudzki, J. Chruściel,

„The influence of terminal chlorine on the mesomorphic properties of new thiobenzoates containing two and three benzene ring”,

*Liquid Crystals* **2005**, 32, 877-887, IF = 1,432.

**M2.** I. Matuszewska, A. Leniewski, **P. Roszkowski**, Z. Czarnocki\*,

„Synthesis of novel class of fatty acids-derived isoquinolines”,

*Chemistry and Physics of Lipids* **2005**, 135, 131-145, IF = 2,351.

**M3. P. Roszkowski**, K. Wojtasiewicz, A. Leniewski, J. K. Maurin, T. Lis, Z. Czarnocki\*,  
„Enantioselective synthesis of 1-substituted tetrahydro- $\beta$ -carboline derivatives *via* the asymmetric transfer hydrogenation”,

*Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2005**, 232, 143-149, IF = 2,348.

**M4. P. Roszkowski**, J. K. Maurin, Z. Czarnocki\*,

„Enantioselective synthesis of (*R*)-(-)-praziquantel (PZQ)”,

*Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1415-1419, IF = 2,468.

**M5. P. Roszkowski**, J. Szawkała, A. Zawadzka, Z. Czarnocki\*,

„Enantioselective synthesis of  $\beta$ -carboline and isoquinoline derivatives *via* the asymmetric transfer hydrogenation”,

*J. Mex. Chem. Soc.* **2006**, 50, Special Issue 1, 122, IF = brak, IF (2017) = 0.643.

**M6. P. Roszkowski**, Z. Czarnocki\*,

„Selected recent developments in the enantioselective reduction of imines by asymmetric transfer hydrogenation”,

*Mini Review in Organic Chemistry* **2007**, 4, 190-200, IF = 2,000.

- c) publikacje stanowiące dorobek naukowy (poza cyklem publikacji wymienionych punkcie 4) po uzyskaniu stopnia doktora, opublikowane w czasopismach z bazy Journal Citation Reports (IF zgodne z rokiem opublikowania)

**P1.** K. Piwowarczyk, A. Zawadzka, **P. Roszkowski**, J. Szawkała, A. Leniewski, J.K. Maurin, D. Kranz, Z. Czarnocki\*,

„Enantiomers of (*2R*\*,*3R*\*)-1-methyl-5-oxo-2-phenyltetrahydro-1-*H*-pyrrolidine-3-carboxylic acid as novel chiral resolving agents”,

*Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 309-317, IF = 2,796.

**P2. P. Roszkowski**, D. Błachut, J. K. Maurin, M. Woźnica, J. Frelek, F. Pluciński, Z. Czarnocki\*,

„Atropisomerism in 3,4,5-tri-(2-methoxyphenyl)-2,6-lutidine”,

*Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7867-7871, IF = 3,154.

**P3.** D. Zając, G. Spolnik, **P. Roszkowski**, W. Danikiewicz, Z. Czarnocki, M. Pokorski,

„Metabolism of *N*-Acylated-Dopamine”,

*PLoS ONE* **2014**, 9(1), e85259, IF = 3,234.

**P4.** K. Lisiecki, K. K. Krawczyk, **P. Roszkowski**, J. K. Maurin, Z. Czarnocki\*,

„Formal synthesis of (-)-podophyllotoxin through the photocyclization of an axially chiral 3,4-bisbenzylidene succinate amide ester– a flow photochemistry approach ”,

*Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 2, 460-469, IF = 3,564.



**P5.** M. Górecki, **P. Roszkowski\***, D. Błachut, J. K. Maurin, A. Budzianowski, J. Frelek, Z. Czarnocki,

„Atropisomerism in Mono- and Diaryl-substituted 4-amino-2,6-lutidine”

*Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2966-2971, IF = 2,834.

**P6.** J. Szawkało, D. Błachut\*, **P. Roszkowski**, P. Pomarański, J. K. Maurin, A. Budzianowski, Z. Czarnocki,

„New stable atropisomers derived from 2,4,6-collidine and related compounds”

*Tetrahedron* **2016**, 72, 6779-6787, IF = 2,651.

**P7.** P. Pomarański, S. Samanta, **P. Roszkowski**, J. K. Maurin, Z. Czarnocki\*,

„ Enantioselective synthesis of axially chiral 3-bromo-4-alkoxy-2,6-dimethyl-5-(naphthalen-1-yl)-pyridines *via* an asymmetric Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction”

*Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 4713-4717, IF = 2,193.

**P8.** D. Błachut\*, J. Szawkało, P. Pomarański, **P. Roszkowski**, J.K. Maurin, Z.Czarnocki,

„Efficient Synthesis of Differently Substituted Triarylpyridines with the Suzuki-Miyaura Cross-coupling Reaction”

*Arkivoc* **2017**, part ii, 369-389, IF = 1,048.

**P9.** M. Dobrowolski\*, **P. Roszkowski**, M. Struga, D. Szulczyk,

„The unexpected product of Diels-Alder reaction between “indanocyclon” and maleimide”

*J. Mol. Structure* **2017**, 1130, 573-578, IF = 2,011.

**P10.** P. Pomarański, **P. Roszkowski**, J.K. Maurin, A. Budzianowski, Z. Czarnocki\*,

„Convenient synthesis of selected meta- and ortho- substituted pentaarylpyridines *via* the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction”

*Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 462-465, IF = 2,125.

**P11.** **P. Roszkowski**, M. Sahin, S. Ayalur-Karunakaran, C. Gammer, S. Schlogl, W. Kern, K. Krawczyk\*,

„ Synthesis and evaluation of new radical photoinitiators bearing trialkoxysilyl groups for surface immobilization”

*Polymer* **2017**, 129, 207-220, IF = 3,483.

**P12.** S. Ahmad, L. Shukla, J. Szawkało, P. Roszkowski, J. K. Maurin, Z. Czarnocki\*,

„Synthesis of novel chiral guanidine catalyst and its application in the asymmetric Pictet-Spengler reaction”

*Cat. Commun.* **2017**, 89, 44-47, IF = 3,463.

**P13.** K. Lisiecki, K. K. Krawczyk, **P. Roszkowski\***, J. K. Maurin, A. Budzianowski, Z. Czarnocki,

„ Unusual visible-light photolytic cleavage of tertiary amides during the synthesis of cyclolignans related to podophyllotoxin”

*Tetrahedron* **2017**, 73, 6316-6328, IF = 2,377.

**P14.** M. Sahin, K. Krawczyk, **P. Roszkowski**, J. Wang, B. Kaynak, W. Kern, S. Schlögl\*, H. Grützmacher,

„Photoactive silica nanoparticles: Influence of surface functionalization on migration and kinetics of radical-induced photopolymerization reactions”,

*Eur. Polymer Journal* **2018**, 98, 430-438, IF = 3,741.

**P15.** K. Lisiecki, **P. Roszkowski\***, K. Krawczyk, J. K. Maurin, Z. Czarnocki,

„Unexpected regioselectivity in the photocyclization of a chiral 2,3-bisbenzylidenesuccinate, leading to a podophyllotoxin related cyclolignan”,

*Journal of Photochemistry & Photobiology A: Chemistry* **2018**, 364, 297-302, IF = 2,891.

**P16.** D. Szulczyk, M.A. Dobrowolski, **P. Roszkowski**, A. Bielenica, J. Stefańska, M. Koliński, S. Kmieciak, M. Józwiak, M. Wrzosek, W. Olejarz, M. Struga,

„Design and synthesis of novel 1H-tetrazol-5-amine based potent antimicrobial agents:DNA topoisomerase IV and gyrase affinity evaluation supported by molecular docking studies”,

*Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 156, 631-640, IF = 4,816.

**P17.** P. Pomarański, P. Roszkowski, J.K. Maurin, Z. Czarnocki,

„Some mechanistic aspects regarding the Suzuki–Miyaura reaction between selected *ortho*-substituted phenylboronic acids and 3,4,5-tribromo-2,6-dimethylpyridine”

*Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 2384-2393, IF = 2,330.

**P18.** Pomarański, P. Roszkowski\*, J.K. Maurin, Z. Czarnocki,

„Regio- and atropselective synthesis of selected *ortho*-phenyl substituted arylpyridine derivatives”

*J. Mol. Structure* **2019**, 1177, 564-570, IF = 2,011.

d) Publikacje stanowiące dorobek naukowy (poza cyklem publikacji wymienionych w punkcie 4) po uzyskaniu stopnia doktora, opublikowane w czasopiśmie spoza bazy Journal Citation Reports

**C1.** **P. Roszkowski**, S. Czarnocki, J.K. Maurin, A. Siwicka, A. Zawadzka, J. Szawkało, A. Leniewski, Z. Czarnocki\*,

„Variety of natural products derived from tryptophan and stereoselective synthesis of tetrahydro- $\beta$ -carboline derivatives of pharmacological importance”,

*International Congress Series* **2007**, 1304, 46-59.

**C2.** D. Błachut, **P. Roszkowski**, J. Szawkało, S. Samanta, Z. Czarnocki\*,

„ Convenient Synthesis of 4-alkoxy-3,5-diaryl-2,6-dimethylpyridines via Suzuki- Miyaura Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction”,

*Appl Sci Adv Mater Int* **2015**, 1 (6), 151-159.

Ronkowiak Piotr