

## Załącznik 2 – Autoreferat do wniosku habilitacyjnego

dr Piotr Kwiatkowski

Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego  
Pracownia Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej  
ul. Pasteura 1  
02-093 Warszawa

# „Asymetryczna kataliza organiczna w warunkach wysokociśnieniowych - nowe możliwości i zastosowania”



Uniwersytet Warszawski  
Wydział Chemii

Warszawa, kwiecień 2019

**1. Imię i nazwisko: Piotr Kwiatkowski**

**2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe:**

**doktor nauk chemicznych**, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, Warszawa, 4 listopada 2005 r., dyplom z wyróżnieniem.

tytuł rozprawy doktorskiej: „*Enancjoselektywne metody syntezy pochodnych 3,6-dihydropiranu z użyciem chiralnych kompleksów salenowych*”, promotor: prof. dr hab. Janusz Jurczak

**magister chemii**, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, 2 października 2001 r., dyplom z wyróżnieniem.

tytuł pracy magisterskiej „*Badanie enancjoselektywności katalitycznych [4+2]cykloaddycji 1,3-dienów do glioksalanów alkilowych*”, kierownik pracy: prof. dr hab. Janusz Jurczak

**3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.**

III 2009 - obecnie	<b>adiunkt</b> , Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego Pracownia Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej
II 2009 – XII 2012	<b>asystent</b> , 1/2 etatu, Instytut Chemii Organicznej PAN w Warszawie
XII 2007 – XII 2008	<b>staż podoktorski</b> w ramach stypendium Kolumb Fundacji na rzecz Nauki Polskiej Princeton University, Department of Chemistry, USA (prof. David W. C. MacMillan)
XI 2005 – XII 2007	<b>asystent</b> , Instytut Chemii Organicznej PAN w Warszawie
Edukacja	
XI 2001 – X 2005	<b>doktorant</b> , Instytut Chemii Organicznej PAN w Warszawie
1997 – 2001	Międzywydziałowe Indywidualne Studia Matematyczno-Przyrodnicze na Uniwersytecie Warszawskim

**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:**

**„Asymetryczna kataliza organiczna w warunkach wysokociśnieniowych  
- nowe możliwości i zastosowania”**

**b) Lista prac stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego:**

**H1.** P. Kwiatkowski,\* K. Dudziński, D. Łyżwa, „*Effect of High Pressure on Organocatalytic Asymmetric Michael Reaction: Highly Enantioselective Synthesis of  $\gamma$ -Nitroketones with a Quaternary Stereogenic Centers*”  
*Org. Lett.* **2011**, *13*, 3624-3627.

Wyróżniona w *Synfacts* **2011**, 1017 oraz *Organic Chemistry Portal* <http://www.organic-chemistry.org/Highlights/2012/20August.shtm>)

IF<sub>2011</sub> = 5,862 (IF<sub>2017</sub> = 6,492), 37 cytowań

**H2.** D. Łyżwa, K. Dudziński, P. Kwiatkowski,\* „*High-Pressure Accelerated Asymmetric Organocatalytic FriedelCrafts Alkylation of Indoles with Enones: Application to Quaternary Stereogenic Centers Construction*”  
*Org. Lett.* **2012**, *14*, 1540–1543.

Wyróżniona w *Synfacts* **2012**, 566.

IF<sub>2012</sub> = 6,142 (IF<sub>2017</sub> = 6,492), 27 cytowań

**H3.** P. Kwiatkowski,\* A. Cholewiak, A. Kasztelan, „*Efficient and Highly Enantioselective Construction of Trifluoromethylated Quaternary Stereogenic Centers via High-Pressure Mediated Organocatalytic Conjugate Addition of Nitromethane to  $\beta,\beta$ -Disubstituted Enones*”  
*Org. Lett.* **2014**, *16*, 5930–5933.

IF<sub>2014</sub> = 6,364 (IF<sub>2017</sub> = 6,492), 29 cytowań

**H4.** A. Kasztelan, M. Biedrzycki, P. Kwiatkowski,\* „*High-Pressure Mediated Asymmetric Organocatalytic Hydroxyalkylation of Indoles with Trifluoromethyl Ketones*”  
*Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2962–2969.

IF<sub>2016</sub> = 5,646 (IF<sub>2017</sub> = 5,123), 6 cytowań

**H5.** M. Biedrzycki, A. Kasztelan, P. Kwiatkowski,\* „*High-Pressure Accelerated Enantioselective Addition of Indoles to Trifluoromethyl Ketones with Low-Loading of Chiral BINOL-Derived Phosphoric Acid*”  
*ChemCatChem* **2017**, *9*, 2453–2456.

IF<sub>2017</sub> = 4,674, 7 cytowań

**H6.** A. Cholewiak, K. Adamczyk, M. Kopyt, A. Kasztelan, P. Kwiatkowski,\* “*High pressure-assisted low-loading asymmetric organocatalytic conjugate addition of nitroalkanes to chalcones*”  
*Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4365–4371.

IF<sub>2017</sub> = 3,423, 1 cytowanie

**H7.** Rozdział w książce: P. Kwiatkowski,\* K. Dudziński, D. Łyżwa, “*Non-Classical Activation of Organocatalytic Reactions*” in “*Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications*” P. Dalko, Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, Vol. 2, Chapter 21, 581-615.

4 cytowania tego rozdziału

Liczbę cytowań prac (bez autocytowań) podano na podstawie Web of Science z dnia 18 kwietnia 2019 r.

## Podsumowanie osiągnięcia naukowego

Sumaryczny IF publikacji **H1-H6** zgodnie z rokiem opublikowania wynosi **32,111** (sumaryczny IF<sub>2017</sub> = 32,696).

Łączna liczba cytowań prac **H1-H7** według bazy Web of Science z wyłączeniem autocytowań wynosi **111**

We wszystkich wymienionych powyżej pracach (**H1-H7**) jestem jedynym autorem korespondencyjnym. Pozostali współautorzy, w trakcie realizacji badań opisanych w tych publikacjach, byli studentami Uniwersytetu Warszawskiego.

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

## I. Wstęp

### I.a. Asymetryczna kataliza organiczna

Synteza chiralnych związków organicznych w sposób stereokontrolowany od wielu już lat jest przedmiotem intensywnych badań z uwagi na potrzebę pozyskiwania licznych substancji w postaci enacjo- jak i diastereomerycznie czystej. W szczególności dotyczy to tych stereoizomerów związków, które nie występują naturalnie, a są konieczne między innymi do produkcji leków,<sup>1</sup> bądź znalazły zastosowanie w agrochemii, chemii materiałowej, katalizie oraz innych dziedzinach, a także są potrzebne w mniejszych ilościach do różnego rodzaju badań naukowych. Rosnące zapotrzebowanie na związki enancjomerycznie czyste, stymuluje rozwój nowych metod ich syntezy lub wpływa na doskonalenie znanych ścieżek, ze szczególnym uwzględnieniem takich aspektów jak ekonomia atomowa czy ekologia.

Wśród różnych strategii stosowanych w syntezie związków homochiralnych, szczególne znaczenie zyskała kataliza asymetryczna, której intensywny rozwój w ostatnich dwóch dekadach XX wieku, obejmował głównie reakcje z użyciem chiralnych kompleksów metali oraz enzymów.<sup>2</sup> Sporadycznie na przestrzeni wielu lat ubiegłego wieku, pojawiały się także doniesienia, pokazujące w roli katalizatorów, łatwo dostępne chiralne związki organiczne, jak np. aminokwasy lub alkaloidy kory chinowej.<sup>3</sup> Jednak dopiero w ostatnich latach XX wieku ukazały się prace,<sup>4</sup> które zwróciły szczególną uwagę na możliwość

<sup>1</sup> a) V. Farina, J. T. Reeves, C. H. Senanayake, J. J. Song, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 2734; b) H. Caner, E. Groner, L. Levy, *Drug Discovery Today* **2004**, *9*, 105; c) *Asymmetric Synthesis of Drugs and Natural Products*, A. Nag, Ed., CRC Press, **2018**.

<sup>2</sup> *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.; Springer, Berlin, **1999**, Vols. I-III.

<sup>3</sup> Wybrane przykłady: a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1615; b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496; c) H. Wynberg, R. Heider, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *16*, 4057; d) R. Helder, R. Arends, W. Bolt, H. Hiemstra, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 2181; e) S. Juliá, J. Masana, J. C. Vega, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 929; f) S. Juliá, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annuziata, H. Molinari, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1317; g) H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 166; h) U. H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446; i) M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353.

<sup>4</sup> Wybrane ważne przykłady reakcji organokatalitycznych z końca XX wieku: a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243; b) W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874; c) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395; d) Y. Chen, S.-K. Tian, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9542; e) Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N.

skutecznej enancjoselektywnej katalizy przy użyciu niskocząsteczkowych chiralnych związków organicznych, jak np. *L*-proliny czy innych pochodnych aminokwasów, a tym samym zapoczątkowały bardzo intensywny rozwój kierunku określanego mianem organokatalizy, a zdefiniowanego w roku 2000 przez Dawida MacMillana.<sup>4a</sup> W roku 2004 ukazało się już ponad 100 prac dotyczących asymetrycznej katalizy organicznej, a w samym roku 2007 było ich już ponad 500.<sup>5</sup>

Ten dynamiczny rozwój katalizy chiralnymi niskocząsteczkowymi związkami organicznymi w ciągu ostatnich 15 lat spowodował, iż obecnie obok katalizy z udziałem chiralnych kompleksów metali oraz biokatalizy, stanowi ona trzeci główny nurt w katalizie asymetrycznej.<sup>6</sup> Tak duże zainteresowanie organokatalizą wynika z wielu zalet tego podejścia wśród których można wymienić względnie łatwą dostępność dużej grupy potencjalnych katalizatorów,<sup>7</sup> ich trwałość oraz niską toksyczność. Szczególnie ważne są procesy, w których użycie reakcji organokatalitycznych, pozwala zastąpić w syntezie etapy bazujące na toksycznych reagentach oraz katalizatorach, zwłaszcza tych zawierających metale ciężkie, które mogą zanieczyszczać finalny produkt. Ponadto, wiele reakcji organokatalitycznych prowadzi się w mało wymagających warunkach, np. w temperaturze pokojowej, bez konieczności stosowania suchych rozpuszczalników oraz atmosfery gazu obojętnego, co czyni je wyjątkowo atrakcyjnymi. Jednak mimo wielu niekwestionowanych zalet tego podejścia, wciąż występują istotne ograniczenia związane z aktywnością organokatalizatorów w określonych typach reakcji, a niekiedy również z dużym wpływem budowy substratów, szczególnie zatłoczonych sterycznie, na przebieg procesu. Duża grupa reakcji nadal wymaga wysokiej zawartości katalizatorów ( $\geq 20\%$  mol) oraz długich czasów reakcji ( $\geq 3$  dni) w warunkach klasycznych, co w dużej mierze wyklucza lub ogranicza ich użycie w zastosowaniach aplikacyjnych. Do pewnych typów reakcji wykorzystywane są także bardziej zaawansowane organokatalizatory, jak np. kwasy fosforowe pochodne BINOLu<sup>8</sup> lub triazolowe prekursorzy chiralnych *N*-heterocyklicznych karbenów,<sup>9</sup> których względnie wysokie koszty syntezy istotnie ograniczają ich użycie w praktycznych zastosowaniach, nawet przy zawartości na poziomie 5% mol.

W celu poprawy efektywności mało wydajnych enancjoselektywnych reakcji można wyróżnić dwa główne kierunki działania: 1) poszukiwanie aktywniejszych katalizatorów z zachowaniem wysokiej enancjoselektywności, lub 2) optymalizacja warunków reakcji, mająca na celu obniżyć zawartość znanego już układu katalitycznego. Często wprowadzenie nowego aktywniejszego organokatalizatora jest trudnym zadaniem, natomiast klasyczna optymalizacja polegająca na zmianie rozpuszczalnika, stężenia, podwyższeniu temperatury czy stosowaniu różnych dodatków, również nie zawsze przynosi oczekiwane efekty. W takich sytuacjach warto rozważyć nieklasyczne metody aktywacji jako element wspomagający, do których zaliczyć można między innymi wysokie ciśnienie, mikrofały, ultradźwięki, a także aktywację mechanochemiczną.<sup>10</sup> W swojej pracy, zwróciłem szczególną uwagę na wysokociśnieniową metodę wspomagania reakcji organokatalitycznych, co zostanie uzasadnione w dalszej części autoreferatu, jak również potwierdzone wynikami badań własnych.

---

Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219; f) E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 157.

<sup>5</sup> D. W. C. MacMillan, *Nature*, **2008**, *455*, 304.

<sup>6</sup> *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications*, P. Dalko, Ed., Wiley-VCH, Weinheim. **2013**, Vols. I-III.

<sup>7</sup> np.  $\alpha$ -aminokwasy, alkaloidy kory chinowej, 1,2-diaminocykloheksan oraz ich proste pochodne.

<sup>8</sup> D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047.

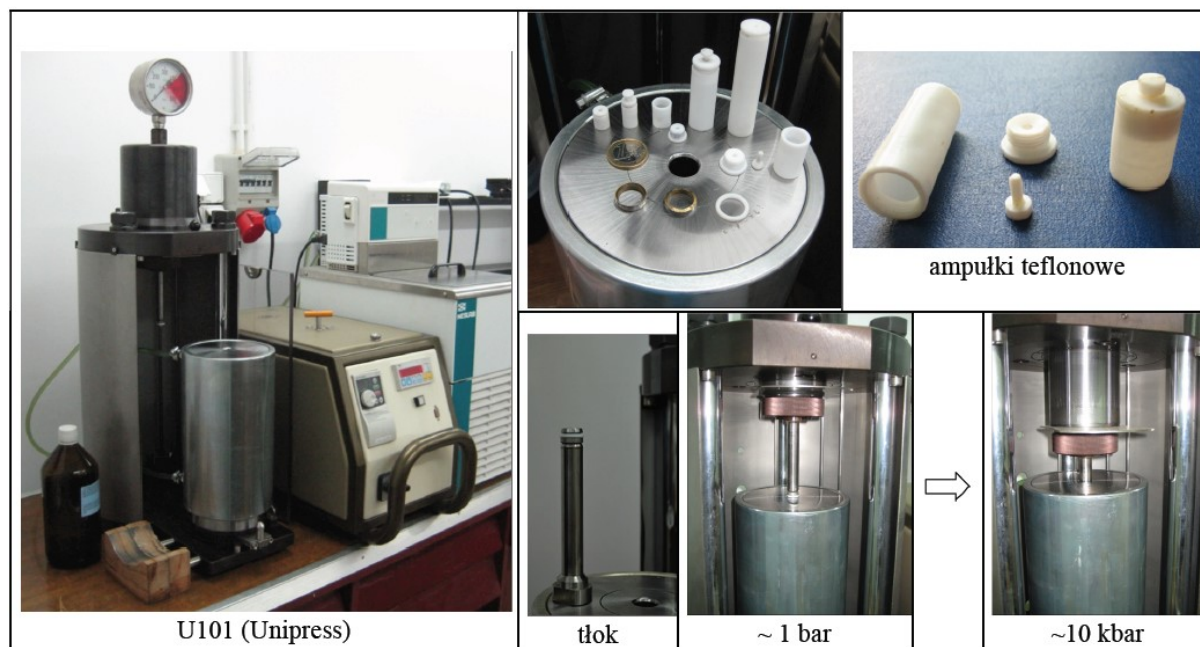
<sup>9</sup> D. M. Flanagan, F. Romanov-Michailidis, N. A. White, T. Rovis, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307.

<sup>10</sup> *Chemistry Under Extreme and Non-Classical Conditions*, R. van Eldik, C. D. Hubbard, Eds., John Wiley: New York, **1997**.

### I.b. Technika wysokociśnieniowa w syntezie organicznej

Wpływ ciśnienia na różne typy klasycznych reakcji organicznych w roztworach, znany jest już od wielu lat.<sup>11</sup> Duże znaczenie dla rozwoju syntezy organicznej w warunkach wysokociśnieniowych miały badania prowadzone w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku, a zwłaszcza prace Williama G. Daubena.<sup>12</sup> Pokazały one bardzo istotny wpływ ciśnienia na reakcje cykloaddycji, a w szczególności nowe możliwości w zakresie wysokociśnieniowej reakcji Dielsa-Aldera. W Polsce pod koniec lat siedemdziesiątych, w tematykę organicznej syntezy wysokociśnieniowej, aktywnie włączył się prof. Janusz Jurczak,<sup>13</sup> którego pierwsze prace dotyczyły reakcji hetero-Dielsa-Aldera.

Na przestrzeni lat, w celu efektywnego przyspieszania wybranych typów reakcji, stosowano zazwyczaj ciśnienie w zakresie 8-15 kbar, a niekiedy nawet 20 kbar lub więcej. W badaniach laboratoryjnych, najczęściej wykorzystuje się prasy wysokociśnieniowe działające na zasadzie tłok-cylinder, o objętości roboczej w zakresie 10-50 ml. Tego typu reaktor (objętość robocza ok. 40 ml, ciśnienie maksymalne 13 kbar), został również zastosowany w wykonanych przeze mnie badaniach (Rysunek 1).



Rysunek 1. Reaktor wysokociśnieniowy na Wydziale Chemii UW użyty w badaniach

W jednym eksperymencie ciśnieniowym można przeprowadzić nawet kilkanaście reakcji równolegle, ponieważ znajdują się one w niezależnych naczyniach teflonowych, zanurzonych w cieczy transmisyjnej (np. eterze naftowym). Zazwyczaj badane są mieszaniny homogeniczne z uwagi na brak możliwości mieszania. Użycie komór umożliwiających uzyskanie wyższych ciśnień (>20 kbar), wiąże się ze znacznym zmniejszeniem ich objętości, a

<sup>11</sup> a) *High Pressure Chemical Synthesis*, J. Jurczak, B. Baranowski, Eds., Elsevier, Amsterdam, **1989**; b) *Organic Synthesis at High Pressure*, K. Matsumoto, R. M. Acheson, Eds., Wiley: New York, **1991**; c) *High Pressure Chemistry: Synthetic Mechanistic and Supercritical Applications*, R. Van Eldik, F. G. Klaerner, Eds., Wiley-VCH: Weinheim, **2002**.

<sup>12</sup> a) W. G. Dauben, A. P. Kozikowski *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3664; b) W. G. Dauben, H. O. Krabbenhoft *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1992; c) W. G. Dauben, H. O. Krabbenhoft *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 282.

<sup>13</sup> Pierwsze prace prof. Janusza Jurczaka dotyczące syntezy wysokociśnieniowej a) J. Jurczak, B. Baranowski *Polish J. Chem.* **1978**, *52*, 1857; b) J. Jurczak, M. Chmielewski, S. Filipek *Synthesis* **1979**, 41; c) J. Jurczak, M. Tkacz *Synthesis* **1979**, 42; d) J. Jurczak, M. Tkacz *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3347.

tym samym ogranicza skalę syntezy. Natomiast procesy, które są skutecznie przyspieszane poniżej 8 kbar, pozwalają już na istotne zwiększenie objętości. Przykładem mogą być komory stosowane do konserwacji żywności (paskalizatory) o objętości ok. 100 litrów, w których można uzyskać ciśnienie około 6 kbar.<sup>14</sup>

Badania w zakresie wysokich ciśnień były możliwe dzięki opracowanym przez Percy W. Bridgmana<sup>15</sup> komórkom wysokociśnieniowym. Pierwsze z nich skonstruował już około 1910 roku, a za swoje dokonania w tym obszarze oraz badania z zakresu fizyki w warunkach wysokociśnieniowych, Bridgman w 1946 roku otrzymał Nagrodę Nobla.

Należy jednak pamiętać, że nie we wszystkich reakcjach technika ta może znaleźć zastosowanie. Efekt ciśnienia związany jest ściśle z objętością aktywacji reakcji ( $\Delta V^\ddagger$ ),<sup>16</sup> definiowaną jako różnica pomiędzy cząstkowymi molowymi objętościami zajmowanymi przez stan przejściowy oraz przez reagenty. Zastosowanie zwiększonego ciśnienia przyspiesza reakcje, których objętość aktywacji jest mniejsza od zera. Ponadto, jeśli objętość reakcji także jest mniejsza od zera, to wzrost ciśnienia przesuną równowagę reakcji w kierunku produktów. Dla wielu typów reakcji, objętości aktywacji zostały wyznaczone doświadczalnie,<sup>16</sup> natomiast warto pamiętać, iż ujemny wkład w ich wartość wnoszą takie procesy elementarne, jak np. tworzenie wiązań, podstawienie, jonizacja, zawady przestrzenne jak również mogą to być cyklizacje.<sup>17</sup>

Wysokie ciśnienie, które może znacząco wpływać zarówno na szybkość jak i równowagę reakcji chemicznych, jest wykorzystywane w chemii organicznej przede wszystkim dla przeprowadzenia syntez związków, które często nie mogą być otrzymane przy użyciu innych, ogólnie dostępnych metod lub są mało wydajne przy zastosowaniu klasycznych podejść. Dzięki temu zakres wielu ważnych reakcji chemicznych może być poszerzony, poprzez zastosowanie wysokociśnieniowej metody aktywacji.

### ***I.c. Technika wysokociśnieniowa w asymetrycznej organokatalizie***

Mimo że technika wysokociśnieniowa już od wielu lat jest stosowana jako skuteczna metoda wspomagająca wybrane reakcje organiczne, wciąż słabo zbadany jest wpływ wysokiego ciśnienia na procesy katalityczne,<sup>18</sup> a w szczególności na reakcje enancjoselektywne, zarówno w wariacie organokatalitycznym, którego dotyczyły moje badania opisane w tym wniosku, jak i z udziałem chiralnych kompleksów metali.

Kiedy w roku 2011 opublikowałem pierwszą pracę (H1)<sup>19</sup> z tej tematyki, w literaturze dostępnych było 12 publikacji, w których stosowano chiralne katalizatory organiczne w połączeniu z wysokim ciśnieniem w zakresie 2-15 kbar. Dotyczyły one reakcji: Michaela (2 publikacje; lata 80-te),<sup>20</sup> Mority-Baylisa–Hillmana (3 publikacje, lata 90-te),<sup>21</sup> nitroaldolowej

<sup>14</sup> Avure Technologies: <https://www.avure-hpp-foods.com/> - high pressure food processing systems.

<sup>15</sup> P. W. Bridgman, *Proc. Am. Acad. Arts Sci.* **1914**, *49*, 627.

<sup>16</sup> a) T. Asano, W. J. Le Noble *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 407; b) R. van Eldik, T. Asano, W. J. Le Noble *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 549; c) A. Drljaca, C. D. Hubbard, R. van Eldik, T. Asano, M. V. Basilevsky, W. J. Le Noble *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2167.

<sup>17</sup> B. Chen, R. Hoffmann, A. Cammi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11126.

<sup>18</sup> a) O. Reiser, *Topics Catal.* **1998**, *5*, 105; b) wyjątek stanowią proste warianty katalizy kwasowej bądź zasadowej.

<sup>19</sup> Pierwsze wstępne eksperymenty przeprowadziłem w roku 2009. Wtedy w literaturze na temat asymetrycznej organokatalizy pod wysokim ciśnieniem było 10 prac, które ukazały się w latach 1981-2006.

<sup>20</sup> a) K. Matsumoto, T. Uchida, *Chem. Lett.* **1981**, 1673; b) A. Sera, K. Takagi, H. Katayama, H. Yamada, K. Matsuoto, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1157.

<sup>21</sup> a) A. Gilbert, T. W. Heritage, N. S. Isaacs, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 969; b) T. Oishi, H. Oguri, M. Hirama, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1241; c) I. E. Marko, P. R. Giles, N. J. Hindley, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1015.

(2002)<sup>22</sup> i aldolowej (3 publikacje, 2003-2006),<sup>23</sup> Mannicha (1 publikacja, 2003)<sup>24</sup> oraz Dielsa-Aldera (2 publikacje, 2010-2011).<sup>25</sup> Co ciekawe, aż dziesięć z nich powstało w Japonii, głównie w grupach Kiyoshi Matsumoto (3 publikacje), Hiyoshizo Kotsuki (4 publikacje) i Yujiro Hayashi'ego (2 publikacje).

Wyniki tych prac zostały opisane przeze mnie w rozdziale **H7**,<sup>26</sup> poświęconym nieklasycznym metodom aktywacji stosowanym w asymetrycznej organokatalizie, z uwzględnieniem reakcji prowadzonych w warunkach wysokociśnieniowych, mikrofalowych, ultradźwiękowych (sonochemia) oraz młynkach kulowych (mechanochemia). Ta praca przeglądowa przedstawia stan wiedzy we wspomnianym obszarze do roku 2012 włącznie, i uwzględnia również prace własne **H1** i **H2**.

Najstarsza z prac, pokazująca wpływ ciśnienia na enancjoselektywną reakcję katalizowaną przez chiralny związek organiczny, została opublikowana już w 1981 roku przez Matsumoto i Uchidę,<sup>20a</sup> kiedy to asymetryczna kataliza była jeszcze słabo rozwinięta. Dotyczyła ona addycji nitrometanu do chalkonu (benzylidenoacetofenonu), katalizowanej alkaloidami kory chinowej. Najlepsze rezultaty uzyskano w przypadku reakcji z użyciem 10% mol chinidyny w toluenie, która pod ciśnieniem 9 kbar przebiegała ilościowo w ciągu ok. 20-24 godzin, z względnie dobrym nadmiarem enancjomerycznym jak na tamte czasy, dochodzącym do 60% ee. Dla porównania, reakcja ta właściwie nie przebiegała pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze pokojowej. Kilka lat później, Matsumoto wraz ze współpracownikami opublikował rozszerzone wyniki tych badań, dotyczące także addycji  $\beta$ -ketoestrów oraz tioli do wybranych enonów,<sup>20b</sup> jednak w tych przypadkach reakcje przebiegały pod ciśnieniem atmosferycznym, a podwyższenie ciśnienia negatywnie wpływało na enancjoselektywność. Należy tutaj podkreślić, że reakcje badane przez Matsumoto, od kilkunastu już lat nie stanowią problemu i znane są dla nich efektywne enancjoselektywne katalizatory działające skutecznie pod ciśnieniem atmosferycznym. Jednak te dwie pionierskie prace Matsumoto z lat osiemdziesiątych, pokazały że w katalizowanej chinidyną addycji nitrometanu do chalkonu możliwe jest utrzymanie zbliżonego poziomu enancjoselektywności (58-60% ee) w szerokim zakresie ciśnień (4-9 kbar). Były to jedyne doniesienia<sup>20</sup> dotyczące reakcji Michaela w wariacie asymetrycznym oraz organokatalitycznym pod wysokim ciśnieniem w momencie kiedy rozpoczynałem własne badania w tym obszarze.

Spośród pozostałych prac (opublikowanych przed rokiem 2011), najlepsze rezultaty uzyskano w trójkomponentowej reakcji Mannicha katalizowanej *L*-proliną, pomiędzy acetonem, *p*-anizydyną oraz różnymi aldehydami, głównie aromatycznymi pod ciśnieniem jedynie 2 kbar i w temperaturze  $-20^{\circ}\text{C}$ .<sup>24</sup> Ciśnienie to zostało uzyskane w odpowiedniej komorze, w wyniku zwiększenia objętości poprzez zamrażającą wodę. W większości przypadków obserwowano istotny wpływ tej metody na wydajność otrzymywania *N-p*-metoksyfenylo- $\beta$ -aminoketonów, przy czym nadmiary enancjomeryczne z reguły przekraczały 90%. Spośród wymienionych powyżej publikacji<sup>20-25</sup>, jest to jedyna praca, w której uzyskano tak wysoką enancjoselektywność (ee>90%). Dla typowej reakcji aldolowej (2-8 kbar) nadmiary na poziomie 90% pojawiały się tylko w nielicznych przypadkach, a

<sup>22</sup> Y. Misumi, R. A. Bulman, K. Matsumoto, *Heterocycles* **2002**, 56, 599.

<sup>23</sup> a) Y. Sekiguchi, A. Sasaoka, A. Shimomoto, S. Fujioka, H. Kotsuki, *Synlett* **2003**, 1655; b) Y. Hayashi, W. Tsuboi, M. Shoji, N. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4353; c) H. Ikishima, Y. Sekiguchi, Y. Ichikawa, H. Kotsuki, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 311.

<sup>24</sup> Y. Hayashi, W. Tsuboi, M. Shoji, N. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11208.

<sup>25</sup> a) A. Mimoto, K. Nakano, Y. Ichikawa, H. Kotsuki, *Heterocycles*, **2010**, 80, 799; b) K. Mori, T. Yamauchi, J. Maddaluno, K. Nakano, Y. Ichikawa, H. Kotsuki, *Synlett* **2011**, 2080.

<sup>26</sup> (**H7**) P. Kwiatkowski, K. Dudziński, D. Łyżwa, "Non-Classical Activation of Organocatalytic Reactions" in "Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications" P. Dalco, Ed., Wiley-VCH, Weinheim. **2013**, Vol. 2, Chapter 21, 581-615.



wpływ na wydajność był wyraźnie słabszy.<sup>23</sup> Stereoselektywności dochodzące do 78% ee odnotowano w reakcji hetero-Dielsa-Aldera katalizowanej pod ciśnieniem 10 kbar przez chiralne tiomoczniki, zawierające wolną grupę hydroksylową.<sup>25b</sup> We wspomnianych już reakcjach Michaela nadmiary enancjomeryczne nie przekraczały 60%,<sup>20</sup> natomiast w przypadku reakcji Mority-Baylisa–Hillmana najlepszym rezultatem było 47% ee.<sup>21</sup>

W zdecydowanej większości tych prac, z punktu widzenia obecnych oczekiwań, enancjoselektywność była jednak na średnim bądź niskim poziomie, co zapewne nie zachęcało do stosowania techniki wysokociśnieniowej w połączeniu z asymetryczną katalizą. Należy jednak pamiętać że większość tych prac (9 publikacji) powstała przed rokiem 2004, kiedy to organokataliza dopiero wkraczała w fazę intensywnego rozwoju i nie było jeszcze znanych wielu efektywnych chiralnych katalizatorów organicznych oraz nowych typów reakcji, które mogły być przy ich udziale prowadzone.

Po roku 2012, do którego stan wiedzy dotyczący tzw. wysokociśnieniowej organokatalizy został przedstawiony w rozdziale **H7**, poza moimi pracami (**H3-H6**), ukazały się jedynie dwie publikacje prof. Kotsuki (2014 i 2015 r.)<sup>27</sup> dotyczące reakcji Michaela katalizowanych chiralnymi aminami pierwszorzędowymi. W pierwszej z nich opisana została wysokociśnieniowa desymetryzacja 4,4-dipodstawionych cykloheksenodionów w wyniku addycji malonianu.<sup>27a</sup> W drugiej generowano czwartorzędowe centrum stereogeniczne na drodze wysokociśnieniowej reakcji  $\alpha$ -podstawionych cyklicznych ketonów z akrylanami z wysoką enancjoselektywnością.<sup>27b</sup> Ja również prowadziłem podobne badania z użyciem 2-metylocykloheksanonu i akrylanów oraz chiralnych pierwszorzędowych amin jako katalizatorów, jednak po ukazaniu się publikacji Kotsuki w 2015 roku, wstrzymałem dalsze prace.

Podsumowując, kiedy przeprowadzałem pierwsze eksperymenty związane z tym projektem,<sup>19</sup> było bardzo niewiele doniesień literaturowych pokazujących wpływ ciśnienia na asymetryczne reakcje organokatalityczne. Poza tym, w większości prac uzyskiwano niskie lub średnie enancjoselektywności z punktu widzenia obecnych oczekiwań, a przedstawione badania dotyczyły często reakcji, które teraz z powodzeniem można realizować w warunkach klasycznych. Tylko nieliczne z nich pokazały obiecujące wyniki, a jedynie w przypadkach katalizy kowalencyjnej (enaminowej) z udziałem *L*-proliny (reakcje Mannicha i aldolowa), obserwowano enancjoselektywności powyżej 80%.

## II. Cel naukowy i zakres badań

Głównym celem naukowym było zbadanie i poznanie wpływu wysokiego ciśnienia na przebieg wybranych typów enancjoselektywnych organokatalitycznych reakcji, trudnych do przeprowadzenia w warunkach klasycznych lub wymagających dużego nakładu chiralnego katalizatora, jak również pokazanie nowych możliwości jakie niesie ze sobą połączenie tego typu katalizy z techniką wysokociśnieniową. Ponieważ wstępne wyniki okazały się obiecujące, ważnym zadaniem było także opracowanie skutecznych wysokociśnieniowych metod syntezy wybranych chiralnych produktów, które trudno uzyskać w warunkach klasycznych, a w szczególności związków zawierających czwartorzędowe centrum stereogeniczne.

<sup>27</sup> a) N. Miyamae, N. Watanabe, M. Moritaka, K. Nakano, Y. Ichikawa, H. Kotsuki, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5847; b) R. Horinouchi, K. Kamei, R. Watanabe, N. Hieda, N. Tatsumi, K. Nakano, Y. Ichikawa, H. Kotsuki, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4457.

Na podjęcie tego kierunku badań wpływ miało kilka czynników:

- dynamiczny rozwoju organokatalizy (szczególnie w latach 2005-2010), wynikający z wielu zalet tego podejścia oraz jej rosnące znaczenie w asymetrycznej syntezie,
- ograniczenia i wady organokatalizy związane, między innymi, z wolnym przebiegiem wielu typów/wariantów reakcji oraz często koniecznością stosowania dość znacznej ilości katalizatorów, a także trudnościami z efektywnym zastosowaniem w tych reakcjach pewnych grup prochiralnych substratów, na co istotny wpływ miały często efekty steryczne,
- duży wpływ wysokiego ciśnienia na przebieg wielu klasycznych reakcji organicznych, w tym np. na addycje Michaela, a także postęp w obszarze budowy komór/reaktorów wysokociśnieniowych oraz łatwiejszy do nich dostęp,
- słaby stan wiedzy na temat wpływu wysokiego ciśnienia na asymetryczne reakcje katalityczne, a w szczególności na enancjoselektywne reakcje organokatalityczne. Był to najważniejszy argument zachęcający do tego, aby dokładniej zbadać przebieg wybranych trudnych enancjoselektywnych reakcji organokatalitycznych w warunkach wysokociśnieniowych. Niewielka ilość badań na ten temat, szczególnie w latach 2005-2010, kiedy wzrost zainteresowania organokatalizą był bardzo duży, wskazywała, że jest to kierunek unikalny, który jednak może zainteresować dużą grupę chemików zajmujących się tym rodzajem asymetrycznej katalizy.

Ogromne zainteresowanie organokatalizą z jednej strony, a z drugiej jej ograniczenia oraz znikomy stan wiedzy o wpływie ciśnienia na asymetryczne reakcje organokatalityczne, utwierdziły mnie w przekonaniu, iż jest to ważny kierunek badań, wymagający przeprowadzenia dokładniejszych studiów, z uwzględnieniem różnych typów aktywacji, reakcji oraz grup organokatalizatorów. Prace takie z pewnością mogłyby istotnie poszerzyć wiedzę na temat roli i nowych możliwości ciśnienia w procesach organokatalitycznych. W szczególności lepiej zrozumieć jego wpływ na enancjoselektywność procesów, co wydaje się wciąż trudne do przewidzenia. Pozwoliłyby również lepiej poznać zależności pomiędzy strukturą reagentów oraz organokatalizatorów, a ich aktywnością w warunkach wysokociśnieniowych.

### **Zakres planowanych badań**

Ogólne wstępne założenia projektu zakładały zbadanie wpływu wysokiego ciśnienia na różne typy trudnych asymetrycznych reakcji organicznych, katalizowanych przez chiralne cząsteczki organiczne, reprezentujące różne klasy związków, jak i typy aktywacji. Założyłem również, że prace będą prowadzone pod ciśnieniem maksymalnie do 11 kbar, ponieważ dla wyższych ciśnień głównym ograniczeniem jest zmniejszająca się objętość komór wysokociśnieniowych, przez co maleją również możliwości zastosowań praktycznych.

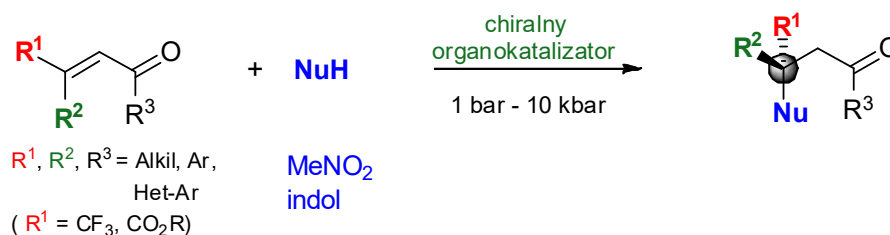
Stosowanie techniki wysokociśnieniowej w syntezie organicznej jest uzasadnione przede wszystkim w przypadku procesów, które są trudne do efektywnego prowadzenia w warunkach ciśnienia atmosferycznego. Dlatego skoncentrowałem się na wariantach reakcji, dla których w literaturze nie było opisanych skutecznych enancjoselektywnych metod, a których przebieg utrudniają zawady przestrzenne (efekty steryczne). Spośród reakcji tego typu, duże trudności sprawiają addycje C-nukleofili do  $\beta,\beta$ -dipodstawionych akceptorów Michaela, w wyniku czego formowane jest czwartorzędowe centrum stereogeniczne. Kiedy rozpoczynałem badania, w literaturze opisanych było niewiele przykładów takich reakcji w wariacie organokatalitycznym.<sup>28</sup> Addycje tego typu ze względu na ograniczoną reaktywność akceptorów Michaela, wciąż stanowią duże wyzwanie, szczególnie w asymetrycznej wersji organokatalitycznej.

---

<sup>28</sup> Bella, M.; Gasperi, T. *Synthesis* **2009**, 1583.

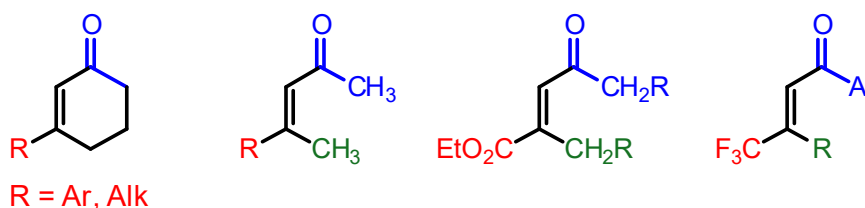
Drugi wątek to pokazanie wpływu wysokiego ciśnienia na przebieg trudniejszych reakcji opisanych już w literaturze, ale wymagających względnie wysokiej zawartości katalizatora, ewentualnie również długiego czasu lub podwyższonej temperatury.

Wstępne badania pozwoliły bardziej ukierunkować prace, stąd też skoncentrowałem się na wybranych obiecujących problemach z udziałem  $\beta,\beta$ -dipodstawionych enonów (Schemat 1). Wybór tego typu akceptorów Michaela wynikał między innymi z ich dużej różnorodności (możliwe różne typy podstawników  $R^1$ ,  $R^2$  i  $R^3$ , w tym enony cykliczne) oraz możliwość badania zarówno aktywacji kowalencyjnej, jak i niekowalencyjnej (Schemat 1). Prace obejmowały przede wszystkim addycje z udziałem nitrometanu oraz indolu.



Schemat 1. Sprzężone addycje do  $\beta,\beta$ -dipodstawionych enonów

Poniżej przedstawione zostały główne typy enonów, których użyto w badaniach (Rysunek 2). Poza kilkoma dostępnymi handlowo cyklicznymi ketonami,<sup>29</sup> zdecydowana większość  $\beta,\beta$ -dipodstawionych enonów wymagała przeprowadzenia syntez metodami literaturowymi.



Rysunek 2. Przykładowe  $\beta,\beta$ -dipodstawione enony użyte w badaniach

Istotną grupę substratów wykorzystywanych w moich badaniach stanowiły również prochiralne związki trifluorometylowe. Molekuły zawierające tę grupę, w tym również pochodne chiralne, są interesującymi obiektami z punktu widzenia chemii biomedycznej. Potwierdza to również duża liczba leków oparta na takich związkach fluoroorganicznych.<sup>30</sup> Poza addycjami nitrometanu do enonów z grupą  $\text{CF}_3$  w pozycji  $\beta$ , istotny fragment moich badań stanowiły reakcje indoli z ketonami trifluorometyłowymi.

Podsumowując, zakres przedstawionych badań wysokociśnieniowych w pracach **H1-H6** obejmuje następujące reakcje, problemy i zagadnienia:

- reakcje Michaela, głównie  $\beta,\beta$ -dipodstawionych enonów z nitroalkanami,
- reakcje typu Friedela-Craftsa pomiędzy indolami oraz enonami lub ketonami trifluorometyłowymi,
- reakcje, w których generowanie jest czwartorzędowe centrum stereogeniczne,

<sup>29</sup> Dostępne handlowo  $\beta,\beta$ -dipodstawione enony użyte w badaniach: 3-metylocykloheks-2-enon, 3-metylocyklopent-2-enon, izoforon i 4-oksoizoforon.

<sup>30</sup> a) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320; b) J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432; c) B. G. de la Torre, F. Albericio, *Molecules* **2019**, *24*, 809.

- asymetryczną katalizę w wyniku aktywacji kowalencyjnej, z udziałem chiralnych amin pierwszorzędowych poprzez utworzenie jonu iminiowego, oraz aktywacji niekowalencyjnej z udziałem trzeciorzędowych amin, najczęściej zawierających donory wiązań wodorowych oraz katalizę chiralnymi kwasami fosforowymi,
- enancjoselektywną syntezę związków trifluorometylowych.

Poniżej opisane zostały dokładniej wyniki uzyskane w pracach stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego.

### III. Omówienie publikacji wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego

Wyniki prac **H1-H6** omówione zostały w dwóch częściach, a kryterium podziału był rodzaj użytego czynnika nukleofilowego. Pierwsza część dotyczy sprzężonych addycji nitroalkanów, w szczególności nitrometanu (**H1**, **H3** i **H6**), natomiast druga opisuje reakcje z udziałem indoli, jako przedstawicieli aktywnych związków heteroaromatycznych (**H2**, **H4** i **H5**). Dużo uwagi poświęciłem reakcjom sprzężonej addycji z udziałem  $\beta,\beta$ -dipodstawionych enonów, w których generowane jest czwartorzędowe centrum stereogeniczne. Wiele procesów tego typu jest trudnych do przeprowadzenia, głównie z uwagi na ograniczenia związane z efektami sterycznymi.

Praca **H7**<sup>26</sup> o charakterze przeglądowym opisuje literaturę dotyczącą nieklasycznych metod aktywacji stosowanych w asymetrycznej organokatalizie, w tym reakcje przyspieszane przez wysokie ciśnienie, mikrofalę, ultradźwięki (sonochemia) oraz młynki kulowe (mechanochemia). Rozdział ten obejmuje stan wiedzy do roku 2012 włącznie, a zagadnienia dotyczące problematyki wysokociśnieniowej zostały już przedstawione w rozdziale I.c.

Prace z zakresu organokatalizy z zastosowaniem innych metod aktywacji (mikrofalowej, sonochemicznej i mechanochemicznej) zaczęły pojawiać się w literaturze od roku 2005 i do końca 2012 roku było ich łącznie około trzydziestu. Najczęściej dotyczyły one reakcji aldolowej i Mannicha, zaś najpopularniejszą ze wszystkich metod była aktywacja mikrofalowa, jednak w tym przypadku należy zachować pewną ostrożność w ocenie, ponieważ w niektórych reakcjach z dokładną kontrolą temperatury, wykazano że tradycyjne ogrzewanie daje podobne rezultaty do mikrofalowego. Sonikacja była najmniej popularna i dotyczyła głównie procesów w układach heterofazowych, natomiast młynki kulowe stosowano w reakcjach bezrozpuszczalnikowych. Jednak w tych trzech metodach problemem, który można napotkać, są trudności w skalowaniu takich eksperymentów oraz kłopoty z powtarzalnością, z uwagi między innymi na różnice aparaturowe i kwestie związane z właściwą kontrolą temperatury. Porównując powyższe trzy metody z wynikami jakie uzyskuje się przy aktywacji wysokociśnieniowej, uważam że ta ostatnia metoda ma dobrą powtarzalność oraz bardzo duży potencjał, pod warunkiem że spełnione zostaną warunki dotyczące objętością aktywacji i reakcji.

### III.a. Wpływ wysokiego ciśnienia na enancjoselektywne organokatalityczne reakcje sprzężonej addycji nitroalkanów do enonów

(Publikacje H1, H3 i H6)

Reakcja Michaela jest powszechnie stosowana w syntezie organicznej do tworzenia wiązania węgiel-węgiel, któremu bardzo często towarzyszy powstanie centrum stereogenicznego. Znanych jest wiele enancjoselektywnych reakcji tego typu, w tym także organokatalitycznych,<sup>31</sup> jednak w zdecydowanej większości ograniczają się one do  $\beta$ -monopodstawionych akceptorów Michaela. Jednym z celów moich badań były enancjoselektywne sprzężone addycje CH-kwasów do  $\beta,\beta$ -dipodstawionych  $\alpha,\beta$ -nienasyconych związków karbonylowych, pozwalające generować czwartorzędowe centrum stereogeniczne. Przykłady takich reakcji w wariacie organokatalitycznym do roku 2011 były bardzo rzadkie, z uwagi na utrudniony przebieg addycji tego typu.<sup>28,32</sup>

Moje prace koncentrowały się szczególnie na reakcjach addycji nitroalkanów, głównie nitrometanu do  $\beta,\beta$ -dipodstawionych enonów, co ilustrują publikacje H1<sup>33</sup> i H3.<sup>34</sup> Otrzymane produkty, zawierające czwartorzędowe centrum stereogeniczne, to często nowe związki i jednocześnie interesujące bloki budulcowe. Obecność fragmentu nitroalkilowego daje możliwość przekształcenia ich w pochodne aminowe, w tym odpowiednie związki cykliczne, jak i pochodne karbonylowe w przypadku zastosowania reakcji Nefa.

Na koniec zaprezentowany został również wpływ ciśnienia w klasycznej reakcji z typowymi chalkonami, co stanowiło bezpośrednie nawiązanie do pierwszych prac Matsumoto<sup>20a</sup> i zostało przedstawione w publikacji H6.<sup>35</sup>

#### Publikacja H1<sup>33</sup>

Jednymi z pierwszych przeprowadzonych przeze mnie eksperymentów wysokociśnieniowych z udziałem chiralnych organokatalizatorów, były próby addycji nitrometanu do cyklicznego enonu, a mianowicie dostępnego handlowo 3-metylocykloheks-2-enonu (**1a**, Schemat 2a). W literaturze, reakcja ta w asymetrycznym organokatalitycznym wariacie, opisana była w czterech pracach.<sup>32a-d</sup> W trzech z nich stosowano chiralne pochodne piperolidyny (10-15% mol) i najlepszy wynik jaki uzyskano, to 64% wydajności po trzech dniach i 91% ee. Skuteczniejszy okazał się katalizator zawierający fragment pierwszorzędowej aminy (10% mol), który po 5 dniach pozwolił uzyskać interesujący produkt z 82% wydajnością i 94% ee.<sup>32d</sup> Jednak dużo większym wyzwaniem i problemem okazało się przeniesienie tej metody na cykliczne enony, które w pozycji  $\beta$  zawierały inne podstawniki niż grupa metylowa.

<sup>31</sup> Artykuły przeglądowe dotyczące asymetrycznych organokatalitycznych sprzężonych addycji: a) Y. Zhang and W. Wang, *Catal. Sci. Technol.*, **2012**, 2, 42; b) J. Vicario, D. Badía, L. Carillo and E. Reyes, *Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition Reactions. A Powerful Tool for the Stereocontrolled Synthesis of Complex Molecules*; RSC Publishing: Cambridge, 2010; c) D. Roca-Lopez, D. Sadaba, I. Delso, R. P. Herrera, T. Tejero and P. Merino, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 2561.

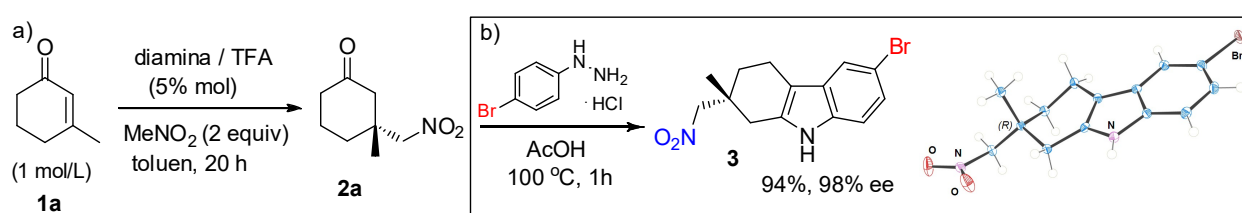
<sup>32</sup> Przykłady międzycząsteczkowych asymetrycznych organokatalitycznych sprzężonych addycji do  $\beta,\beta$ -dipodstawionych akceptorów Michaela przed rokiem 2011: a) C. E. T. Mitchell, S. E. Brenner, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2005**, 5346; b) C. E. T. Mitchell, S. E. Brenner, J. Garcia-Fortanet, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2039; c) M. Malmgren, J. Granander, M. Amedjkouh, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 1934; d) P. Li, Y. Wang, X. Liang, J. Ye, *Chem. Commun.* **2008**, 3302; e) V. Wascholowski, H. M. Hansen, D. A. Longbottom, S. V. Ley, *Synthesis* **2008**, 1269; f) L. Bernardi, F. Fini, M. Fochi, A. Ricci, *Synlett* **2008**, 1857; g) A. Procopio, A. De Nino, M. Nardi, M. Oliverio, R. Paonessa, R. Pasceri, *Synlett* **2010**, 1849.

<sup>33</sup> (H1) P. Kwiatkowski, K. Dudziński, D. Łyżwa, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3624.

<sup>34</sup> (H3) P. Kwiatkowski, A. Cholewiak, A. Kasztelan, *Org. Lett.* **2014**, 16, 5930.

<sup>35</sup> (H6) A. Cholewiak, K. Adamczyk, M. Kopyt, A. Kasztelan, P. Kwiatkowski, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 4365.

W swoich wstępnych badaniach skoncentrowałem się głównie na testowaniu różnych chiralnych pierwszorzędowych amin, a w szczególności diamin **I-V** (Tabela 1), z dodatkiem kwasu trifluorooctowego (TFA) jako kokatalizatora. W warunkach ciśnienia atmosferycznego reakcje przebiegały z bardzo niską wydajnością (Tabela 1), a w najlepszym przypadku uzyskałem 9% produktu **2a** z 80% ee wobec aminy **III** (lp. 3). Zastosowanie warunków wysokociśnieniowych (10 kbar) jednak diametralnie zmieniło ten obraz i dla większości katalizatorów obserwowałem wysokie konwersje. Duże różnice pomiędzy konwersją a wydajnością były spowodowane reakcjami ubocznymi. Do dalszych badań wybrałem aminę **V**, (*epi*-pochodną cynchoniny, lp. 5), która zapewniła najwyższą wydajność (78%) oraz bardzo wysoki nadmiar enancjomeryczny (96% ee). Prace optymalizacyjne wykazały, że dodatek kwasu jest niezbędny (lp. 8), a lepsze rezultaty można uzyskać dla zaledwie 2% mol **V** w obecności kwasu benzoowego (lp. 7, 80% i 98% ee). Produkt tej reakcji (**2a**) wydajnie przekształciłem w interesujący tetrahydrokarbazol **3** (Schemat 2b), który posłużył do potwierdzenia konfiguracji absolutnej za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej.



Schemat 2. a) Addycja nitrometanu do 3-metylocykloheks-2-enonu b) Synteza tetrahydrokarbazolu

Tabela 1. Optymalizacja addycji nitrometanu do 3-metylocykloheks-2-enonu

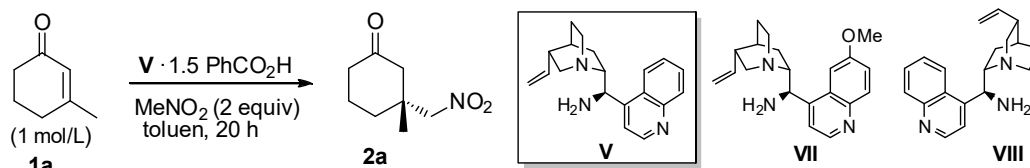
Lp.	Amina (5% mol)	Kwas (5% mol)	1 bar	10 kbar	
			(24h) Wyd. (%)	(20h) Wydajność (know.) (%)	ee (%)
1	<b>I</b>	TFA	6	55 (95)	75 (R)
2	<b>II</b>	TFA	2	55 (60)	98 (R)
3	<b>III</b>	TFA	9, 80% ee	70 (77)	82 (S)
4	<b>IV</b>	TFA	<1	55 (99)	73 (S)
5	<b>V</b>	TFA	1	78 (91)	96 (R)
6	<b>V</b>	BzOH	3	75 (99)	98 (R)
7	<b>V</b> (2%)	BzOH 2%	<2	80 (96)	98 (R)
8	<b>V</b>	brak	1	36 (89)	85 (R)
9	<b>VI</b>	brak	<0.1	36 (43)	92 (R)

Ostatecznie w reakcji modelowej pod ciśnieniem 10 kbar najlepiej działało 2% mol **V** z dodatkiem 3-4% mol kwasu benzoowego (Schemat 3 i Tabela 2, lp. 1), przy czym obniżenie zawartości tego katalizatora do 1% mol dawało również bardzo satysfakcjonujące wyniki (84%, 98% ee, lp. 4). Wzrost ciśnienia ma ogromny wpływ na tę reakcję, co przedstawia rysunek 3. Do uzyskania wysokiej wydajności wystarczy już 8 kbar, przy czym bardzo optymistyczną obserwacją jest niewielka zmiana enancjoselektywności (99-97,5% ee) w wyjątkowo szerokim zakresie ciśnień (1bar-11 kbar).

Działanie katalizatora w tej reakcji opiera się na kowalencyjnej aktywacji enonu poprzez utworzenie jonu iminiowego, a procesowi temu sprzyja dodatek kwasu.<sup>36</sup> Do aktywacji nitrometanu potrzebna jest natomiast zasada i w przypadku użycia zbyt dużej ilości mocniejszego kwasu (np. **V**·2TFA), następuje dezaktywacja organokatalizatora i zahamowanie reakcji. Kiedy stosuje się słabszy kwas benzoowy, jego nadmiar nie ma już tak dużego

<sup>36</sup> możliwe jest również utworzenie dienaminy; A. Moran, A. Hamilton, C. Bo, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9091.

znaczenia, a użycie nawet czterokrotnie większej ilości, daje wciąż dobre wyniki (2% mol  $V \cdot 4 \text{ PhCO}_2\text{H}$ : 79%, 98% ee).

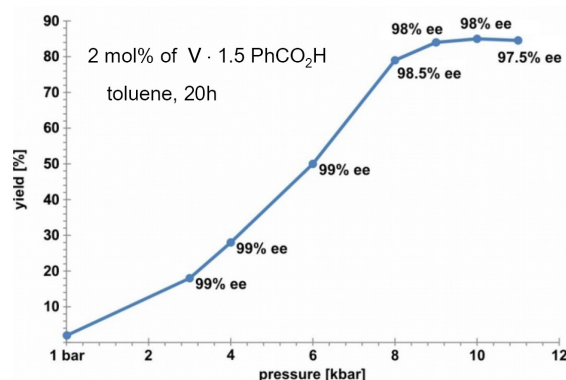


Schemat 3. Optymalizacja addycji nitrometanu do 3-metylocykloheks-2-enonu

Tabela 2. Optymalizacja reakcji modelowej

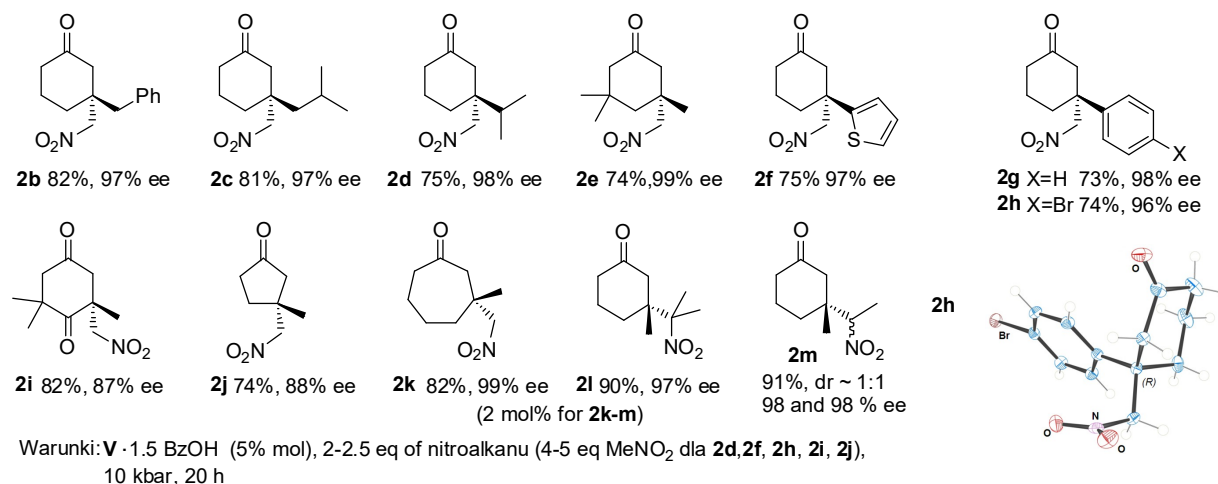
Lp	Amina $\cdot 1,5 \text{ PhCO}_2\text{H}$ (%mol)	Ciśnienie	Konw. (%)	Wyd. (izol.) (%)	ee (%)
1	V (2%)	10 kbar	96	87 (85)	98 (R)
2	VII (2%)	10 kbar	96	91	98 (R)
3	VIII (2%)	10 kbar	96	90 (87)	97 (S)
4	V (1%)	10 kbar	87	84	98
5	V (0,2%)	10 kbar	27	26	98
6	V (5%)	10 kbar (5h)	93	87	98
7	V (10%)	1 bar	5	4	~98
8	V (10%)	1 bar (60 °C)	26	25	98

Konw. – konwersja; Wyd. – wydajność GC; (izol.) – wyd. izolowana



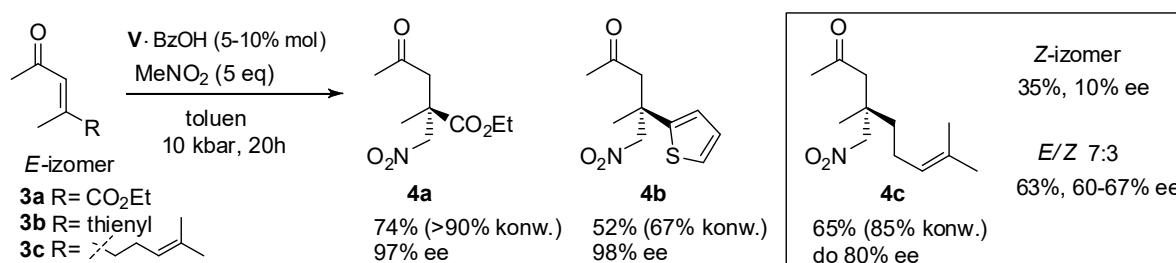
Rysunek 3. Wpływ ciśnienia na reakcję modelową

Metoda wysokociśnieniowa okazała się skuteczna również w przypadku reakcji nitrometanu z innymi cyklicznymi enonami, w tym pięcio- i siedmioczłonowymi, co przedstawia rysunek 4. Zamiana grupy metylowej w pozycji  $\beta$  enonu na większy podstawnik utrudnia addycję, co w większości przypadków wymaga zwiększenia zawartości katalizatora do 5% molowych, a niekiedy również ilości nitrometanu (z 2 equiv do 5 equiv), w celu uzyskania wydajności powyżej 70%. Obserwowane nadmiary enancjomeryczne były bardzo wysokie (96-99% ee), z wyjątkiem dwóch produktów **2i** i **2j**. Co więcej, w miejsce nitrometanu można zastosować również inne nitroalkany, jak 2-nitropropan oraz nitroetan, a reakcje wciąż przebiegają bardzo wydajnie oraz z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (produkty **2l** i **2m**). W przypadku addycji nitroetanu (produkt **2m**) tworzy się również drugie centrum stereogeniczne z grupą nitrową, jednak właściwie bez możliwości kontroli stereochemii (dr ~1:1).



Rysunek 4. Zakres stosowalności metody wysokociśnieniowej dla enonów cyklicznych

Dużo większym wyzwaniem okazała się addycja nitrometanu do acyklicznych  $\beta,\beta$ -dipodstawionych enonów z grupą metylową przy karbonylowym atomie węgla (Schemat 4). Najłatwiej przebiegała reakcja z enonem zawierającym podstawnik estrowy w pozycji  $\beta$  (**3a**). W przypadku ketonu z podstawnikiem heteroarylowym (**3b**), należało zwiększyć zawartość katalizatora **V** · PhCO<sub>2</sub>H do 10% mol, przy czym uzyskane wydajności były na poziomie 50%. Co ważne, oba produkty (**4a** i **4b**) powstały z bardzo wysokim nadmiarem enancjomerycznym. Sytuacja była trudniejsza z enonem **3c** zawierającym dwa podstawniki alkilowe w pozycjach  $\beta$ , który co prawda jest aktywniejszy od **3b**, jednak uzyskane enancjoselektywności w tym przypadku nie przekraczały 80%. Co ciekawe, kiedy użyliśmy izomer *Z* związku **3c**, obserwowaliśmy dużo niższą wydajność i bardzo niski nadmiar enancjomeryczny, jednak w przewodzie powstawał ten sam enancjomer, co z *E*-**3c**. Taki wynik można wyjaśnić izomeryzacją enonu, zachodzącą pod wpływem katalizatora oraz wyższą reaktywnością izomeru *E*-**3c**.



Schemat 4. Reakcje nitrometanu z  $\beta,\beta$ -dipodstawionymi acyklicznymi enonami

Wyniki badań przedstawione na schemacie 4, były pierwszym literaturowym przykładem enancjoselektywnej organokatalitycznej addycji C-nukleofila do acyklicznego  $\beta,\beta$ -dipodstawionego enonu. Ponadto, diskutowana praca jest również pierwszym przykładem skutecznej enancjoselektywnej aktywacji iminiowej w warunkach wysokociśnieniowych.

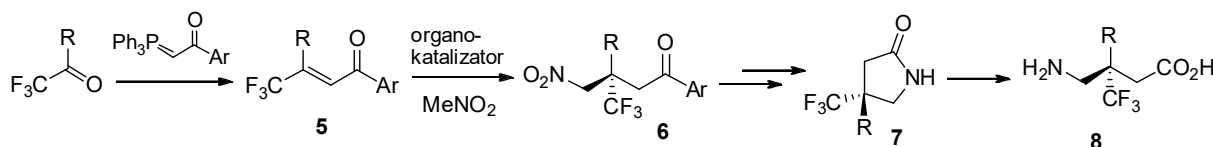
Cztery lata po opublikowaniu pracy **H1**, grupy Ye i Dixona<sup>37</sup> opracowały efektywną metodę addycji nitrometanu do cyklicznych enonów typu **2** pod ciśnieniem atmosferycznym, przy użyciu podobnego katalizatora do **III**, który u nas był najaktywniejszy w warunkach klasycznych (Tabela 1). Różnica między nimi polegała na tym, że katalizator Ye i Dixona posiadał grupę *tert*-butylową zamiast benzylu oraz podstawnik cykloheksylowy na atomie azotu zamiast *n*-propylowego. Opisane w warunkach ciśnienia atmosferycznego reakcje wymagały zazwyczaj 10% mol wspomnianego organokatalizatora i kwasu benzoowego oraz, w zależności od użytego enonu, trwały od dwóch do siedmiu dni.<sup>37</sup> Dobrym przykładem do porównania jest związek **2g** z grupą fenyłową, dla którego Ye i Dixon zastosowali 20% mol katalizatora i po 5 dniach uzyskali 52% wydajności i 98% ee. Opracowana przez nas metoda wysokociśnieniowa pozwala uzyskać ten produkt wobec 5% tańszego katalizatora (**V**) z 73% wydajnością po 20 godzinach i z 98% ee. Natomiast addycje do enonów acyklicznych typu **3**, wciąż pozostają poza zasięgiem metod klasycznych.

<sup>37</sup> X. Gu, Yu. Dai, T. Guo, A. Franchino, D. J. Dixon, J. Ye, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1505.



Publikacja H3<sup>34</sup>

Moje dalsze badania dotyczące sprzężonej addycji nitroalkanów, koncentrowały się głównie na acyklicznych  $\beta,\beta$ -dipodstawionych enonach z podstawnikiem arylowym przy grupie karbonylowej. Szczególną uwagę zwróciłem na odpowiednie związki  $\alpha,\beta$ -nienasycone typu **5** z grupą trifluorometylową w pozycji  $\beta$  (Schemat 5). Można je łatwo otrzymać w reakcji Wittiga z odpowiednich ketonów trifluorometylowych.<sup>38</sup> Addycje nitrometanu z ich udziałem prowadzą do  $\gamma$ -nitroketonów **6**, zawierających w pozycji  $\beta$  czwartorzędowe centrum stereogeniczne z grupą trifluorometylową. Produkty Michaela **6** mogą być następnie przekształcone w chiralne 2-pirolidony **7**, a następnie w interesujące  $\gamma$ -aminokwasy **8** - nowe trifluorometylowe analogi kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA).<sup>39</sup> Znanych jest kilka chiralnych leków o podobnej strukturze z atomem wodoru w miejscu grupy trifluorometylowej, jak np. rolipram, baklofen czy pregabalina,<sup>39</sup> natomiast w tamtym czasie nie było opisanych enancjoselektywnych metod syntezy  $\beta$ -trifluorometylowych aminokwasów typu **8**, z czwartorzędowym centrum stereogenicznym.



Schemat 5. Reakcje enonów  $\beta$ -trifluorometylowych – zastosowanie w syntezie  $\gamma$ -aminokwasów

Badania dotyczące addycji nitrometanu do enonów  $\beta$ -trifluorometylowych, rozpocząłem od reakcji modelowej przedstawionej na schemacie 6. Użyty w niej enon **5a** swoją budową przypomina chalkon, jednak poza obecnością grupy trifluorometylowej różni się od niego geometrią, ponieważ grupy fenylowa i C(=O)Ph zajmują różne położenia względem wiązania podwójnego.

Zgodnie z oczekiwaniami, pierwszorzędowe aminy typu **VI** i **VII**, które działały w odpowiedniej wysokociśnieniowej reakcji z cyklicznymi enonami, tutaj okazały się zupełnie nieskuteczne (Rysunek 5, Schemat 6). Postanowiłem więc przetestować organokatalizatory, które dawały dobre wyniki w podobnych reakcjach z chalkonami, czyli np. trzeciorzędowe aminy, najczęściej pochodne alkaloidów kory chinowej, zawierające donory wiązań wodorowych, takie jak np. tiomoczniki<sup>40</sup> czy amidy kwasu kwadratowego.<sup>41</sup> Zastosowanie ciśnienia 10 kbar i zaledwie 2% mol tych związków, pozwoliło uzyskać w przypadku katalizatorów amino-tiomocznikowych (**VI**, **IX**, **X** i **XII**), wydajności powyżej 95% i nadmiary enancjomeryczne w zakresie 90-95% (Rysunek 5). Najaktywniejszym z nich była pochodna dihydrochininy **X**, dla której już pod ciśnieniem 8 kbar wydajność przekraczała 90%, natomiast dla pozostałych (**VI**, **IX** i **XII**) była ona na poziomie 70-80%. Potwierdziły to również próby pod ciśnieniem atmosferycznym – dla **X** po dwóch tygodniach powstało 9%<sup>42</sup> produktu, natomiast w przypadku pozostałych katalizatorów, jego ilość nie przekraczała 2%. Mechanizm aktywacji (niekowalencyjnej) oraz model stereochemiczny dla podobnej reakcji

<sup>38</sup> K. Matoba, H. Kawai, T. Furukawa, A. Kusuda, E. Tokunaga, S. Nakamura, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5762.

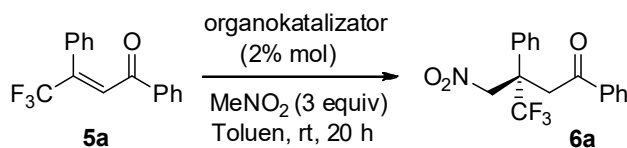
<sup>39</sup> K. Gajcy, S. Lochyński, T. Librowski, *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 2338.

<sup>40</sup> B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967.

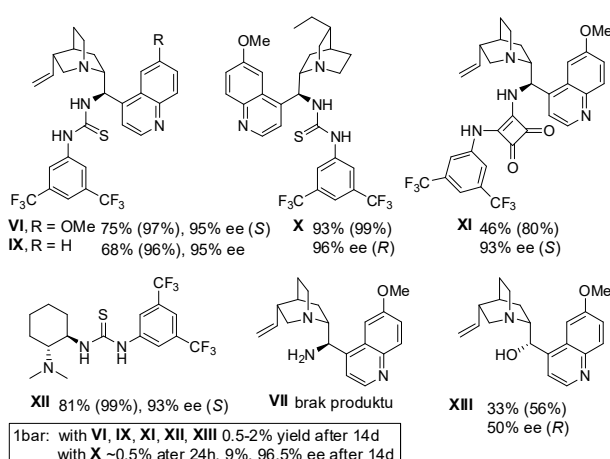
<sup>41</sup> W. Yang, D.-M. Du, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5450.

<sup>42</sup> Nawet 10% mol katalizatora **X** i podwyższona temperatura (50 °C) nie pozwoliły skutecznie przeprowadzić tej reakcji (28% po 7 dniach).

chalkonu z nitrometanem w obecności **X**, zostały doprecyzowane w ostatnich latach na podstawie obliczeń DFT.<sup>43</sup>



Schemat 6. Reakcja modelowa enonu  $\beta$ -trifluorometylowego z nitrometanem



Warunki: 2% mol kat. c[**5a**]=0,5 mol/L, 8 kbar (10 kbar), rt, 20h

Tabela 3. Optymalizacja addycji MeNO<sub>2</sub> do **5a**

Lp	Amina (%mol)	Ciśnienie	Czas	Wydajność (izol.) (%)	ee (%)
1	<b>VI</b> (2%)	6 kbar	20h	60	97 (S)
2	<b>VI</b> (2%)	8 kbar	20h	87	96 (S)
3 <sup>a)</sup>	<b>VI</b> (2%)	10 kbar	20h	97 (92)	95.5 (S)
4	<b>VI</b> (1%)	10 kbar	20h	84 (80)	95.5 (S)
5	<b>VI</b> (2%)	10 kbar	5h	86	95.5
6	<b>VI</b> (2%)	10 kbar	2h	58	96
7	<b>X</b> (1%)	10 kbar	20h	97 (91)	96.5 (R)
8	<b>X</b> (0.5%)	10 kbar	20h	81 (78)	96 (R)
9	<b>X</b> (1%)	10 kbar	5h	83	97.5
10	<b>X</b> (2%)	10 kbar	2h	72	97.5
11	<b>X</b> (2%)	6 kbar	20h	81	98
12	<b>X</b> (10%)	1 bar, 50 °C, 7d		28	96

c[**5a**]=1,0 mol/L, toluen

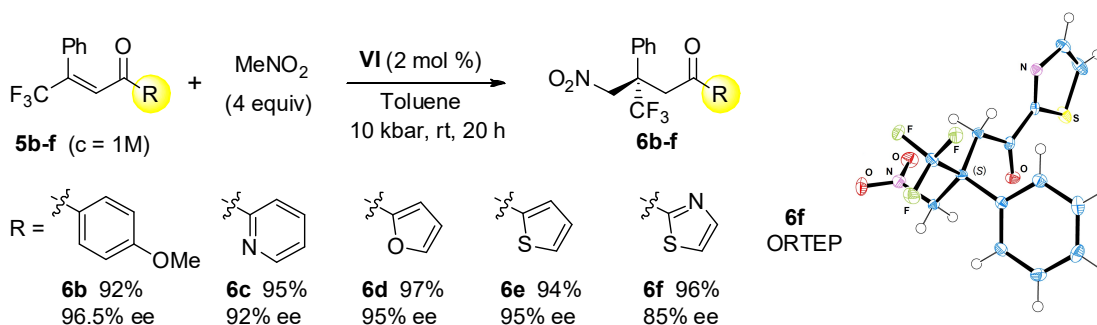
<sup>a)</sup> z **5a** E/Z: 94:6: 86% ee

Rysunek 5. Katalizatory reakcji enonu **5a** z nitrometanem

Do dalszej optymalizacji (Tabela 3) wybrałem organokatalizatory **VI** i **X**, które pozwalały uzyskać przeciwne enancjomery związku **6a**. Na wydajność i enancjoselektywność procesu korzystnie wpłynęło zwiększenie stężenia mieszaniny reakcyjnej z 0.5 do 1 mol/L, co jest bardzo istotne, ponieważ objętość w reakcjach wysokociśnieniowych jest czynnikiem limitującym. Dla wyższego stężenia, przy ciśnieniu 10 kbar wystarczy już 1% mol **VI**, aby uzyskać zadowalający wynik (80-84%, 95.5% ee, lp. 4) po 20 godzinach; natomiast w przypadku zmiany katalizatora na **X**, porównywalną wydajność uzyskaliśmy już po 5 godzinach (lp. 9). Z tym katalizatorem (2% mol **X**) dobre rezultaty można uzyskać nawet pod ciśnieniem 6 kbar (81%, 98% ee po 20h, lp. 11). Na enancjoselektywność reakcji istotny wpływ ma zawartość drugiego izomeru enonu ((*Z*)-**5a**), dlatego w omówionych eksperymentach stosowaliśmy **5a**, zawierający co najmniej 98% izomeru *E*. W przypadku kiedy użyliśmy mieszaninę o składzie *E/Z* 94:6, nadmiar enancjomeryczny obniżył się do 86%.

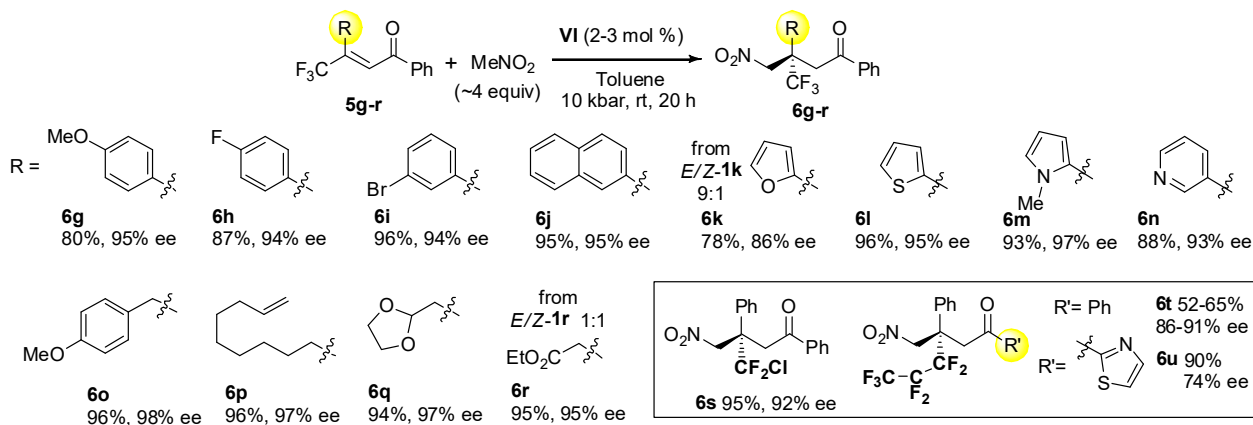
Zakres stosowalności tej metody postanowiłem sprawdzić z mniej aktywnym katalizatorem **VI** (2% mol, 10 kbar, 20h), który pozwalał otrzymać enancjomer **6a** o konfiguracji (*S*). Dobry wynik z jego udziałem oznaczał, że uzyskanie drugiego enancjomery produktu wobec **X** będzie jeszcze łatwiejsze i wydajniejsze. Na wstępie, sprawdziliśmy wpływ rodzaju podstawnika aromatycznego przy grupie karbonylowej enonu, na przebieg tej reakcji (Schemat 7). Okazało się, że w zastosowanych warunkach wszystkie produkty (**6b-f**) uzyskano z bardzo wysokimi wydajnościami, a także enancjoselektywnościami na wysokim poziomie (92-96.5%), z wyjątkiem enonu tiazolowego, gdzie nadmiar enancjomeryczny obniżył się do 85% ee.

<sup>43</sup> For mechanism and origin of stereoselectivity based on DFT calculations, see: a) M. N. Grayson, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4396; b) M. N. Grayson, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1170.



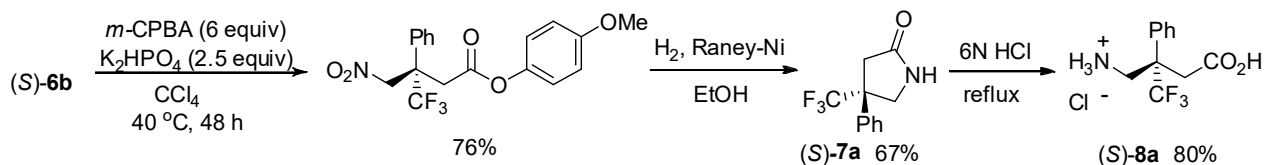
Schemat 7. Wpływ podstawników przy grupie karbonylowej enonu trifluorometylowego

Dużo bardziej interesujący wydawał się jednak wpływ podstawników w pozycjach  $\beta$  enonu na przebieg tej reakcji, ponieważ to one determinowały najbliższe otoczenie tworzącego się czwartorzędowego centrum stereogenicznego. Badaliśmy różne enony z podstawnikiem fenylowym przy karbonylu oraz grupą trifluorometylową w pozycji  $\beta$  (Schemat 8). Z powodzeniem przeprowadziliśmy reakcje addycji nitrometanu do różnych enonów **5g-r**, gdzie drugim ugrupowaniem w pozycji  $\beta$  były wybrane podstawniki aryłowe, heteroaryłowe, jak i alkilowe (Schemat 8). We wszystkich przypadkach zastosowaliśmy 2-3% mol katalizatora **VI** oraz ciśnienie 10 kbar. Uzyskane wydajności przekraczały zazwyczaj 90%, a nadmiary enancjomeryczne były w zakresie 93-98%. Wyjątek stanowił produkt z podstawnikiem 2-furylowym (**6k**, 78%, 86% ee), jednak niższy nadmiar wynikał z trudności w oddzieleniu izomeru *Z*, przez co do reakcji użyto mieszaninę *E/Z*-**5k** 9:1. Ograniczeniem tej metody jest stosowanie enonów z *ortho*-podstawioną grupą fenylową w pozycji  $\beta$ , ze względu na ich niską reaktywność (obserwowana jest tylko niewielka ilość adduktu). W tego typu enonach najprawdopodobniej trudno uzyskać odpowiednią konformację, korzystną z punktu widzenia sprzężonej addycji.

Schemat 8. Wpływ podstawników w pozycjach  $\beta$  enonu

Sprawdziliśmy również możliwość zastąpienia grypy trifluorometylowej w badanych enonach, innym podstawnikiem typu  $\text{CF}_2\text{R}$ . Okazało się, że można z powodzeniem wprowadzić tam grupę  $\text{CF}_2\text{Cl}$  (produkt **6s**, Schemat 8), natomiast dużo trudniej przeprowadzić taką reakcję w przypadku obecności podstawnika perfluoro-*n*-propylowego (produkt **6t**, 52-62%). Zaobserwowaliśmy, że zamiana podstawnika fenylowego na tiazolowy przy grupie karbonylowej, powoduje istotny wzrost aktywności enonu, co pozwoliło otrzymać produkt **6u** z wysoką wydajnością, ale niestety niższym nadmiarem enancjomerycznym (74% ee). Mimo to, była to cenna informacja, którą wykorzystujemy w aktualnie prowadzonych badaniach.

Na koniec zaprezentowaliśmy możliwość przekształcenia w trzech etapach jednego z adduktów (**6b**) w  $\gamma$ -aminokwas **8a**, który jest trifluorometylowym analogiem fenibutu (Schemat 9). Jest to pierwszy przykład enancjoselektywnej syntezy tego typu aminokwasu opisany w literaturze.



Schemat 9. Synteza  $\gamma$ -aminokwasu z grupą trifluorometylową

W trakcie przygotowywania manuskryptu publikacji **H3**, w literaturze ukazała się praca opisująca addycję nitrometanu do trifluorometylowych enonów typu **5**, w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego z użyciem chiralnych soli amoniowych, pochodnych alkaloidów kory chinowej (20% mol) oraz węgla potasu.<sup>44</sup> Opisana metoda wymaga stosowania wysokiej zawartości katalizatora, a czas reakcji wynosi 36-72 godzin. Uzyskano wysokie wydajności (80-99%), a nadmiary enancjomeryczne nieco niższe (90-93% ee) w porównaniu do opracowanej przez nas metody wysokociśnieniowej. Poza tym, zakres użytych enonów ogranicza się do pochodnych zawierających podstawniki fenyłowe przy karbonylu oraz w pozycji  $\beta$  (brak podstawników heteroarylowych). Natomiast reakcja enonu z podstawnikiem alkilowym zamiast fenyłowego w pozycji  $\beta$ , przebiega ze znaczącym spadkiem enancjoselektywności ( $R = \text{Me}$ , 63% ee).

Podsumowując, przedstawiona przez nas w publikacji **H3** metoda wysokociśnieniowa działa bardzo dobrze z niewielką zawartością katalizatora (1-3% mol) dla szerokiej grupy enonów  $\beta$ -trifluorometylowych, ponadto jest szybsza, bardziej ogólna, a także pozwala uzyskać addukty **6** z nieco wyższą enancjoselektywnością w porównaniu do metody<sup>44</sup> z użyciem chiralnych soli amoniowych jako katalizatorów.

Ponadto, publikacja **H3** jest pierwszym przykładem skutecznej enancjoselektywnej niekowalencyjnej organokatalizy w warunkach wysokociśnieniowych, gdzie uzyskane nadmiary przekraczają 90%. Wcześniejsze prace dotyczące wysokociśnieniowej katalizy organicznej z enancjoselektywnościami powyżej 90% ee, oparte były na aktywacji kowalencyjnej z wytworzeniem enaminy<sup>24</sup> lub jonu iminiowego.<sup>[H1]</sup>

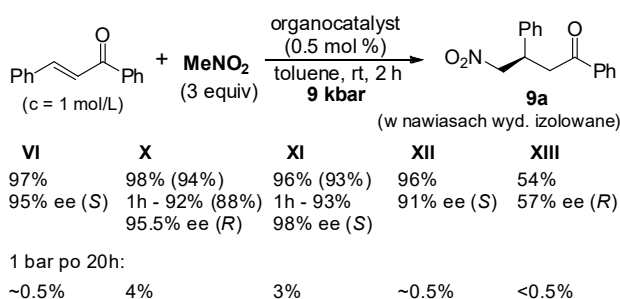
## Publikacja **H6**

Kończąc temat reakcji Michaela z udziałem nitroalkanów, postanowiłem zaprezentować wpływ wysokiego ciśnienia na proste addycje nitrometanu oraz 2-nitropropanu do benzylidenoacetofenonów (chalkonów). Reakcje tego typu, szczególnie z nitrometanem, są dobrze znane w literaturze w enancjoselektywnym wariantcie organokatalitycznym i nie stanowią obecnie większego wyzwania. Ich efektywnymi katalizatorami są między innymi pochodne **X** i **XI**,<sup>40,41,43</sup> w ilościach 2-10% mol, a wymagany czas prowadzenia procesu, to co najmniej dwa dni w temperaturze  $50\text{-}80\text{ }^\circ\text{C}$ . Natomiast naszym głównym zamierzeniem było pokazanie wpływu ciśnienia na przykładzie znanej reakcji w obecności wysoce enancjoselektywnych organokatalizatorów, oraz nawiązanie do publikacji Matsumoto sprzed lat.<sup>20a</sup> Nasza praca (**H6**) ma więc bardziej charakter ilustrujący możliwości aktywacji

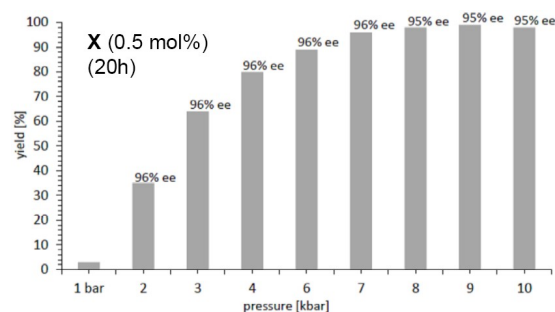
<sup>44</sup> H. Kawai, Z. Yuan, T. Kitayama, E. Tokunaga, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5575.

wysokociśnieniowej, niż praktycznej metody syntezy tych związków. Pokazuje, że wysokie ciśnienie pozwala istotnie obniżyć zawartość katalizatora jednocześnie drastycznie skracając czas reakcji, bez konieczności dodatkowego ogrzewania.

We wstępnych eksperymentach postanowiłem zbadać reakcję modelową chalkonu z nitrometanem, wykorzystując między innymi dobrze znane z poprzedniej pracy (**H3**), bifunkcyjne alkaloidowe katalizatory tiomocznikowie **VI** i **X** oraz **XI**, zawierający amid kwasu kwadratowego, a także katalizator Takemoto (**XII**) i stosowaną przez Matsumoto chinidynę (**XIII**). Reakcję prowadziliśmy pod ciśnieniem 9 kbar przez 2 godziny, w obecności 0,5% mol wymienionych związków. Okazało się, iż stosując katalizatory **VI**, **X**, **XI** i **XII**, uzyskiwaliśmy produkt **9a** z konwersjami powyżej 95% i stereoselektywnością w zakresie 98-91% ee. Dla porównania, Soós pokazał przykład z użyciem 0,5% mol **X** dla tej reakcji, i po tygodniu ogrzewania (temp. 50 °C), osiągnął 82% wydajności i 94% ee.<sup>40</sup> Do dalszych eksperymentów wybrałem katalizator **X** oraz pochodną amidu kwasu kwadratowego **XI**, która pozwalała uzyskać drugi enancjomer produktu **9a**. Nasze eksperymenty pokazały, iż z tymi organokatalizatorami (0,5% mol **X** i **XI**) można uzyskać wydajności przekraczające 90% już po 1 godzinie reakcji, pod ciśnieniem 9 kbar. Ponadto, można obniżyć zawartość katalizatorów do 0,2% mol i osiągnąć zbliżone wyniki po 5 godzinach, pod tym samym ciśnieniem. W skali 10 mmoli, przeprowadziliśmy tę reakcję z zaledwie 0,1% mol **X**, i po 20 godzinach wyizolowaliśmy 90% produktu **9a** z 95% ee. Rysunek 6 ilustruje wpływ zmiany ciśnienia na tę reakcję, prowadzoną 20 godzin w obecności 0,5% mol **X**. W tych warunkach, pod ciśnieniem atmosferycznym powstaje ok. 4% produktu, natomiast zwiększenie ciśnienia do 3 kbar podnosi wydajność do około 65%. Ciśnienie 6 kbar, które wykorzystywane jest do konserwacji niektórych produktów spożywczych, pozwala już uzyskać produkt **9a** z wydajnością powyżej 85%. Przy wyższych ciśnieniach wydajności są na bardzo wysokim poziomie, przy czym dla 8-10 kbar obserwuje się minimalne obniżenie enancjoselektywności z 96 do 95% ee.



Optymalizacja (9 kbar):  
**X** (0.2 mol %), 5h – 93% (88%), 96% ee (R)  
**X** (0.1 mol %), 20h – 95% (90%), 95% ee (R)  
**XI** (0.2 mol %), 5h – 94% (90%), 98% ee (S)

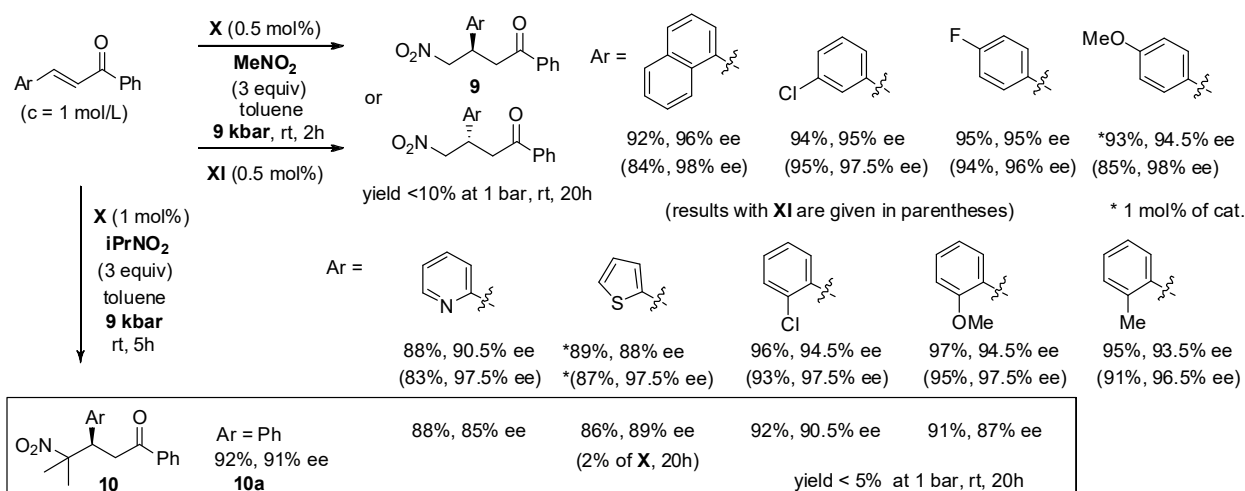


Rysunek 6. Wpływ ciśnienia na addycję  $\text{MeNO}_2$  do chalkonu wobec **X**

#### Schemat 10. Addycja nitrometanu do chalkonu

Skuteczność opisanej metody z udziałem katalizatorów **X** i **XI** (0,5% mol, 9 kbar, 2h), zaprezentowaliśmy również w reakcji nitrometanu z innymi prostymi enonami (Schemat 11). Poza znaczącym obniżeniem zawartości organokatalizatora i skróceniem czasu reakcji, dodatkową zaletą okazał się również nieznaczny wzrost enancjoselektywności w porównaniu do procedur opisanych w literaturze.<sup>40,41</sup> Ponadto, zbadaliśmy nieco trudniejszy wariant tej addycji z udziałem 2-nitropropanu. Odpowiednia reakcja z chalkonem opisana w literaturze wymagała użycia 10% mol **X**, co po 8 dniach pozwoliło otrzymać produkt z wydajnością 91% i 92% ee.<sup>45</sup> Stosując podejście wysokociśnieniowe (9 kbar), praktycznie taki sam wynik (92%, 91% ee) można uzyskać z 1% mol **X** w ciągu 5 godzin (Schemat 11).

<sup>45</sup> C. G. Oliva, A. M. S. Silva, F. A. A. Paz, J. A. S. Cavaleiro, *Synlett*, **2010**, 1123.



Schemat 11. Wysokociśnieniowe addycje nitrometanu i 2-nitropropanu do chalconów

Podsumowując, wszystkie trzy prace (**H1**, **H3** i **H6**) dotyczące addycji nitroalkanów do enonów, pokazują bardzo duży wpływ ciśnienia na szybkość tych reakcji, często wobec niewielkiej ilości organokatalizatora (0,5-2% mol). Bardzo ważną obserwacją, jest fakt iż wysokie ciśnienie pozwala otrzymać różne  $\gamma$ -nitroketony, w szczególności zawierające czwartorzędowe centrum stereogeniczne, z bardzo wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi, zarówno przy zastosowaniu tzw. organokatalizy kowalencyjnej jak i niekowalencyjnej. Z reguły, przy wyższych ciśnieniach (ok. 10 kbar) obserwowaliśmy minimalne obniżenie enancjoselektywności (np. z 97 do 96% ee), co jednak nie obniża wartości tego podejścia.

### III.b. Wpływ wysokiego ciśnienia na enancjoselektywne organokatalityczne reakcje addycji indoli do enonów oraz ketonów trifluorometylowych

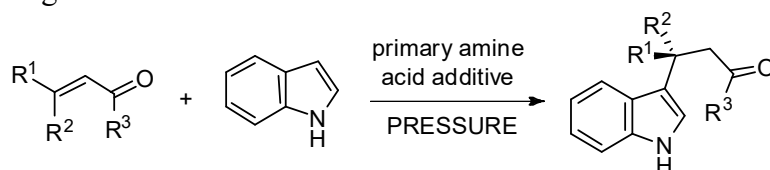
(Publikacje **H2**, **H4** i **H5**)

Indol jest bardzo ważnym przedstawicielem aromatycznych związków heterocyklicznych. Ten motyw strukturalny często występuje w wielu produktach naturalnych, w szczególności alkaloidach, jak również syntetycznych substancjach bioaktywnych.<sup>46</sup> Generalnie łatwo ulega substytucji elektrofilowej, najczęściej z utworzeniem wiązania w pozycji C-3. Jedną z ważnych reakcji, w której może być użyty, jest sprzężona addycja do różnych akceptorów Michaela, prowadząca bardzo często do produktów chiralnych. Asymetryczne reakcje tego typu opisane w literaturze, ograniczały się jednak do przykładów, w których powstawało trzeciorzędowe centrum stereogeniczne.

<sup>46</sup> a) M. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608; b) A. Rahman, A. Basha, *Indole Alkaloids*, Harwood Academic Publishers: Amsterdam, **1998**; c) K. C. Majumdar, S. K. Chattopadhyay, Eds. *Heterocycles in Natural Product Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2011**; d) T. V. Sravanthi, S. L. Manju *Eur. J. Pharm. Sci.* **2016**, *91*, 1.

Publikacja H2<sup>47</sup>

W mojej pierwszej pracy z udziałem indoli, głównym założeniem było zbadanie możliwości przeprowadzenia ich enancjoselektywnej addycji do  $\beta,\beta$ -dipodstawionych enonów (Schemat 12). W literaturze nie był wówczas znany enancjoselektywny międzycząsteczkowy wariant takiej reakcji, natomiast opisanych było wiele odpowiednich przykładów reakcji indoli z  $\beta$ -monopodstawionymi akceptorami Michaela.<sup>48</sup> Szczególną uwagę zwróciłem na reakcje indoli z prostymi enonami, katalizowane przez sole chiralnych pierwszorzędowych amin typu V,<sup>49</sup> w których związek karbonylowy aktywowany jest kowalencyjnie w wyniku utworzenia jonu iminiowego.<sup>36</sup> Były to jednak dość wymagające addycje, w których stosowano 20-30% mol organokatalizatora. Z tego powodu we wstępnych eksperymentach postanowiłem zbadać wpływ wysokiego ciśnienia na prosty wariant tej reakcji, z utworzeniem trzeciorzędowego centrum stereogenicznego.



Schemat 12. Addycja indolu do  $\beta,\beta$ -dipodstawionych enonów

Reakcję benzylidenoacetonu z indolem wybrałem jako układ modelowy do wstępnych badań (Schemat 13). Chen<sup>49a</sup> stosując 30% mol aminy V i dwukrotnie więcej kwasu trifluorometanosulfonowego (TfOH), po trzech dniach uzyskał odpowiedni produkt z 72% wydajnością i 65% ee. Melchiorre<sup>49b</sup> użył natomiast podobną aminową pochodną, opartą o dihydrochininę (20% mol) z dodatkiem *D-N*-Boc-fenylglicyny (40% mol) i po jednym dniu w temperaturze 70 °C, otrzymał produkt z wydajnością 90% i 88% ee.

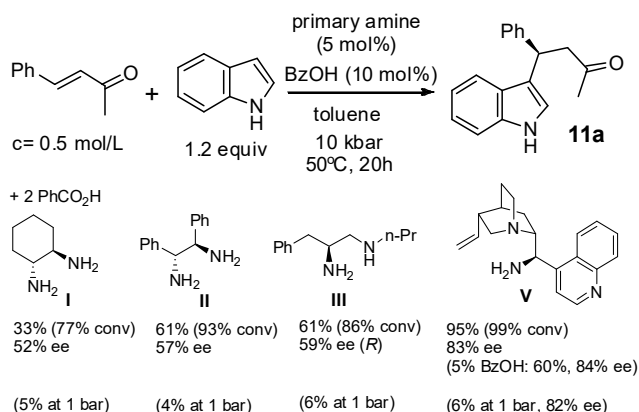
W naszych badaniach przetestowaliśmy różne chiralne diaminy (5% mol) z dwukrotnym nadmiarem kwasu benzoowego, a reakcje prowadziliśmy pod ciśnieniem 10 kbar w temperaturze 50 °C przez 20 godzin (Schemat 13). Okazało się, że w warunkach ciśnienia atmosferycznego ilość powstającego produktu nie przekracza 6%, natomiast pod ciśnieniem 10 kbar konwersje są powyżej 70%, a najlepsze rezultaty (95% wydajności i 83% ee) uzyskaliśmy dla alkaloidowej pochodnej V. Duży wpływ na tę reakcję ma rodzaj i ilość użytego kwasu, przy czym ze wzrostem jego mocy rośnie aktywność układu katalitycznego, ale często obniżeniu ulega enancjoselektywność.

W metodzie wysokociśnieniowej możliwe jest nawet obniżenie zawartości katalizatora V·2BzOH do 2% mol (78%, 84% ee pod ciśnieniem 10 kbar). Aktywność układu katalitycznego można podnieść poprzez zwiększenie zawartości kwasu benzoowego, jednak powoduje to nieznaczne obniżenie enancjoselektywności (dla 2% mol: V·2.5BzOH: 88%, 83% ee; V·4BzOH: 95% i 78% ee pod ciśnieniem 10 kbar). Wpływ ciśnienia na przebieg tej reakcji dokładniej ilustruje rysunek 7, na którym pokazano dane dla dwóch zawartości katalizatora V·2BzOH (2% i 5% mol). Widać na nim, że najwyższy nadmiar enancjomeryczny (88%) uzyskaliśmy pod ciśnieniem 6 kbar przy wydajności dochodzącej do 75%, natomiast dalszy wzrost ciśnienia podnosi wydajność kosztem enancjoselektywności, która ulega obniżeniu do 83-84%.

<sup>47</sup> (H2) D. Łyżwa, K. Dudziński, P. Kwiatkowski, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1540.

<sup>48</sup> For recent review on asymmetric organocatalytic Friedel-Crafts reactions, see: a) V. Terrasson, R. M. de Figueiredo, J. M. Campagne, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2635; b) E. Marques-Lopez, A. Diez-Martinez, P. Merino, R. P. Herrera, *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1585; c) G. Bartoli, G. Bencivenni, R. Dalpozzo, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4449.

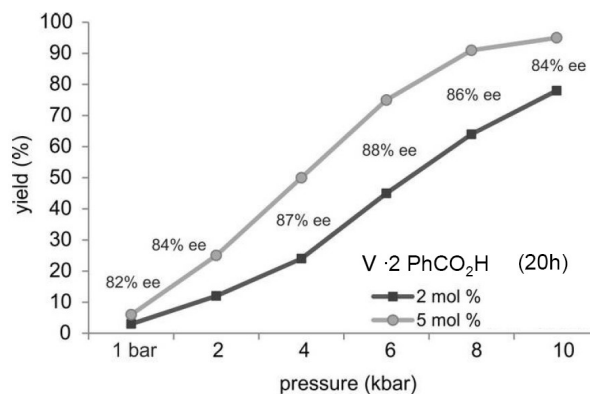
<sup>49</sup> a) W. Chen, W. Du, L. Yue, R. Li, Y. Wu, L.-S. Ding, Y.-C. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 816; b) G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, F. Pesciaoli, L. Sambri, P. Melchiorre, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403.



Optymalizacja (10 kbar):

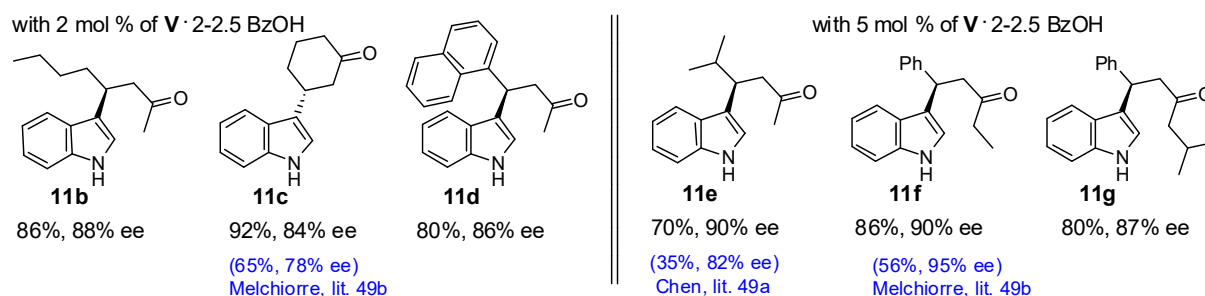
**V**·2 PhCO<sub>2</sub>H (2% mol): 78% (80% conv), 84% ee**V**·2.5 PhCO<sub>2</sub>H (2% mol): 88% (89% conv), 85% (izol.), 83% ee**V**·4 PhCO<sub>2</sub>H (2% mol): 95% (97% conv), 78% ee

Schemat 13. Reakcja indolu z benzylidenoacetone



Rysunek 7. Wpływ ciśnienia na reakcję indolu z benzylidenoacetone

W dalszych badaniach pokazujących zakres stosowalności metody, użyliśmy 2% mol aminy **V** z 2-2.5 molowym nadmiarem kwasu benzoowego, a w trudniejszych przypadkach zastosowaliśmy 5% mol tego katalizatora, co ilustruje rysunek 8. Szczególnie w bardziej wymagających przypadkach, widać że metoda wysokociśnieniowa umożliwia znaczące poprawienie wydajności reakcji (produkty **11c**, **11e**, **11f**), a nawet nadmiaru enancjomerycznego, w porównaniu do przedstawionych poniżej wyników literaturowych innych grup badawczych.<sup>49</sup>



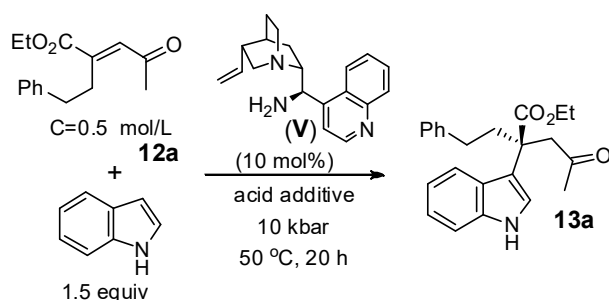
Rysunek 8. Produkty addycji indolu do β-monopodstawionych enonów

Po wstępnych badaniach, które pokazały istotny wpływ ciśnienia na reakcje indolu z udziałem prostych enonów, aktywowanych przez sole pierwszorzędowych amin, przeszliśmy do głównego celu jakim były odpowiednie reakcje z udziałem β,β-dipodstawionych enonów, umożliwiające generowanie czwartorzędowego centrum stereogenicznego.

Do badań modelowych wybraliśmy reakcję indolu z acyklicznym β,β-dipodstawionym enonem (*E*)-**12a** (Schemat 14), zawierającym grupę elektronoakceptorową w pozycji β. Wcześniej zastosowana amina **V** (10% mol) z dodatkiem kwasu benzoowego, działała jednak umiarkowanie w tej reakcji (Tabela 4, lp. 1), dlatego konieczne było sprawdzenie innych kwasów. Najlepsze wyniki uzyskaliśmy z kwasem salicylowym (20% mol, lp. 4), który pozwalał osiągnąć podobną enancjoselektywność jak benzoowy (72-73% ee), jednak z wyraźnie wyższą wydajnością (75-78%). Użycie mniejszej (15% mol) lub większej (30% mol) ilości kwasu salicylowego powodowało wyraźne obniżenie wydajności lub odpowiednio nadmiaru enancjomerycznego (lp. 8 i 9). Zmniejszenie ciśnienia z 10 kbar do 8 kbar skutkowało spadkiem wydajności z 78% do 62% i nieznaczną poprawę enancjoselektywności. Sprawdziliśmy również izomer (*Z*) enonu **12a**, jednak okazał się on mniej aktywny, a reakcja



przebiegała z wyraźnie niższą enancjoselektywnością (44% ee) i w przewodzie powstawał drugi enancjomer produktu **13a** (lp. 10).



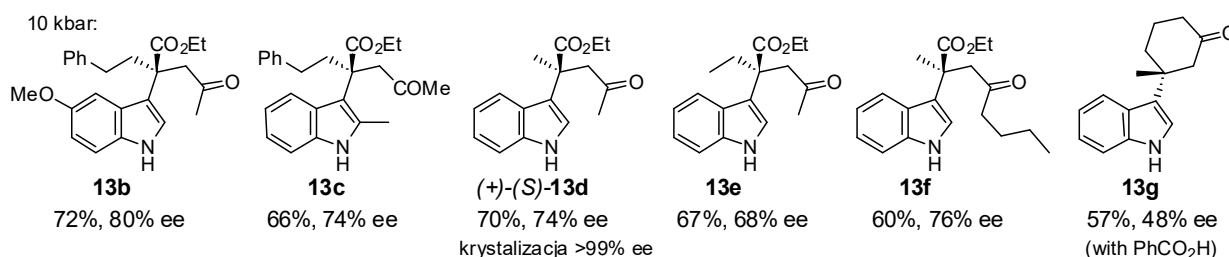
Schemat 14. Modelowa addycja indolu do **12a**

Tabela 4. Optymalizacja reakcji indolu z **12a**

Lp.	Kwas (20 mol %)	Ciśnienie	Wyd. <b>13a</b> (Know.) (%)	ee (%)
1	PhCO <sub>2</sub> H	10 kbar	34 (51)	73
2	Boc-D-Phg-OH	10 kbar	54 (69)	76
3	Cl <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	10 kbar	71 (90)	19
4	salicylic	10 kbar	75-78 (88)	72 (S)
5	salicylic	8 kbar	62 (70)	75
6	salicylic	6 kbar	45 (57)	74
7	salicylic	1 bar	< 3	-
8	salicylic (15%)	10 kbar	55 (70)	74
9	salicylic (30%)	10 kbar	87 (97)	61
10	salicylic (Z- <b>12a</b> )	10 kbar	48 (75)	44 (R)

Warunki: 10% mol V, c[**12a**] = 0.5 mol/L

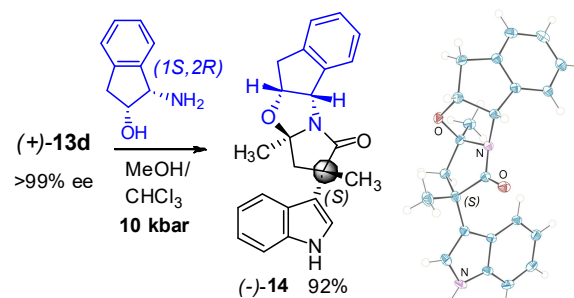
Zbadaliśmy również inne substraty w tej reakcji i zbliżone rezultaty do układu modelowego, uzyskaliśmy głównie w przypadku enonów, które zawierają jeden podstawnik alkoksykarbonylowy w pozycji β oraz pozostałe dwa typu alkilowego (produkty **13b-f**, 68-80% ee, Rysunek 9). Większość tych związków jest ciałami stałymi, co w przypadku **13d** pozwoliło podnieść nadmiar enancjomeryczny w wyniku krystalizacji do >95%. Możliwe jest także przeprowadzenie reakcji z acyklicznymi enonami β,β-dialkilowymi, jednak z niskim nadmiarem enancjomerycznym, co można wyjaśnić ich łatwiejszą izomeryzacją.



Rysunek 9. Produkty addycji indoli do β,β-dipodstawionych enonów

Opracowaliśmy również wysokociśnieniową reakcję cyklizacji otrzymanych γ-ketoestrów, jak np. **13d** z 1,2-aminoalkoholem (*cis*-1-amino-2-indanolem), z utworzeniem dwóch pierścieni pięciocłonowych (Schemat 15). Z (1*S*,2*R*)-*cis*-1-amino-2-indanolem powstaje jeden diastereoizomer **14** z wysoką wydajnością. Związek ten wykorzystano do określenia konfiguracji absolutnej otrzymanych produktów **13** przy pomocy rentgenowskiej analizy strukturalnej.

Podsumowując, wykazaliśmy że ciśnienie hydrostatyczne ma znaczący wpływ na szybkość organokatalitycznego alkilowania indoli za pomocą enonów i pozwala uzyskać produkty z nadmiarami do 90% ee. Podejście wysokociśnieniowe umożliwiło zastosowanie w tej reakcji wybranych β,β-dipodstawionych enonów, co pozwoliło otrzymać produkty zawierające czwartorzędowe centrum stereogeniczne z dobrymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi do 80%. Jest to pierwszy przykład enancjoselektywnej organokatalitycznej międzycząsteczkowej reakcji Friedela-Craftsa z udziałem β,β-dipodstawionych akceptorów Michaela.



Schemat 15. Konfiguracja absolutna **13d**

Publikacja **H5**<sup>50</sup>

Nasze kolejne badania związane z indolami, dotyczyły ich addycji do ketonów trifluorometylowych, w szczególności odpowiednich pochodnych trifluoroacetofenonu. Ketony trifluorometylowe są dużo aktywniejsze w reakcjach addycji do grupy karbonylowej, w porównaniu do odpowiednich ketonów metylowych. Jednak mimo obecności aktywującej grupy trifluorometylowej wciąż pewne typy enancjoselektywnych addycji, jak np. indoli, są trudne do przeprowadzenia.

W literaturze bardzo dobrze opisany jest enancjoselektywny wariant reakcji indoli z reaktywnymi trifluoropirogronianami, katalizowany chiralnymi aminami, jak np. alkaloidy kory chinowej.<sup>51</sup> Próba użycia w tej reakcji innych ketonów trifluorometylowych, zakończyła się niepowodzeniem. Możliwa jest natomiast ich reakcja w obecności mocniejszych zasad organicznych, jak np. achiralnych pochodnych guanidyny.<sup>52</sup> Inne podejście polega na zastosowaniu w tej reakcji kwasów Brønsteda. Użycie chiralnych kwasów fosforowych - pochodnych BINOLu, pozwala przeprowadzić reakcję indoli z trifluoroacetofenonami,<sup>53</sup> jednak wymaga to zastosowania 5% mol kosztownego katalizatora (TRIP) o wysokiej masie molowej.

Na wstępie postanowiłem przyjrzeć się możliwości przeprowadzenia enancjoselektywnej reakcji indolu z trifluoroacetofenonem (Schemat 16) wobec chiralnych amin, która stanowiłaby alternatywne i komplementarne podejście do reakcji katalizowanej kwasami fosforowymi.<sup>53</sup> W związku z tym przebadaliśmy bardzo dużą grupę chiralnych, najczęściej trzeciorzędowych amin, posiadających dodatkowo grupy będące donorami wiązań wodorowych, a wybrane przykłady przedstawione zostały na schemacie 16. Okazało się, iż pod ciśnieniem 8 kbar reakcja ta jest bardzo efektywnie przyspieszana przez zaledwie 2% mol związków takich jak: **VI**, **XII** i **XIV-XIX**, które aktywują substraty niekwalencyjnie, co pozwoliło otrzymać produkt **17a** z wydajnością w zakresie 66-90% (Schemat 16). Dla porównania, pod ciśnieniem atmosferycznym pojawiały się jedynie śladowe ilości tego produktu ( $\leq 1\%$ ). Poważniejszym wyzwaniem było tutaj uzyskanie wysokiego nadmiaru enancjomerycznego i najlepszy wynik dla reakcji modelowej, to 80-82% ee w przypadku użycia naturalnego alkaloidu – cynchonidyny (**XIV**). W przeciwieństwie do wszystkich wcześniej omawianych badań, w tym przypadku w warunkach wysokociśnieniowych w niewielkim stopniu powstaje oczekiwany produkt bez udziału katalizatora (6% dla 8 kbar).

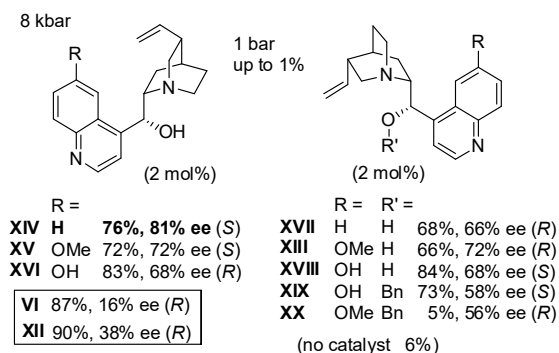
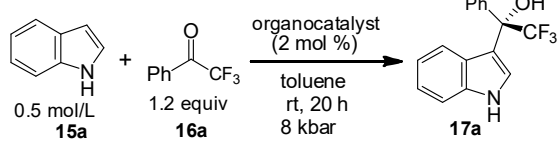
Kluczowymi elementami, niezbędnymi do efektywnego i enancjoselektywnego przebiegu tej reakcji, są: obecność donora wiązania wodorowego w zasadowym katalizatorze oraz wodoru na azocie (NH) w pierścieniu indolowym. Brak tego pierwszego elementu ilustruje przykład użycia *O*-benzylowanej chinidyny (**XX**, Schemat 16) w roli katalizatora, co skutkowało powstaniem niewielkich ilości produktu **17a**. Natomiast zastosowanie *N*-metyloindolu zamiast indolu, również hamuje reakcję oraz powoduje utratę enancjoselektywności. Eksperymenty <sup>1</sup>H NMR potwierdzają oddziaływanie katalizatora z NH indolu, poprzez wiązanie wodorowe z częścią chinuklidyny. Dodatek cynchonidyny wyraźnie przesuwają sygnal NH indolu w kierunku niższego pola. Z drugiej strony, grupa hydroksylowa w cynchonidynie uczestniczy w aktywacji grupy karbonylowej ketonu trifluorometylowego, tworząc z nim także wiązanie wodorowe. W wyniku dodawania trifluoroacetofenonu do cynchonidyny, sygnal grupy OH przy C-9 w widmach <sup>1</sup>H NMR poszerza się i ostatecznie zanika.

<sup>50</sup> (**H5**) A. Kasztelan, M. Biedrzycki, P. Kwiatkowski, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 2962.

<sup>51</sup> B. Török, M. Abid, G. London, J. Esquibel, M. Török, S. C. Mhadgut, P. Yan, G. K. Surya Prakash, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3086.

<sup>52</sup> M. Bandini, R. Sinisi *Org. Lett.* **2009**, 11, 2093.

<sup>53</sup> J. Nie, G.-W. Zhang, L. Wang, A. Fu, Y. Zheng, J.-A. Ma, *Chem. Commun.* **2009**, 2356.



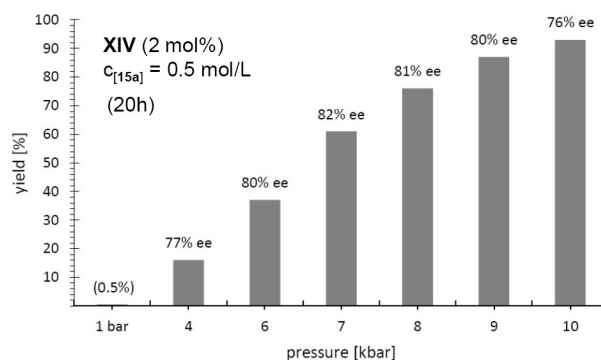
Schemat 16. Reakcja modelowa indolu z trifluoroacetofenonem

W kolejnym etapie prac, przeprowadziliśmy optymalizację reakcji modelowej z użyciem cynchonidyny, jako łatwo dostępnego katalizatora (Tabela 5 i Rysunek 10). Rysunek 10 pokazuje wpływ zmian ciśnienia na przebieg tej reakcji. Podwyższenie ciśnienia do 10 kbar powoduje obniżenie enancjoselektywności do 76% ee. Natomiast zastosowanie ciśnienia 9 kbar, 2% molowych cynchonidyny (XIV) przy stężeniu indolu 0,5 mol/L, jest najlepszym kompromisem pod względem wydajności (87%) i enancjoselektywności (do 80,5% ee, Tabela 5). Czas reakcji można skrócić do 8 godzin przez zwiększenie stężenia katalizatora (np. do 4% mol).

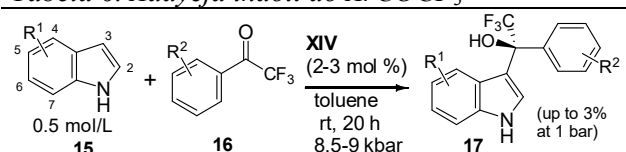
Metoda ma charakter dość ogólny dla szerokiego zakresu substratów (Tabela 6). Działa nawet z indolami posiadającymi podstawniki elektronoakceptorowe (CO<sub>2</sub>Et, CN w pozycji 5). Enancjoselektywności dla reakcji trifluoroacetofenonu z różnymi indolami są w zakresie 71-89% (17a-i). Możliwe okazało się również użycie 7-azaindolu zamiast indolu, przy czym uzyskiwane enancjoselektywności są nieco niższe (17w, 63% ee). Według mojej wiedzy, był to jednak pierwszy przykład zastosowania 7-azaindolu w enancjoselektywnym wariacie

Tabela 5. Optymalizacja reakcji indolu z ketonem 16a

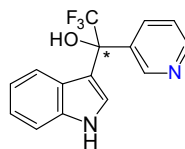
Lp.	Kat. XIV (mol %)	Ciśnienie	Stęż. indolu (mol/L)	Wydajność (izol.) (%)	ee (%)
1	2	8 kbar	0.5	76 (73)	81
2	2	8 kbar	1.0	93 (91)	77
3	4	8 kbar	0.5	85	80
4	2	9 kbar	0.5	87 (85)	80.5
5	1	9 kbar	0.5	74	80.5
6	4	9 kbar	0.5 (8h)	87	80.5



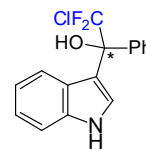
Rysunek 10. Wpływ ciśnienia na reakcję modelową

Tabela 6. Addycja indoli do ArCOCF<sub>3</sub>

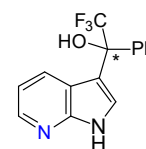
Lp.	Indol R <sup>1</sup> =	Keton R <sup>2</sup> =	Wyd. (%)	ee (%)
17a	H	H	85%	80%
17b	5-OMe	H	89%	71%
17c	5-Me	H	81%	82%
17d	5-F	H	85%	75%
17e	5-Br	H	81%	77%
17f	5-CO <sub>2</sub> Me	H	79%	76%
17g	4-OMe	H	78%	89%
17h	7-Me	H	73%	84%
17i	2-Me	H	80%	73%
17j	H	<i>p</i> -OMe	75	70
17k	H	<i>p</i> -Me	76	82
17l	H	<i>p</i> -F	76	80
17m	H	<i>p</i> -Cl	80	79
17n	H	<i>o</i> -MeO	73	83
17o	H	<i>o</i> -Cl	68	86
17p	H	<i>m</i> -Br	95	75
17r	H	3,5-di-Me	74	85
17s	H	(2-naftyl)	84	85



17t 71%, 68% ee (8% at 1 bar)



17u 76%, 74% ee (5 mol% of XIV)



17w 84%, 63% ee

addycji do związków karbonylowych. Dla porównania, w kontrolnych eksperymentach pod ciśnieniem atmosferycznym, w zdecydowanej większości przypadków obserwowaliśmy tylko śladowe ilości produktów (<2%).

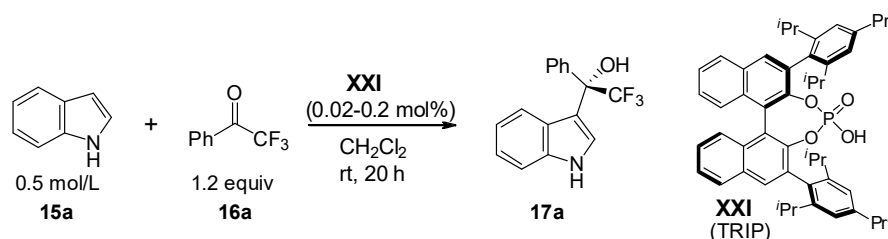
Jeśli chodzi o możliwość użycia różnych ketonów trifluorometylowych w tej reakcji pod ciśnieniem 8-9 kbar, to działają dobrze wybrane *para*-, *meta*-, *orto*-podstawione trifluoroacetofenony (**17j-r**, 68-95%, 70-86% ee), w tym 2-trifluoroacetylonaftalen (produkt **17s**), a ponadto odpowiedni keton 3-pirydylowy (produkt **17t**). Niestety podejście to nie sprawdziło się w addycji indolu do ketonów trifluorometyloalkilowych z uwagi na niską wydajność, reakcje uboczne oraz znikomą enancjoselektywność.

Wszystkie prezentowane dotychczas projekty dotyczyły wykorzystania amin jako organokatalizatorów. Jednym z ważnych tematów, który podjęliśmy było zbadanie reakcji katalizowanych przez chiralne kwasy Brønsteda. Moje zainteresowanie w szczególności zwróciły chiralne kwasy fosforowe będące pochodnymi BINOLu, które w ostatnich latach znalazły szerokie zastosowanie w katalizie asymetrycznej,<sup>8</sup> ale nigdy nie były użyte w warunkach wysokociśnieniowych.

### Publikacja H6<sup>54</sup>

Jak już wcześniej wspomniałem, istnieje możliwość enancjoselektywnego przeprowadzenia reakcji indolu z trifluoroacetofenonem w obecności chiralnych kwasów fosforowych, pochodnych BINOLu (Schemat 17). Ma<sup>53</sup> i współpracownicy wykazali, że najbardziej skuteczna w tej reakcji jest pochodna **XXI** z podstawnikami 2,4,6-triizopropylphenylowymi w pozycjach 3,3' BINOLu (tzw. TRIP). Reakcje wymagają użycia 5% mol tego katalizatora i trwają od 36 do 72 h. W przypadku reakcji modelowej (Schemat 17), produkt powstaje właściwie ilościowo z 92% ee. Zastosowanie natomiast 1% mol TRIP pozwoliło po 120 godzinach uzyskać produkt **17a** z wydajnością zaledwie 40%, ale bez zmiany enancjoselektywności. Biorąc pod uwagę bardzo wysoki koszt tego katalizatora,<sup>55</sup> co wynika również z wymagającej syntezy,<sup>56</sup> oraz wysoką masę molową (753 g/mol), jego użycie w ilości 5% mol może stanowić poważne ograniczenie.

Powodem podjęcia badań wysokociśnieniowych dotyczących tej reakcji z chiralnymi kwasami fosforowymi, była chęć sprawdzenia możliwości obniżenia zawartości tego kosztownego katalizatora. Drugi argument stanowił fakt, iż asymetryczna kataliza kwasami fosforowymi nigdy wcześniej nie była badana w warunkach wysokociśnieniowych.



Schemat 17. Reakcja modelowa indolu z trifluoroacetofenonem

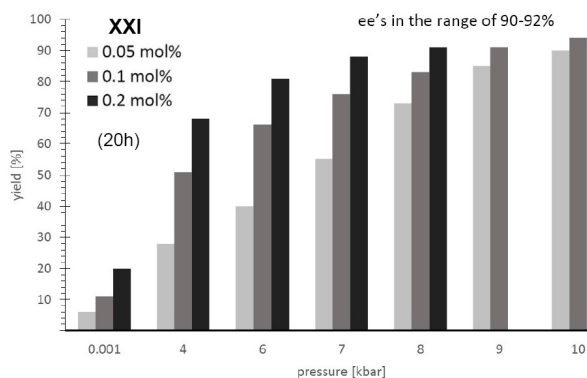
Nasze eksperymenty potwierdziły, że również rodzaj podstawnika w pozycji 3,3' BINOL-owej pochodnej kwasu fosforowego ma kluczowe wpływ na wydajność, jak i selektywność tego procesu, oraz że TRIP (**XXI**) jest najefektywniejszym katalizatorem. Próby wysokociśnieniowe z 0,2% mol **XXI** wykazały, że już po 4 godzinach pod ciśnieniem 9

<sup>54</sup> (H6) M. Biedrzycki, A. Kasztelan, P. Kwiatkowski, *ChemCatChem* **2017**, 9, 2453.

<sup>55</sup> **XXI** (TRIP) jest dostępny handlowo, a jego cena za 100 mg wynosi ok. 500 euro.

<sup>56</sup> M. Klussmann, L. Ratjen, S. Hoffmann, V. Wakchaure, R. Goddard, B. List *Synlett* **2010**, 2189.

kbar można uzyskać produkt **17a** z 82% wydajnością i 91% ee. Kiedy obniżyliśmy zawartość katalizatora do 0,1% mol i reakcję prowadziliśmy pod tym samym ciśnieniem to po 20 godzinach otrzymaliśmy 91% produktu z zachowaniem tej samej enancjoselektywności. Najniższa zawartość katalizatora, jaka pozwoliła uzyskać satysfakcjonujący wynik w tych warunkach, to 0,05% mol (85% i 91% ee). Oznacza to stukrotne obniżenie zawartości katalizatora względem opisanej metody literaturowej, praktycznie z zachowaniem nadmiaru enancjomerycznego. Zależność wydajności od ciśnienia oraz zawartości katalizatora (0,2%, 0,1 i 0,05% mol **XXI**) dokładniej ilustruje Rysunek 11. Należy tutaj podkreślić, że nadmiar enancjomeryczny w tej reakcji, niezależnie od ciśnienia i zawartości katalizatora, utrzymuje się na wysokim poziomie w bardzo wąskim zakresie 90-92% ee.



Rysunek 11. Wpływ ciśnienia i zawartości katalizatora na reakcję indolu z ketonem **16a**

Następnie zaprezentowaliśmy jak opracowana metoda wysokociśnieniowa sprawdza się w reakcjach z innymi indolami oraz ketonami trifluorometyłowymi, w obecności 0,1% mol katalizatora **XXI** (Tabela 8). W trudniejszych przypadkach zastosowaliśmy 0,2% mol TRIP. Podejście to ma jednak pewne ograniczenia w porównaniu z wcześniej opracowaną metodą z cynchonidyną – np. nie jest skuteczne w reakcji z 7-azaindolem oraz 3-(trifluoroacetylo)pirydyną, które zawierają w swej strukturze motywy o charakterze zasadowym.

Podsumowując prace **H5** i **H6**, opracowaliśmy dwie komplementarne wysokociśnieniowe (8-9 kbar) metody enancjoselektywnej syntezy trzeciorzędowych  $\alpha$ -trifluorometylowanych alkoholi **17**, w wyniku reakcji indoli z ketonami trifluorometyłowymi, z użyciem niewielkich ilości łatwo dostępnej chiralnej zasady (2-4% mol cynchonidyny) lub drogiego i trudniej dostępnego chiralnego kwasu fosforowego (0,05-0,2% mol TRIP). Użycie cynchonidyny jest prostszym i tańszym rozwiązaniem, a główną niedoskonałością reakcji z jej udziałem jest niższa enancjoselektywność. Natomiast w przypadku zastosowania katalizatora fosforowego **XXI** i ciśnienia 9 kbar, można bardzo obniżyć jego zawartość i jednocześnie skrócić czas

Tabela 7. Optymalizacja reakcji indolu z **16a**

Lp.	XXI (mol %)	Czas	1 bar		9 kbar
			Wyd. (%)	Wyd. (%)	ee (%)
1	0.2%	4h	6	82	91
2	0.1%	8h	6	74	92
3	0.1%	20h	11	91	91
4	0.05%	8h	3	59	91
5	0.05%	20h	6	85	91
6	0.02%	20h	3	52	90

Bez katalizatora, 8 kbar, 20h: 3%  
 $c_{[15a]} = 0.5 \text{ mol/L}$

Tabela 8. Addycja indoli do  $\text{ArCOCF}_3$

Lp.	Indol R <sup>1</sup> =	Keton R <sup>2</sup> =	Wyd. 1 bar / (% ee)	9 kbar	
				Wyd. (Konw.) (%)	ee (%)
<b>17a</b>	H	H	11 (91)	90 (95)	91
<b>17b</b>	5-OMe	H	14 (84)	91 (>99)	84
<b>17c</b>	5-Me	H	10 (81)	75 (99)	85
<b>17d</b>	5-F	H	8 (90)	93 (>99)	95
<b>17e</b>	5-Br	H	<1	89 (>99)	87
<b>17g</b>	4-OMe	H	5	70 (88)	95
<b>17h</b>	7-Me	H	18 (98)	77 (>99)	98
<b>17y</b>	5-CN*	H	0	66 (70)	92
<b>17k</b>	H*	4-Me	5	87 (92)	89
<b>17l</b>	H	4-F	3	77 (90)	90
<b>17m</b>	H	4-Cl	7	85 (95)	86
<b>17n</b>	H*	2-MeO	5	82 (92)	94
<b>17r</b>	H	3,5-di-Me	6	81 (91)	87
<b>17s</b>	H	(2-naphthyl)	8	83 (92)	88

\* 0.2 mol%

reakcji, co nie wpływa negatywnie na nadmiar enancjomeryczny, który często przekracza 90%.

Praca **H5** pokazuje pierwszy przykład enancjoselektywnej reakcji indoli z trifluoroacetofenonami, katalizowanej przez chiralne zasady, a także pierwszą enancjoselektywną reakcję z udziałem 7-azaindolu. Z kolei publikacja **H6** przedstawia pierwsze badania dotyczące użycia chiralnych kwasów fosforowych jako katalizatorów w warunkach wysokociśnieniowych.

#### IV. Podsumowanie i wnioski

Wyniki przedstawionych przeze mnie badań w pracach **H1-H6** pokazują, że użycie techniki wysokociśnieniowej może znacząco poprawić efektywność wybranych reakcji organokatalitycznych z zachowaniem wysokich enancjoselektywności, a także umożliwić przebieg reakcji, których jak dotąd nie udało się przeprowadzić stosując podejście klasyczne.

Wykazaliśmy, że w warunkach wysokociśnieniowych skutecznie katalizowane są asymetryczne reakcje Michaela (**H1**, **H3** i **H6**) oraz wybrane reakcje typu Friedela-Craftsa (**H2**, **H4** i **H5**). Zalety metody wysokociśnieniowej szczególnie widać w reakcjach z udziałem  $\beta,\beta$ -dipodstawionych akceptorów Michaela (**H1**, **H2** i **H3**), w których generowane jest czwartorzędowe centrum stereogeniczne. Najbardziej wszechstronne, w roli organokatalizatorów w większości badanych reakcji wysokociśnieniowych, okazały się pierwszorzędowe aminy oraz tiomoczniki na bazie alkaloidów kory chinowej. Co ważne, w wielu zbadanych reakcjach wzrost ciśnienia praktycznie nie zmienia enancjoselektywności, co jest kluczowe z punktu widzenia syntezy asymetrycznej, a niekiedy nawet ją nieznacznie podnosi w pewnym zakresie ciśnień (6-8 kbar).

Najważniejszym osiągnięciem przedstawionym w tych pracach, jest wykazanie iż połączenie techniki wysokociśnieniowej z organokatalizacją może być bardzo skutecznym sposobem prowadzenia wybranych, trudnych reakcji (charakteryzujących się ujemną objętością aktywacji) z wysoką enancjoselektywnością oraz względnie niską zawartością katalizatora organicznego. Ważne było również opracowanie skutecznych i nowych wariantów enancjoselektywnych reakcji addycji wybranych C-nukleofilów (nitroalkanów i indoli) do  $\beta,\beta$ -dipodstawionych enonów, z utworzeniem czwartorzędowego centrum stereogenicznego. Zaproponowane podejście może również znacząco obniżyć zawartość katalizatora organicznego, jak i skrócić czas reakcji, która jest mało efektywna w warunkach klasycznych.

Ponadto w powyższych pracach (**H1-H6**), pokazaliśmy pierwsze w literaturze przykłady:

- enancjoselektywnej organokatalitycznej addycji *CH*-kwasu (nitrometanu) do acyklicznego  $\beta,\beta$ -dipodstawionego enonu (**H1**, 3 produkty),
- enancjoselektywnej organokatalitycznej reakcji addycji indoli do  $\beta,\beta$ -dipodstawionych akceptorów Michaela (**H2**),
- enancjoselektywnej reakcji indoli z trifluoroacetofenonami katalizowanej przez chiralne zasady (**H4**),
- enancjoselektywnej addycji 7-azaindolu do grupy karbonyłowej (**H4**, 3 produkty),
- enancjoselektywnej syntezy  $\gamma$ -aminokwasu z czwartorzędowym centrum stereogenicznym zawierającym grupę trifluorometylową w pozycji  $\beta$  (**H3**),
- badań z użyciem chiralnych kwasów fosforowych jako katalizatorów w warunkach wysokociśnieniowych (**H6**),

- skutecznej enancjoselektywnej kowalencyjnej organokatalizy z utworzeniem jonu iminiowego w warunkach wysokociśnieniowych (**H1**),
- skutecznej enancjoselektywnej wysokociśnieniowej organokatalizy opartej na oddziaływaniach niekowalencyjnych, gdzie uzyskane nadmiary enancjomeryczne przekraczały 90% (**H3**),
- enancjoselektywnej organokatalitycznej reakcji wysokociśnieniowej z utworzeniem czwartorzędowego centrum stereogenicznego (**H1**)

Sądzę, że uzyskane przez nas wyniki zachęcają do kontynuowania badań dotyczących wpływu ciśnienia na tego typu reakcje. Obecnie organokataliza jest już bardzo szeroką tematyką i daje wiele możliwości wynikających z różnorodności reakcji, typów organokatalizatorów jak i sposobów aktywacji. Natomiast prezentowany przeze mnie kierunek badań wciąż jednak ma charakter unikalny w skali światowej. W ramach wniosku zaprezentowanych zostało 6 prac oryginalnych, jednak kolejne przykłady enancjoselektywnych reakcji wspomaganých wysokociśnieniowo, są w trakcie realizacji, a część z nich na etapie przygotowania manuskryptu.

Nasze badania mogą wpłynąć również na dalszy rozwój katalizy w warunkach wysokociśnieniowych i przyczynić się do większego zainteresowania tym sposobem aktywowania wśród chemików, oraz do opracowania nowych efektywnych sposobów prowadzenia ważnych reakcji w warunkach wysokociśnieniowych, kiedy zawodzi podejście klasyczne. Wiedza o tych procesach i korzyściach wynikających ze stosowania wysokich ciśnień, wydaje się być bardzo ważna, a w przyszłości może mieć nawet znaczenie aplikacyjne, na co również ma wpływ postęp w budowie reaktorów wysokociśnieniowych.

## 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych.

### 5. a) Podsumowanie dorobku naukowego

Całkowita liczba publikacji oryginalnych	37
Rozdziały w książkach	1
Liczba publikacji po uzyskaniu stopnia doktora	25
Sumaryczny IF (zgodnie z rokiem publikacji)	138,443
IF publikacji po uzyskaniu stopnia doktora	107,54
Sumaryczna liczba cytowań	869
Sumaryczna liczba cytowań bez autocytowań	764
Liczba cytowań prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora bez autocytowań	644
Indeks Hirscha	16

*Dane uzyskano na podstawie Web of Knowledge (18 kwietnia 2019)*



**5.b) Publikacje po uzyskaniu stopnia doktora (od roku 2006; inne niż H1-H7)**

(liczbę cytowań podano na podstawie Web of Knowledge, tylko dla prac, które uzyskały ich co najmniej 15)

1. Majer, J.; Jurczak, J.; Kwiatkowski, P.\*; Cotarca, L.; Jung, M. E.; Caille, J.-C. „*Asymmetric synthesis of (-)-bisetone via a highly enantioselective hetero-Diels–Alder reaction*” *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 8463-8469.  
IF<sub>2013</sub> = 2,817, jako autor korespondencyjny
2. Dudziński, K.; Pakulska, A. M.; Kwiatkowski, P.\* „*An Efficient Organocatalytic Method for Highly Enantioselective Michael Addition of Malonates to Enones Catalyzed by Readily Accessible Primary Amine-Thiourea*” *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4222–4225.  
(Highlighted in *Organic Chemistry Portal* – <http://www.organic-chemistry.org/abstracts/lit3/756.shtm>)  
IF<sub>2012</sub> = 6,142, 29 cytowań, jako autor korespondencyjny
3. Kwiatkowski, P.; Beeson, T. D.; Conrad J. C. MacMillan, D. W. C. „*Enantioselective Organocatalytic  $\alpha$ -Fluorination of Cyclic Ketones*” *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1738-1741.  
(Highlighted in *Synfacts* **2011**, 438.)  
IF<sub>2011</sub> = 9,907, 136 cytowań
4. Majer, J.; Kwiatkowski, P.; Jurczak, J. „*Enantioselective Friedel-Crafts Reaction of Acylpyrroles with Glyoxylates Catalyzed by BINOL-Ti(IV) complexes*” *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5944–5947.  
IF<sub>2012</sub> = 5,862, 15 cytowań
5. Mueller, L.; Jakubowski, W.; Matyjaszewski, K.; Pietrasik, J.; Kwiatkowski, P.; Chaladaj, W.; Jurczak, J. “*Synthesis of high molecular weight polystyrene using AGET ATRP under high pressure*” *Eur. Polym. J.* **2011**, *47*, 730-734.  
IF<sub>2011</sub> = 2,739, 37 cytowań
6. Lumbroso, A.; Kwiatkowski, P.; Blonska, A.; Le Grogne, E.; Beaudet, I.; Jurczak, J.; Jarosz, S. Quintard, J.-P. “*Addition of  $\gamma$ -Silyloxyallyltins on Ethyl Glyoxylates: Evaluation of the Influence of the Experimental Conditions on the Stereochemical Course of the Reaction*” *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1570-1580.  
IF<sub>2010</sub> = 3,011
7. Majer, J.; Kwiatkowski, P.; J.; Jurczak, J. „*Highly Enantioselective Friedel–Crafts Reaction of Thiophenes with Glyoxylates: Formal Synthesis of Duloxetine*” *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4636-4639.  
IF<sub>2009</sub> = 5,420, 30 cytowań
8. Kwiatkowski, P.; Mucha, P.; Mlostoń, G.; Jurczak, J. „*Novel Chiral C<sub>2</sub>-Symmetric Bis-Imidazole-N-Oxides as Promising Organocatalysts for Enantioselective Allylation of Aromatic Aldehydes*” *Synlett* **2009**, 1757-1760.  
IF<sub>2009</sub> = 2,718, 23 cytowania

9. Kowalczyk, R.; Kwiatkowski, P.; Skarżewski, J.; Jurczak, J. „*Enantioselective Nitroaldol Reaction Catalyzed by Sterically Modified Salen-Chromium Complexes*” *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 753-756.  
IF<sub>2009</sub> = 4,219, 77 cytowań
10. Kwiatkowski, J.; Majer, J., Kwiatkowski, P.; J.; Jurczak, J. „*Simple and Efficient Synthesis of Racemic Substituted Mandelic Acid Esters from Nonactivated Arenes and Ethyl Glyoxylate*” *Synthesis* **2008**, 3237-3244.  
IF<sub>2008</sub> = 2,447
11. Chaładaj, W.; Kwiatkowski, P.; Jurczak, J. „*Improvement of the reactivity and selectivity of the oxo-Diels-Alder reaction by steric modification of the salen-chromium catalyst*” *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6810-6811.  
IF<sub>2008</sub> = 2,538
12. Majer, J.; Kwiatkowski, P.; J.; Jurczak, J. „*Highly Enantioselective Synthesis of 2-Furanyl-hydroxyacetates from Furans via the Friedel–Crafts Reaction*” *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2955-2958.  
IF<sub>2008</sub> = 5,128, 18 cytowań
13. Kwiatkowski, P.; Jurczak, J.; Pietrasik, J.; Jakubowski, W.; Mueller, L.; Matyjaszewski, K. „*High Molecular Weight Polymethacrylates by AGET ATRP under High Pressure*” *Macromolecules* **2008**, *41*, 1067-1069.  
IF<sub>2008</sub> = 4,407, 102 cytowania
14. Chaładaj, W.; Kwiatkowski, P.; Majer, J.; Jurczak, J. „*Enantioselective glyoxylate-ene reaction catalyzed by (salen)chromium(III) complexes*” *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2405-2408.  
IF<sub>2007</sub> = 2,615, 16 cytowań
15. Kwiatkowski, P.; Kwiatkowski, J.; Majer, J.; Jurczak, J. „*Synthesis of chiral 4-substituted 2-hydroxypent-4-enoic acid derivatives via diastereoselective ene reaction promoted by ZnBr<sub>2</sub>*” *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 215-223.  
IF<sub>2007</sub> = 2,634
16. Chaładaj, W.; Kwiatkowski, P.; Jurczak, J. „*Sterically Modified Chiral (Salen)Cr(III) Complexes - Efficient Catalysts for the Oxo-Diels-Alder Reaction Between Glyoxylates and Cyclohexa-1,3-diene*” *Synlett* **2006**, 3263-3266.  
(Highlighted in *Synfacts* **2007**, 296.)  
IF<sub>2006</sub> = 2,838
17. Kwiatkowski, P.; Majer, J.; Chaładaj, W.; Jurczak, J. „*Highly Diastereoselective Friedel-Crafts Reaction of Furans with 8-Phenylmenthyl Glyoxylate*” *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5045-5048.  
(Highlighted in *Synfacts* **2007**, 71.)  
IF<sub>2006</sub> = 4,659

18. Kwiatkowski, P.; Wojaczyńska, E.; Jurczak, J. „*Asymmetric Friedel-Crafts reaction of furans with alkyl glyoxylates catalyzed by (salen)Co(II) complexes*”  
*J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 257, 124-131.  
IF<sub>2006</sub> = 2,511
19. Kwiatkowski, P.; Chaładaj, W.; Jurczak, J. „*Catalytic asymmetric allylation of aldehydes using the chiral (salen)chromium(III) complexes*”  
*Tetrahedron* **2006**, 62, 5116-5125.  
IF<sub>2006</sub> = 2,817, 19 cytowań

### 5.c) Publikacje przed uzyskaniem stopnia doktora (12 prac, lata 2000-2005):

1. Kwiatkowski, P.; Chaładaj, W.; Jurczak, J. „*A Sterically Modified (Salen)Chromium(III) Complex – An Efficient Catalyst for High-Pressure Asymmetric Allylation of Aldehydes*”  
*Synlett* **2005**, 2301-2304.  
IF<sub>2005</sub> = 2,693, 17 cytowań
2. Kwiatkowski, P.; Chaładaj, W.; Malinowska, M.; Asztemborska, M.; Jurczak, J. „*The high-pressure [4+2]cycloaddition of 1-methoxybuta-1,3-diene to the glycolaldehyde-derived heterodienophiles, catalyzed by chiral metallosalen complexes*”  
*Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2959-2964.  
IF<sub>2005</sub> = 2,429, 16 cytowań
3. Kosior, M.; Kwiatkowski, P.; Asztemborska, M.; Jurczak, J. „*Stereochemistry of the Diels-Alder reaction at high pressure: diastereo- and enantioselective [4+2]cycloaddition of buta-1,3-diene to glyoxylic acid derivatives, catalysed by (salen)chromium(III) complexes*”  
*Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2897-2900.  
IF<sub>2005</sub> = 2,429
4. Kwiatkowski, P.; Jurczak, J. „*High-pressure enantioselective allylation of aldehydes catalyzed by (salen)chromium(III) complexes*”  
*Synlett* **2005**, 227-230.  
IF<sub>2005</sub> = 2,693
5. Kiegiel, K.; Bałakier, T.; Kwiatkowski, P.; Jurczak, J. „*Diastereoselective allylation of N-glyoxyloyl-(2R)-bornane-10,2-sultam and (1R)-8-phenylmenthyl glyoxylate. Synthesis of (2S,4S)-2-hydroxy-4-hydroxymethyl-4-butanolide*”  
*Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3869-3878.  
IF<sub>2004</sub> = 2,386
6. Kwiatkowski, P.; Asztemborska, M.; Jurczak, J. „*The enantioselective Diels-Alder reaction of 1-methoxybuta-1,3-diene with n-butyl glyoxylate catalyzed by the (salen)Cr(III)Cl and Co(II) complexes*”  
*Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3189-3194.  
IF<sub>2004</sub> = 2,386, 17 cytowań
7. Malinowska, M.; Kwiatkowski, P.; Jurczak, J. „*The enantioselective high-pressure Diels-Alder reaction of 1-methoxybuta-1,3-diene with tert-butyl-dimethylsilyloxy-acetaldehyde catalyzed by (salen)Co(II) and (salen)Cr(III)Cl complexes*”  
*Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7693-7696.  
IF<sub>2004</sub> = 2,484, 24 cytowania

8. Kwiatkowski, P.; Asztemborska, M.; Jurczak, J. „*The enantioselective Diels-Alder reaction of 1-methoxybuta-1,3-diene with n-butyl glyoxylate catalyzed by Jacobsen's chromium complexes*”  
*Synlett* **2004**, 1755-1758.  
IF<sub>2004</sub> = 2,738, 16 cytowań
9. Kwiatkowski, P.; Chaładaj, W.; Jurczak, J. „*Enantioselective allylation of alkyl glyoxylates catalyzed by (salen)chromium(III) complexes*”  
*Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5343-5346.  
IF<sub>2004</sub> = 2,484
10. Kwiatkowski, P.; Wojaczyńska, E.; Jurczak, J. „*(Salen)Co(II) complex – an efficient catalyst for the high-pressure Friedel-Crafts reaction of 2-methylfuran with alkyl glyoxylates*”  
*Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3643-3645.  
IF<sub>2003</sub> = 2,178, 19 cytowań
11. Kwiatkowski, P.; Asztemborska, M.; Caille, J.-C.; Jurczak, J. „*Enantioselective [4+2]Cycloaddition of buta-1,3-dienes to alkyl glyoxylatas catalyzed by the chiral (salen)chromium (III) complex*”  
*Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 506-509.  
IF<sub>2003</sub> = 3,783, 15 cytowań
12. Raczko, J.; Achmatowicz, M.; Kwiatkowski, P.; Chapuis, Ch.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Jurczak, J. „*Asymmetric syn-dihydroxylation of  $\gamma$ -substituted (2R)-N-( $\beta,\gamma$ -enoyl)bornane-10,2-sultams*”  
*Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1027-1041.  
IF<sub>2000</sub> = 2,22

Piotr Kwiatkowski