

PRACOWNIA STEREOKONTROLOWANEJ SYNTEZY ORGANICZNEJ

Kierownik Pracowni: prof. dr hab. Tomasz Bauer

PRACOWNICY AKADEMICY:

prof. dr hab. Tomasz Bauer
dr hab. Anna Piątek, prof. ucz.
dr hab. Michał Chmielewski, prof. ucz.
dr hab. Piotr Kwiatkowski
dr hab. Piotr Piątek
dr hab. Jan Romański
dr Paweł Brzemiński
dr Adrian Fabisiak
dr Katarzyna Sęktas
dr Krzysztof Ziach

MAGISTRANCI:

1. Natalia Chorzewska
2. Yusuf Hakim
3. Maria Korczak
4. Natalia Wojciechowska

LICENCJANCI:

1. Julia Babraj
2. Oliwia Drela
3. Paweł Gawroński
4. Aleksandra Kopeć
5. Adam Pierchała
6. Klaudia Pol
7. Katarzyna Sokulska
8. Kacper Szczepański
9. Damian Żak

DOKTORANCI:

1. mgr Olga Drapała
2. mgr Michał Głowacki
3. mgr Damian Jaglenieć
4. mgr Michał Kopyt
5. mgr Karol Kraszewski
6. mgr Krystyna Masłowska - Jarzyna
7. mgr Paulina Morawska
8. mgr Adam Rajkiewicz
9. mgr Aleksandra Sęk
10. mgr Alicja Szulińska
11. mgr Monika Wanat
12. mgr inż. Marcin Wiszniewski
13. mgr Maciej Zakrzewski
14. mgr Marta Zaleskaya - Hernik
15. mgr Dominika Załubiniak
16. mgr Katarzyna Żuk

STUDENCI ZWIĄZANI Z PRACOWNIĄ:

1. Paulina Knoff
2. Aleksandra Kopeć
3. Katarzyna Koptas
4. Zofia Łaptaś
5. Jakub Narodowicz
6. Michał Prokopski
7. Michał Przysaś
8. Beata Suska
9. Wojciech Witkowski
10. Bartłomiej Zawada



Doktoraty zakończone: 3
Doktoraty w toku: 16
Magisteria zakończone: 4
Licencjaty zakończone: 9

Źródła finansowania badań w 2021 roku

- BST 501-D112-01-1120000 z. 5011000301 prof. dr hab. Tomasz Bauer
- BST 501-D112-01-1120000 z. 5011000369 dr hab. Michał Chmielewski, prof. ucz.
- BST 501-D112-01-1120000 z. 5011000342 dr hab. Piotr Piątek
- BST 501-D112-01-1120000 z. 5011000318 dr hab. Jan Romański
- 2015/19/B/ST5/00723 prof. dr hab. Tomasz Bauer, Przegrupowanie Achmatowicza optycznie czynnych alkoholi i amin allilowych jako skuteczne narzędzie w stereokontrolowanej syntezie skomplikowanych związków organicznych (OPUS 10);
- 2017/27/B/ST5/00941 dr hab. Michał Chmielewski, prof. ucz., Dynamiczna chemia kombinatoryjna w szkieletach metalo-organicznych (OPUS 14);
- 2018/31/B/ST5/02085 dr hab. Michał Chmielewski, prof. ucz., Selektywny transport anionów o znaczeniu biologicznym przez dwuwarstwę lipidową (OPUS 16);
- 2013/10/E/ST5/00348 dr hab. Piotr Kwiatkowski, Asymetryczna kataliza organiczna w warunkach wysokociśnieniowych - nowe perspektywy i zastosowania (SONATA BIS 3);
- 2018/31/N/ST5/01679 dr Adrian Fabisiak, Nowe analogi kalcytriolu o nienaturalnym pierścieniu D (Preludium 16);
- 2018/30/E/ST5/00841 dr hab. Jan Romański, Rozpoznanie, transport i ekstrakcja soli z wykorzystaniem modułowych receptorów molekularnych (SONATA BIS 8);
- IDUB 501-D112-20-0004316 dec. BOB-661-78/2021, 501-D112-20-0001242 dec. BOB-661-515/2021 (mgr Marta Zaleskaya-Hernik)
- IDUB 501-D112-20-0004316 dec. BOB-661-258/2021, 501-D112-20-0001242 dec. BOB-661-179/2021 (mgr Damian Jaglenieć)
- IDUB 501-D112-20-0001241 dec. BOB-661-387/2021 (dr hab. Jan Romański)
- IDUB 501-D112-20-0004316 dec. BOB-661-373/2021 (dr Adrian Fabisiak)
- IDUB 501-D112-20-0004316 dec. BOB-661-287/2021 (dr Paweł Brzemiński)

Prace opublikowane w 2021 roku:

- Piątek A, Chapuis, Ch, „Regioselective Short Synthesis of Epiisoborneol Neopentyl Ether as Chiral Auxiliary: An Absolute Configuration Reset”, *Helvetica Chimica Acta*, 2021, 104, e2100142, IF = 2.164
- Masłowska-Jarzyna, K, Korczak, M.L, Chmielewski, M.J, „Boosting Anion Transport Activity of Diamidocarbazoles by Electron Withdrawing Substituents” *Frontiers in Chemistry*, 2021, 9:690035, IF = 5.221
- Masłowska-Jarzyna, K, Korczak, M.L, Wagner, J.A, Chmielewski, M.J, „Carbazole-Based Colorimetric Anion Sensors”, *Molecules*, 2021, 26, 3205-3221, IF = 4.412
- Pomorski, R, García-Valverde, M, Quesada, R, Chmielewski, M.J, Transmembrane anion transport promoted by thioamides, *RSC Advances*, 2021, 11, 12249-12253, IF = 3.361
- Kim, T.-K, Atigadda, V, Brzemiński, P, Fabisiak, A, Tang, E.K.Y, Tuckey, R.C, Reitner, R.J, Slominski, A.T, Detection of Serotonin, Melatonin, and Their Metabolites in Honey, *ACS Food Science and Technology*, 2021, 1, 1228-1235
- Zakrzewski, M, Załubiniak, D, Piątek, P, Development of effective potassium acetate extractant, *RSC Advances*, 2021, 11, 10860-10865, IF = 3.119
- Kaczmarczyk, B, Kisiel, A, Piątek, P, Maksymiuk, K, Michalska, A, Induced ion-pair formation/ de-aggregation of rhodamine B octadecyl ester for anion optical sensing: Towards ibuprofen selective optical sensors, *Talanta*, 2021, 227, 122147, IF = 5.339
- Zakrzewski, M., Piątek, P, Heteroditopic receptor flexibility - an important design principle for effective ion pair extractants based on carboxylate studies, *New Journal of Chemistry*, 2021, 45, 18635-18640, IF = 3.591
- Zaleskaya-Hernik, M, Dobrzycki, Ł, Karbarz, M, Romański, J, Fluorescence recognition of anions using a heteroditopic receptor: Homogenous and two-phase sensing, *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22, 13396-12408, IF= 5.924
- Jaglenieć, D, Walczak, N, Dobrzycki, Ł, Romański, J, Utilizing an amino acid scaffold to construct heteroditopic receptors capable of interacting with salts under interfacial conditions *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22, 10754 - 10772, IF= 5.924
- Marcisz, K, Romanski, J, Karbarz, M, Electroresponsive microgel able to form a monolayer on gold through self-assembly, *Polymer*, 2021, 229, 123992, IF= 4.430
- Zaleskaya, M, Jaglenieć, D, Romański, J, Macrocylic squaramides as ion pair receptors and fluorescent sensors selective towards sulfates, *Dalton Transactions*, 2021, 50, 3904-3915. IF= 4.390
- Jaglenieć, D, Wilczek, M, Romański, J, Tripodal, squaramide-based ion pair receptor for effective extraction of sulfate salt, *Molecules*, 2021, 26, 2751-2764, IF= 4.412

Zgłoszenia patentowe w 2021 roku:

- Leszczyński, P.J, Grochala, W.R, Mazej, Z, Jurchakowski, R.R, Potczyński, P, Kwiatkowski, P, Kazmierczuk, K, Nawrocka, E, Jadwiszczak, M, „Sposób oligomeryzacji węglowodorów nienasyconych”. P.439148

Σ IF₂₀₂₁: 52,5

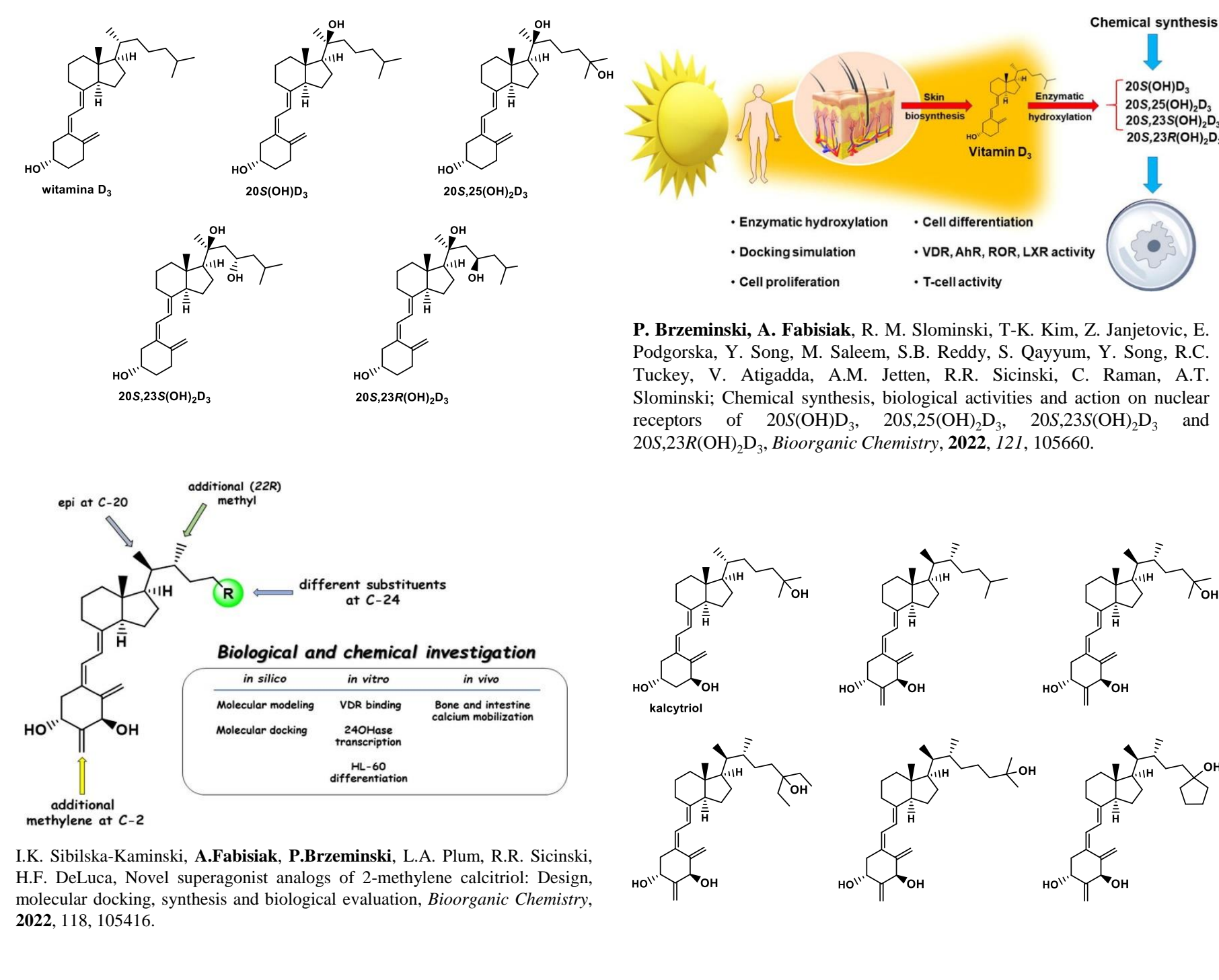
PRACOWNIA STEREOKONTROLOWANEJ SYNTEZY ORGANICZNEJ

Synteza i badania biologiczne metabolitów i analogów witaminy D₃

Paweł Brzeziński, Adrian Fabisiak

Ubiegłoroczne badania dotyczyły zaprojektowania i przeprowadzenia syntezy hydroksylowanych metabolitów witaminy D₃, takich jak: 20S(OH)₂D₃, 20S,25(OH)₂D₃, 20S,23S(OH)₂D₃ i jego epimeru 20S,23S(OH)₂D₃ będących produktami szlaku nieklasycznej aktywacji cholekalcyferolu przez hydroksylazy CYP11A1 i CYP27B1. Otrzymane związki zostały poddane badaniom biologicznym w zakresie różnicowania i proliferacji komórek, podatności na dalsze reakcje enzymatycznej hydroksylacji, a także badaniom *in silico* określającym przewidywany stopień ich powinowactwa do receptorów VDR, AhR, LXR i ROR.

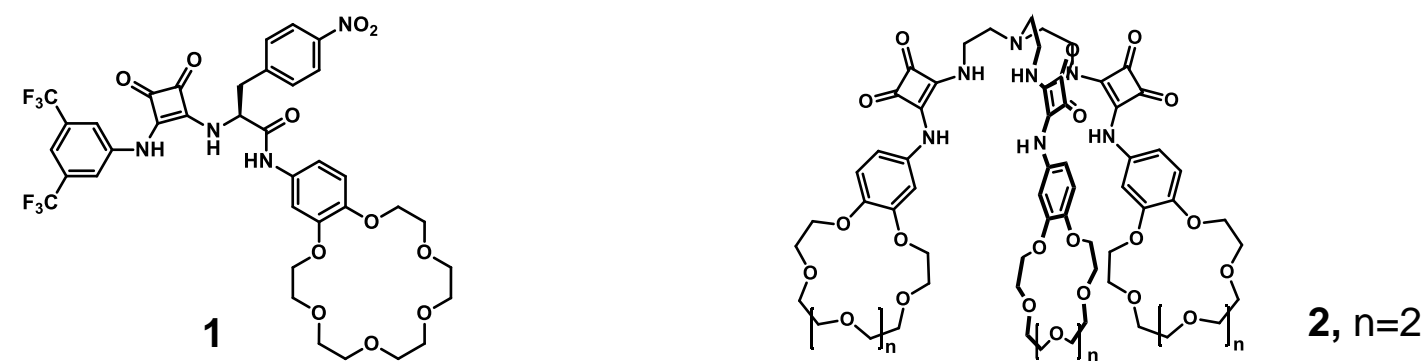
Ponadto, w naszym laboratorium zsyntezowana została nowa klasa analogów 2-metyleno kalcytriolu, które okazały się posiadać właściwości charakterystyczne dla tzw. superagonistów receptora witaminy D₃ (VDR). Otrzymane związki wykazywały wysoką aktywność biologiczną *in vitro* oraz *in vivo*, wywierając duży wpływ na kości przy szczególnie podwyższonym jelitowym transporcie wapnia u myszy.



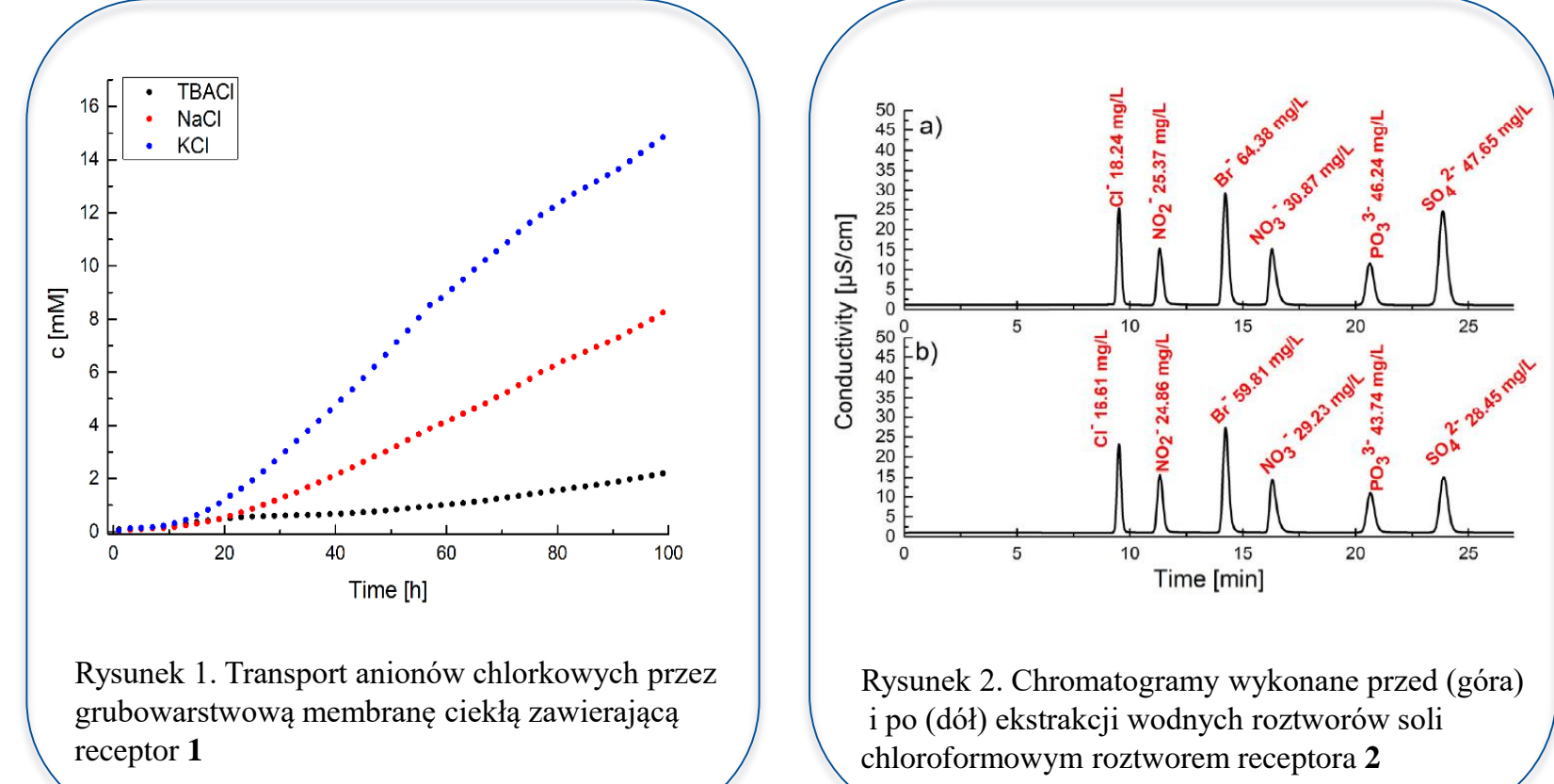
Ekstrakcja i transport soli z wykorzystaniem receptorów par jonowych.

Damian Jaglencic, Lukasz Dobrzycki, Marcin Wilczek, Jan Romański

W ramach prowadzonych badań postanowiono wykorzystać różne platformy molekularne do konstrukcji receptorów zdolnych do jednoczesnego wiązania kationów i anionów. Grupy funkcyjne aminokwasu oraz tris(2-aminoetylo)aminy posłużyły do wprowadzenia odpowiednich domen wiążących jak również na ich zwiokrotnienie, mające na celu efektywne wiązanie par jonowych. Domena wiążąca aniony w tych układach to funkcja amidu kwasu kwadratowego natomiast za wiązanie kationu odpowiedzialna była jednostka eteru benzokoronowego.



Otrzymano również analogiczne związki pozbawione domen wiążących kationy i wykazano, że tylko dwufunkcyjne receptory soli (1 i 2) są w stanie kooperatywnie wiązać pary jonowe. Związki te tworzą trwałe kompleksy z wybranymi solami a w przypadku oddziaływania receptorów z solami siarczanowymi tworzą się kompleksy o bardziej złożonej stechiometrii. Wykazano, że związek 1 jest skutecznym transporterem anionów chlorkowych i siarczanowych a proces ten jest bardziej efektywny w obecności kationów (Rysunek 1). Różnicowanie stechiometrii tworzonych kompleksów wykorzystano do selektywnej ekstrakcji ekstremalnie hydrofilowej soli siarczanowej z warstwy wodnej do warstwy organicznej (Rysunek 2).



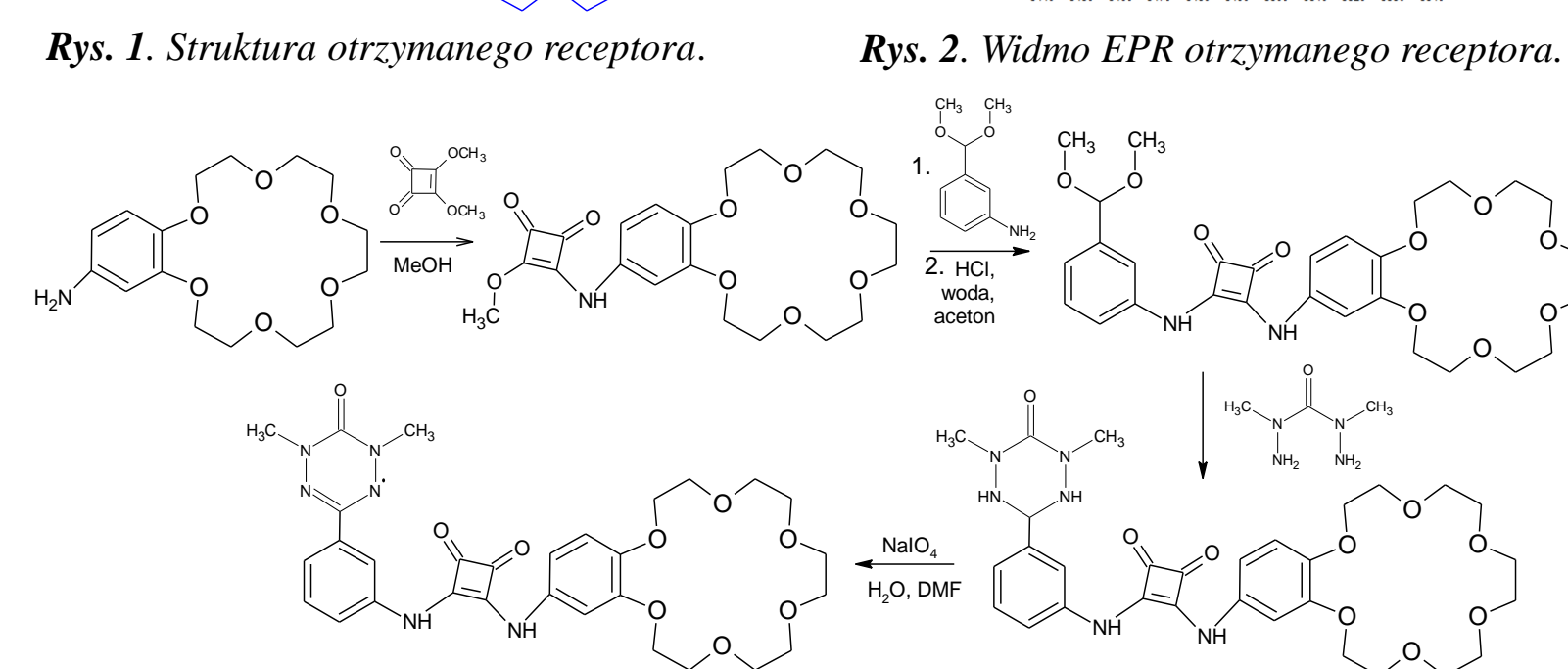
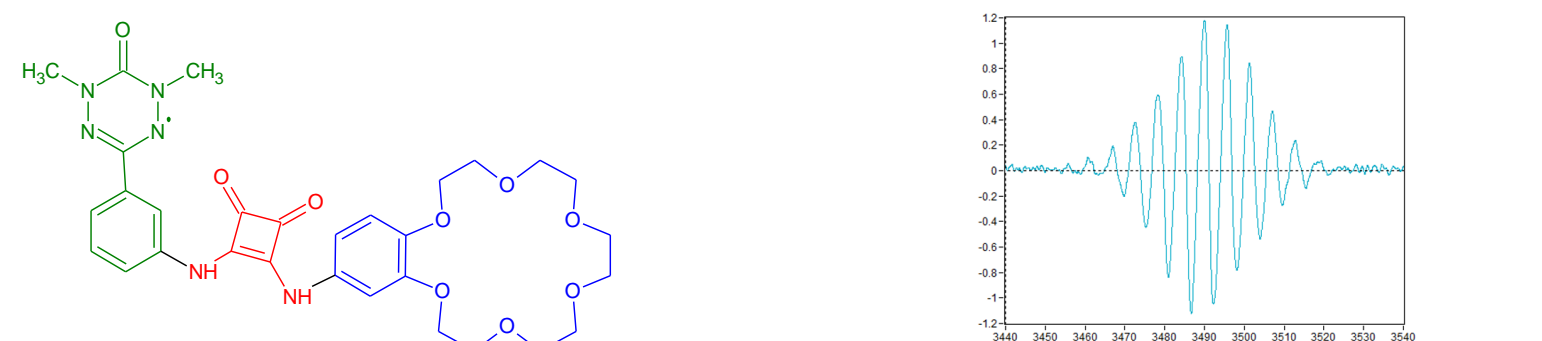
[1] Jaglencic, D., Wilczek, M., Romański, J. (2021) *Molecules*, 26 (9), 2751-2764.
[2] Jaglencic, D., Waleczek, N., Dobrzycki, L., Romański, J. (2021) *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (19), 10754 - 10772.

NARODOWE CENTRUM NAUKI 2018/30/ST/5/00841

Receptory molekularne zawierające w swojej strukturze wierzchołek i amid kwasu kwadratowego

Katarzyna Koptas, Marta Zaleskaya-Hernik, Krzysztof Ziach, Jan Romański

Receptory molekularne to związki chemiczne charakteryzujące się zdolnością do kompleksowania innych molekuł za pomocą wiązań niekowalencyjnych. Otrzymano receptor molekularny zawierający w swojej strukturze eter koronowy jako domenę wiążącą kation, amid kwasu kwadratowego jak domenę wiążącą anion i wierzchołek będący wskaźnikiem kolorymetrycznym, przyłączony w pozycji *meta* pierścienia aromatycznego.



Wykonano badania kolorymetryczne kompleksowania anionów dla receptora i jego prekursora (związek przed wygenerowaniem rodnika) w chloroformie. Dla receptora zaobserwowano wyraźne zmiany barwy. Wykonano również miareczkowania pod kontrolą UV-Vis i NMR w celu określenia zdolności tworzenia kompleksów z anionami i kationami.



Rys. 4. Wyniki miareczkowania (1H NMR) prekursora receptora roztworem TBACl. Rys. 5. Zmiana koloru receptora (na górze) i jego prekursora (na dole) pod wpływem dodatku anionu.

Regioselektywna synteza pomocnika chiralnego episorboreolo-neopentylu eteru

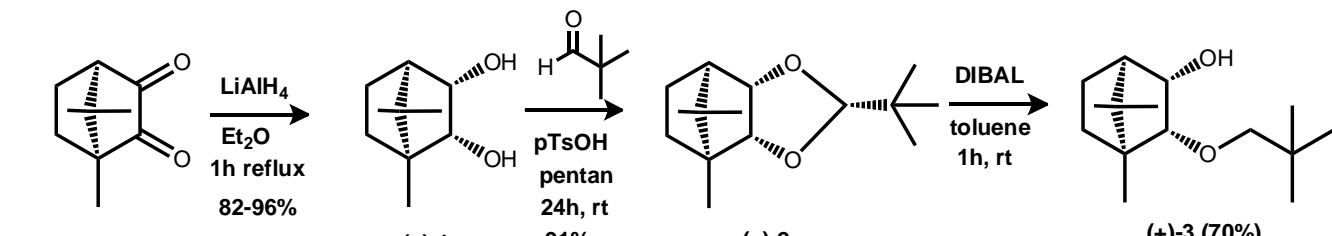
dr hab. Anna Piątek prof. ucz.

Na początku lat 80-tych XX w. prężnie rozwijała się idea pomocnika chiralnego stosowanego w diastereoselektywnej syntezie organicznej. Wprowadzono szereg chiralnych pochodnych (-)-mentolu, (-)-8-fenylo mentolu, (-)-(1S) i (+)-(1R)-kamfory oraz jej strukturalnych modyfikacji.

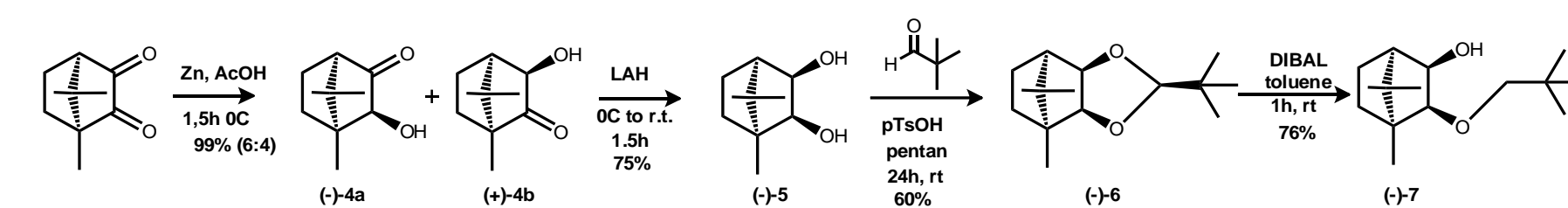
Wtedy też zainteresowano się akrylanami pochodnymi chiralnych sec-alkoholi, których zastosowanie w reakcji Dielsa-Aldera pozwoliło na opracowanie wydajniejszych asymetrycznych metod otrzymywania (-)-β-Santalenu.

Wciąż widząc potencjał i zainteresowanie pomocnikami chiralnymi postanowiliśmy zaproponować zmodyfikowaną, regioselektywną syntezę episorboreolo-neopentylu eteru (+)-3.

Zaproponowana ścieżka syntetyczna jako kluczowy etap zakłada otwieranie acetalu 2, co pozwoliło na wyeliminowanie dotychczas stosowanego etapu alkilowania z użyciem słabo reaktywnego elektrofila neopentylowego. Jednocześnie skracając drogę syntetyczną o dwa etapy.



Kontynuując przyjętą strategię zaproponowaliśmy syntezę dotychczas nie znanego bis-endo alkoholu (-)-5, który następnie przekształcono w odpowiedni acetal i otworzono za pomocą DIBAL, co doprowadziło do nowego episorboreolo-neopentylu eteru (-)-7.

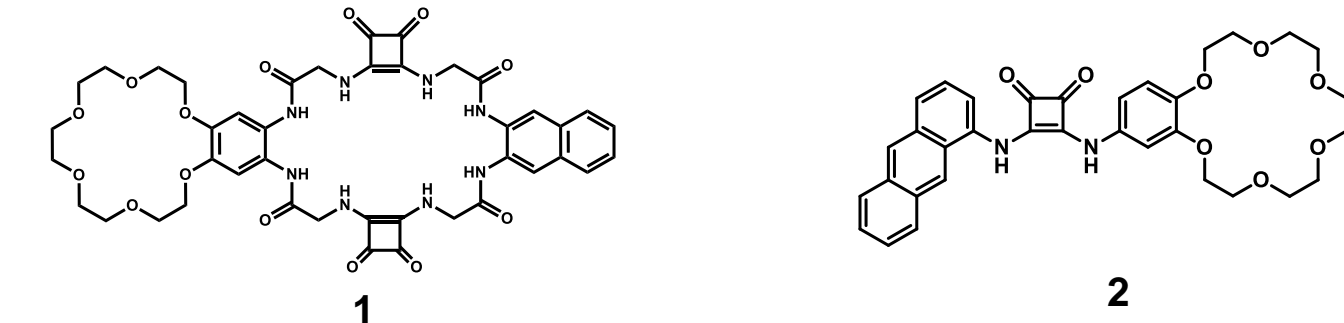


Aktualnie jesteśmy na etapie syntezy kolejnego, niearomatycznej endo analogu posiadającego podstawnik -CH₂-cykloheksanowy. Uzyskane pomocniki chiralne wykorzystamy w reakcji Dielsa-Aldera wykazując ich wpływ na uzyskiwaną indukcję asymetryczną.

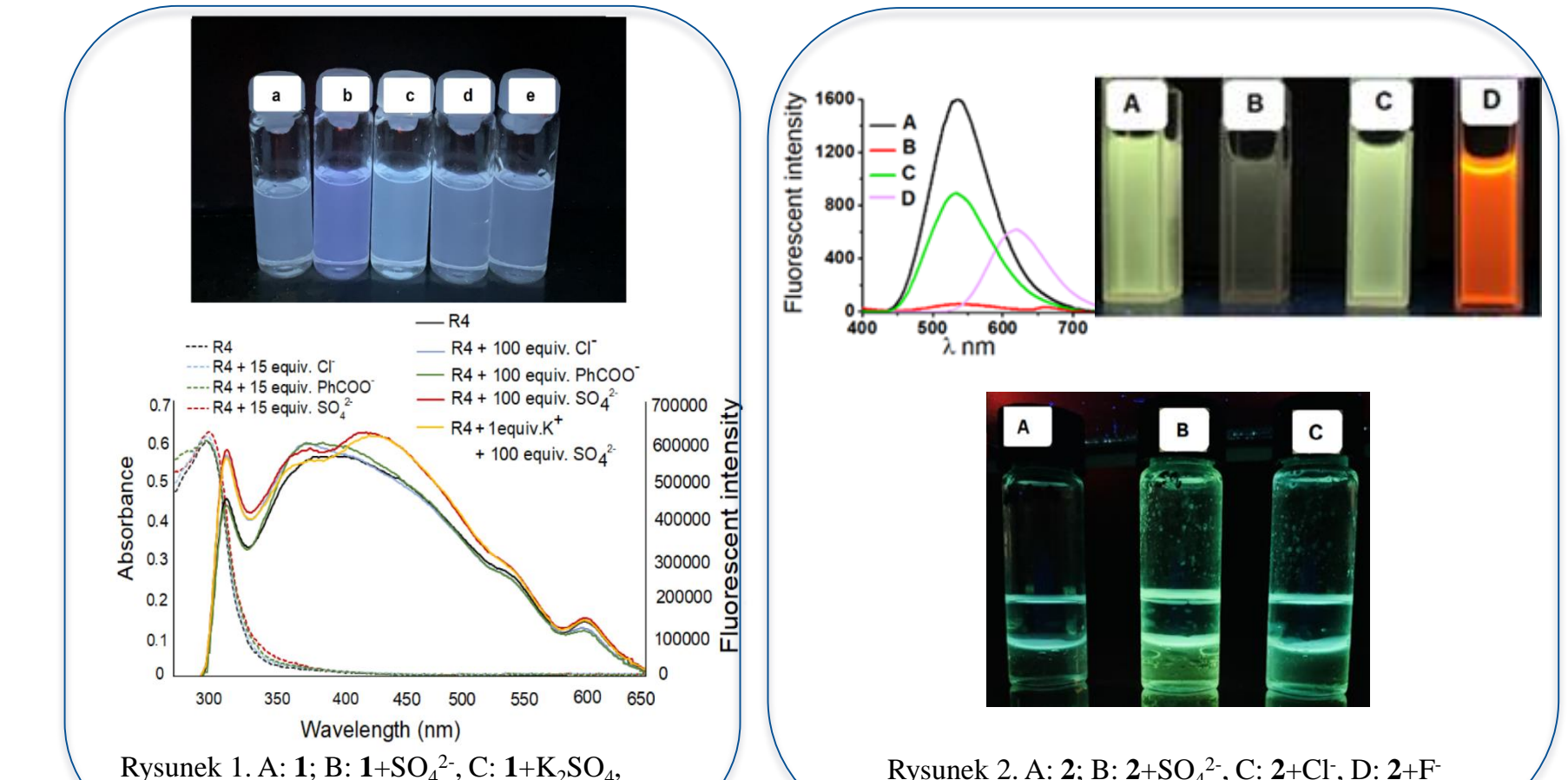
Receptory par jonowych jako optyczne sensory molekularne.

Marta Zaleskaya-Hernik, Lukasz Dobrzycki, Marcin Karbarz, Jan Romański

Receptory par jonowych to grupa związków zdolnych do jednoczesnego oddziaływania z kationami i anionami. Obecność dwóch heterogenicznych domen wiążących odpowiednio rozmieszczonych na platformie receptora może doprowadzić do kooperatywnego wiązania kationów i anionów i wyeliminowaniu konkurencji tworzenia się pary jonowej poza receptorem. W ramach prowadzonych badań wprowadzono do struktury receptora par jonowych reportera informującego o procesie wiązania jonu. Otrzymano optyczne sensory makrocycliczne oraz o „otwartej” strukturze, w których reporterami optycznymi są: jednostka naftalenu (sensor 1) oraz antracenu (sensor 2).



Za pomocą badań ¹HNMR oraz UV-Vis wykazano, że receptory par jonowych 1 i 2, w odróżnieniu od ich jednofunkcyjnych analogów, tworzą trwałe kompleksy z anionami w obecności kationu sodu i potasu. Dla makrocyclicznego sensora 1 uzyskano zmianę fluorescencji w przypadku jego oddziaływania z solami siarczanowymi (Rysunek 1). Sensor 2 natomiast, oprócz detekcji siarczanów i fluorków polegającej odpowiednio na wygaszeniu fluorescencji i zmianie barwy (Rysunek 2 góra), wykorzystano do konstrukcji układu rozpoznania soli w układach dwufazowych (Rysunek 2 dół).



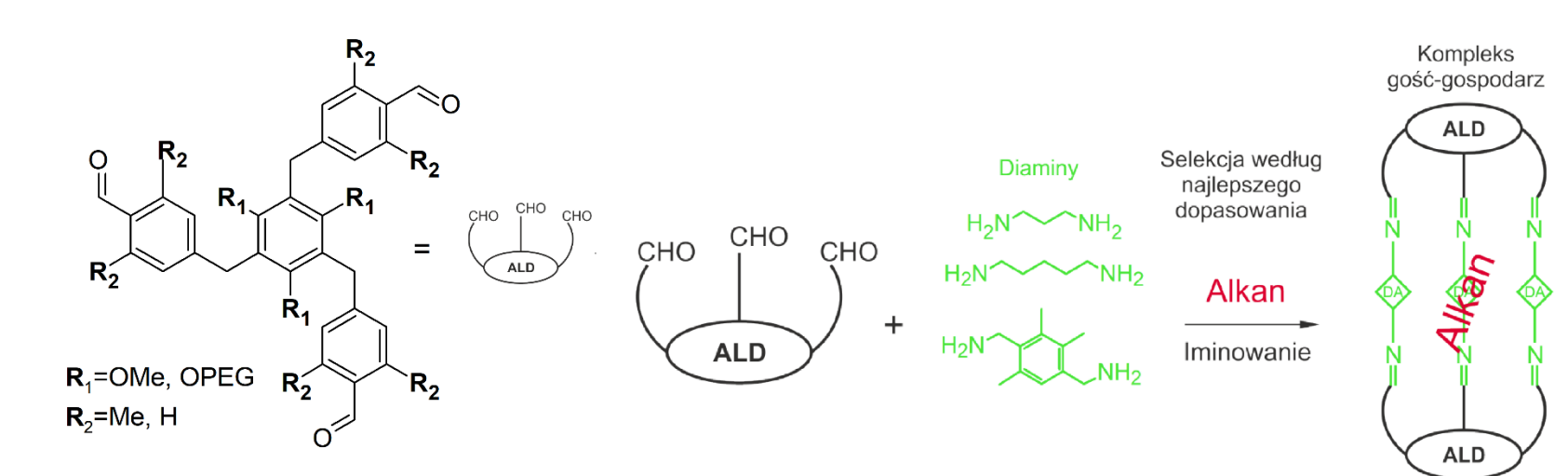
[1] Zaleskaya, M., Jaglencic, D., Romański, J. (2021) *Dalton Transactions*, 50 (11), 3904-3915.
[2] Zaleskaya-Hernik, M., Dobrzycki, L., Karbarz, M., Romański, J. (2021) *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (24), 13396-12408.

NARODOWE CENTRUM NAUKI 2018/30/ST/5/00841

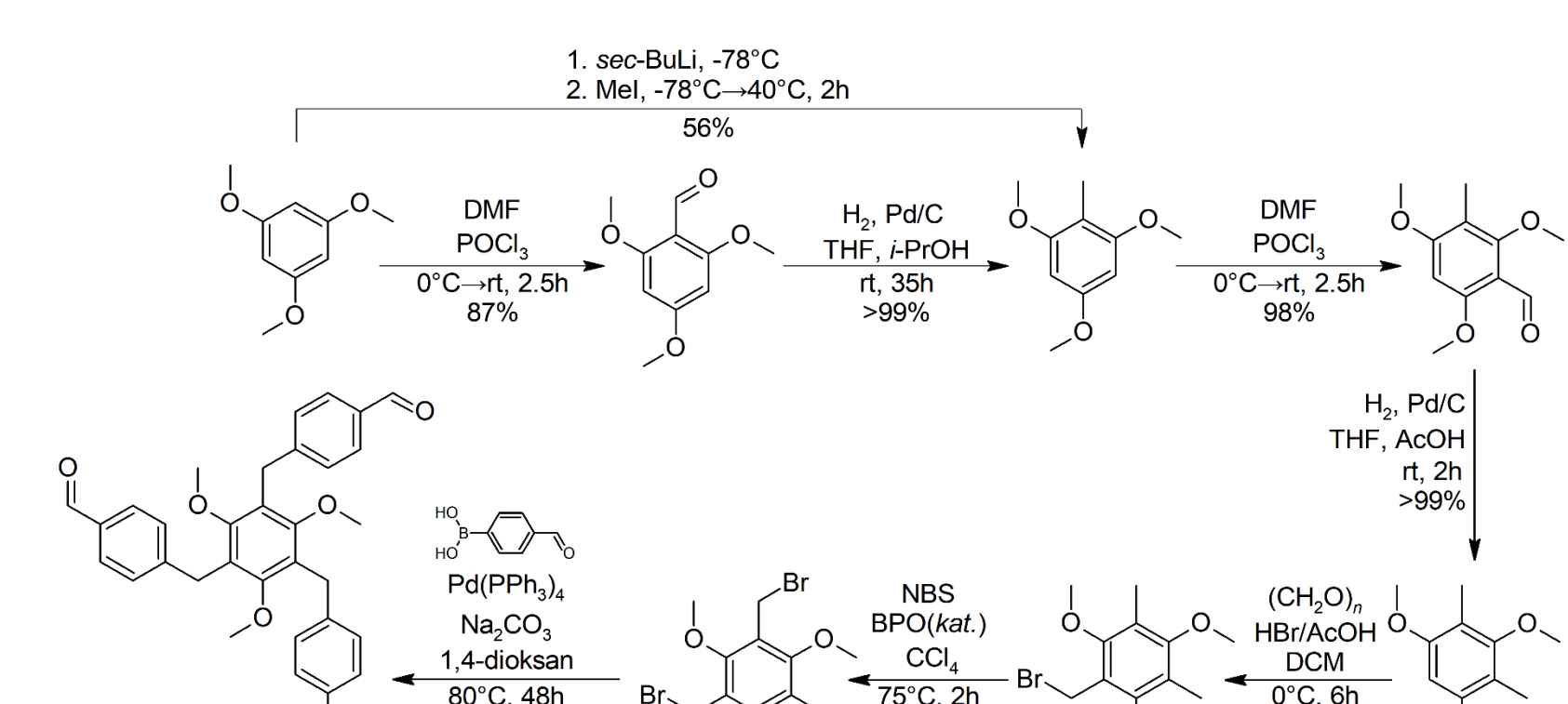
Hydrofobowe kryptyandy jako receptory niepolarnych cząsteczek obojętnych

Wojciech Witkowski, Krzysztof Ziach

Celem projektu jest otrzymanie receptorów typu kryptyandów, zdolnych do selektywnego wiązania średniej wielkości cząsteczek obojętnych, w szczególności węglowodorów alifatycznych C₆-C₁₂. Kryptyandy mają być tworzone w reakcji iminowania pomiędzy dwoma półsferycznymi trialddehydami z trzema linowymi cząsteczkami diamin, mającymi wytworzyć „ściany” receptora. Jednostki trialddehydowe determinują średnicę luki molekularnej kryptyandu, stanowią o jej osłonięciu i nadają układowi sztywność. Diaminy w głównej mierze odpowiadają za „długość” luki molekularnej, a przez to rozmiar wiązanej cząsteczki gościa.



Opracowano i zoptymalizowano syntezę modelowego substratu, 1,3,5-tris(bromometylo)-2,4,6-trimetylobenzenu, uzyskując doskonałe wydajności, a następnie przeprowadzono syntezę modelowego trialddehydu, będącego podstawowym blokiem budulcowym rodziny kryptyandów.

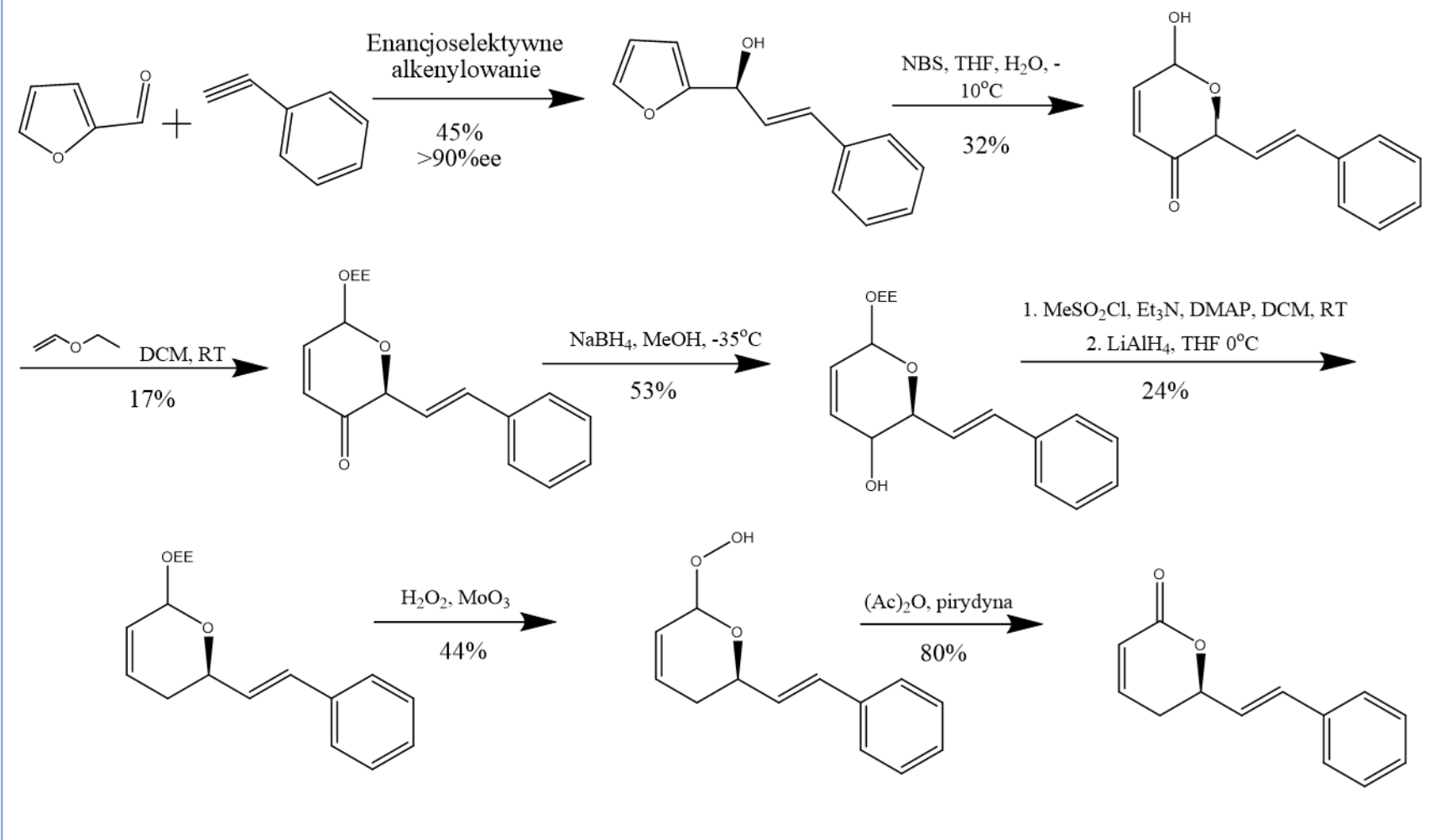
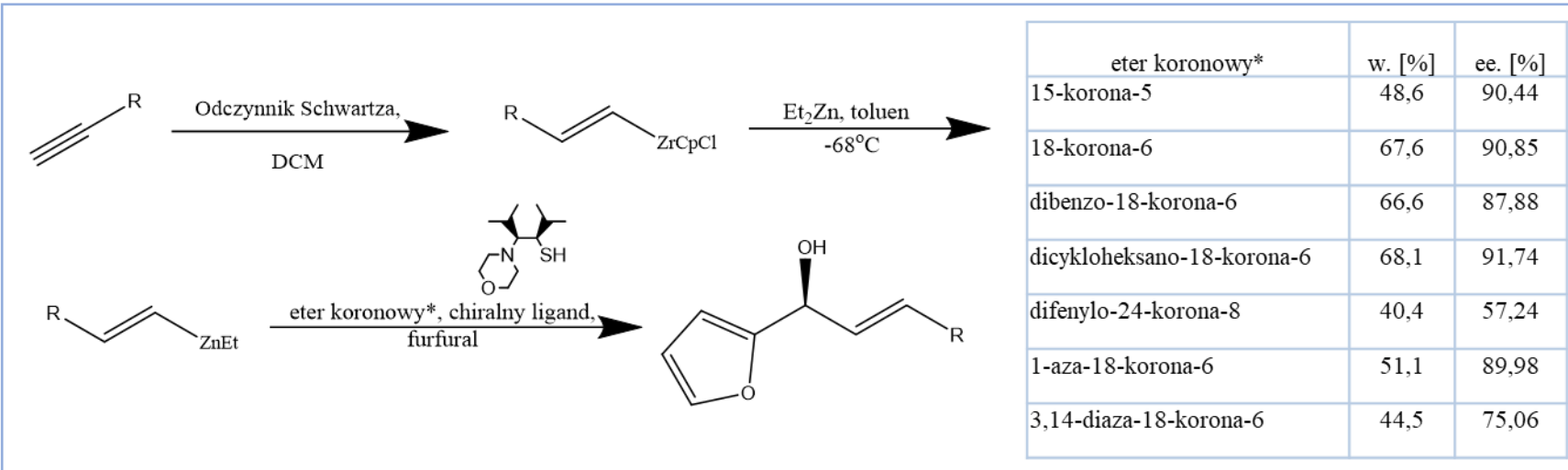


PRACOWNIA STEREOKONTROLOWANEJ SYNTEZY ORGANICZNEJ

Optymalizacja procesu enancjoselektywnego alkenylowania aldehydów oraz wykorzystanie otrzymanych produktów w syntezie związków biologicznie czynnych

Prof. dr hab. Tomasz Bauer
Mgr Paulina Morawska

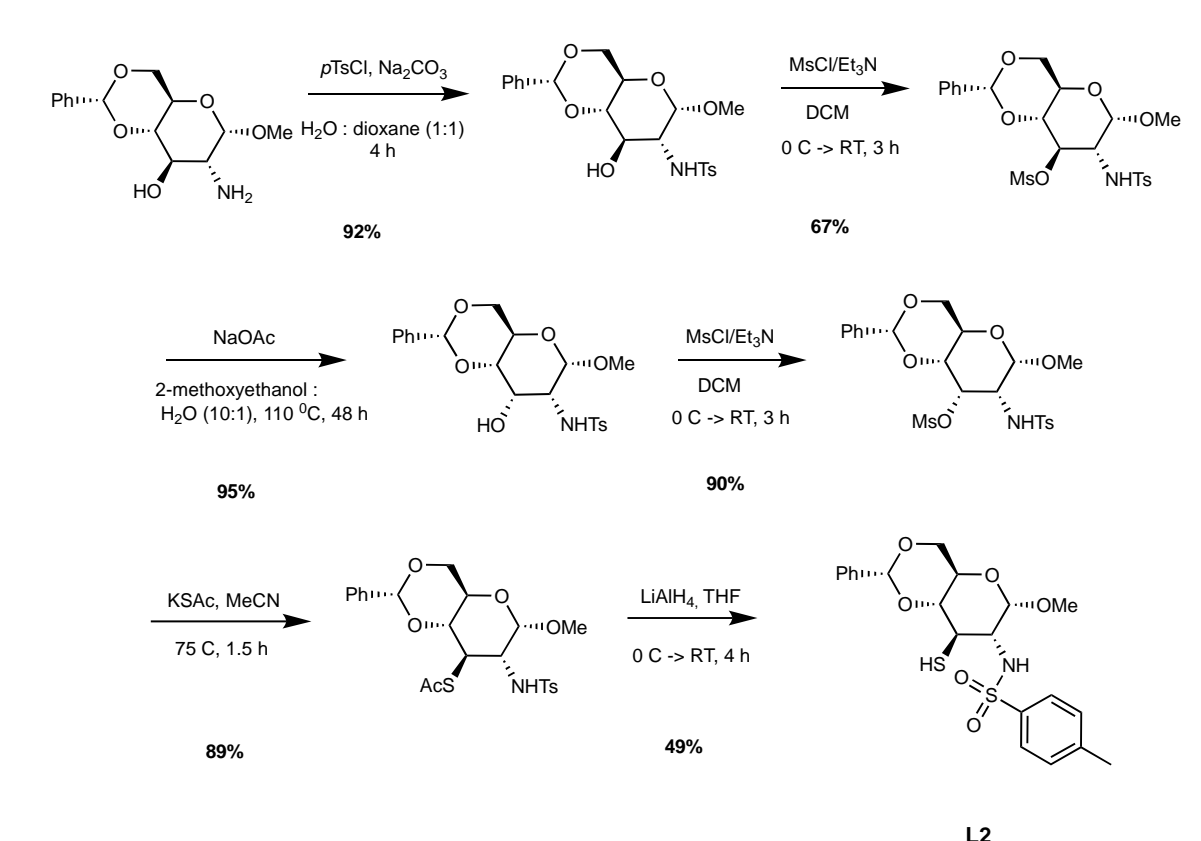
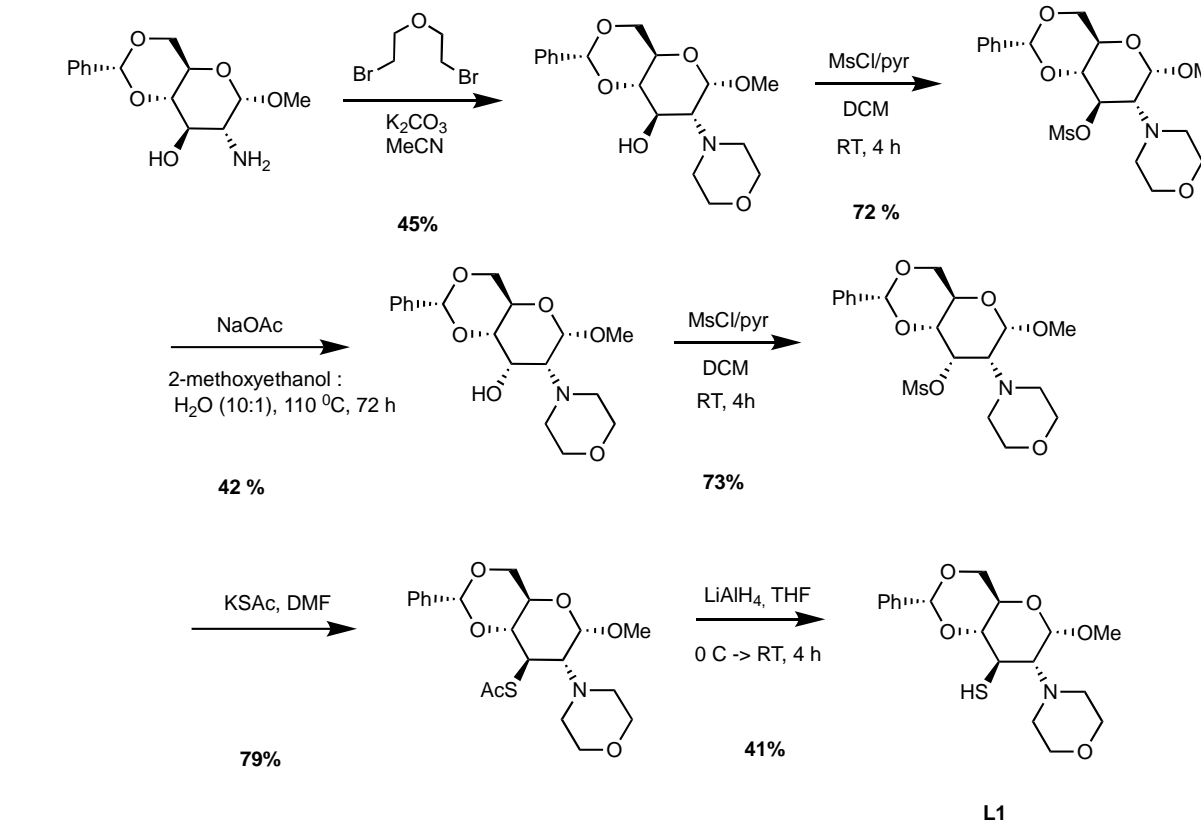
Przedmiotem badań jest udoskonalenie procesu enancjoselektywnego alkenylowania aldehydów, a w szczególności furfuralu, tak by otrzymać możliwie najwyższe nadmiary enancjomeryczne. Jako chiralnego czynnika użyto ligandów: (3R,4S)-2,5-dimetylo-4-(pirolidino-1-yl)heksan-3-oliu. Prócz optymalizacji warunków, sprawdzano wpływ serii eterów koronowych, mających na celu minimalizowanie wpływu reakcji bieżących w tle, prowadzących do racemicznych produktów. Otrzymane w ten sposób chiralne alkohole allilowe są świetnymi blokami budulcowymi w dalszej syntezie organicznej związków biologicznie czynnych. W oparciu o badaną procedurę opracowano ścieżkę syntezy goniotalaminy – związku o dużym znaczeniu farmakologicznym.



Synthesis of derivatives of methyl 3-deoxy-3-thio- α -D-glucosaminide – and their application as ligands in the enantioselective synthesis

Prof. Tomasz Bauer
Yusuf Zaim Hakim

A big-scale synthesis of two new β -amino thiol compounds, derived from D-glucosamine as a chiral ligand for the enantioselective organozinc addition has been performed. The ligands possess morpholine (L1) and sulfonamide (L2) moiety as the amine protecting group, which were accomplished in the six consecutive steps for each, from amino alcohol of D-glucosamine in 3.2% (L1) and 22.9% (L2) overall yield, respectively. The inversion of hydroxyl group at 2-position and nucleophilic substitution involving mesylate as leaving group were the critical steps. To the best of our knowledge, this type of new amino thiol ligand has not been reported.

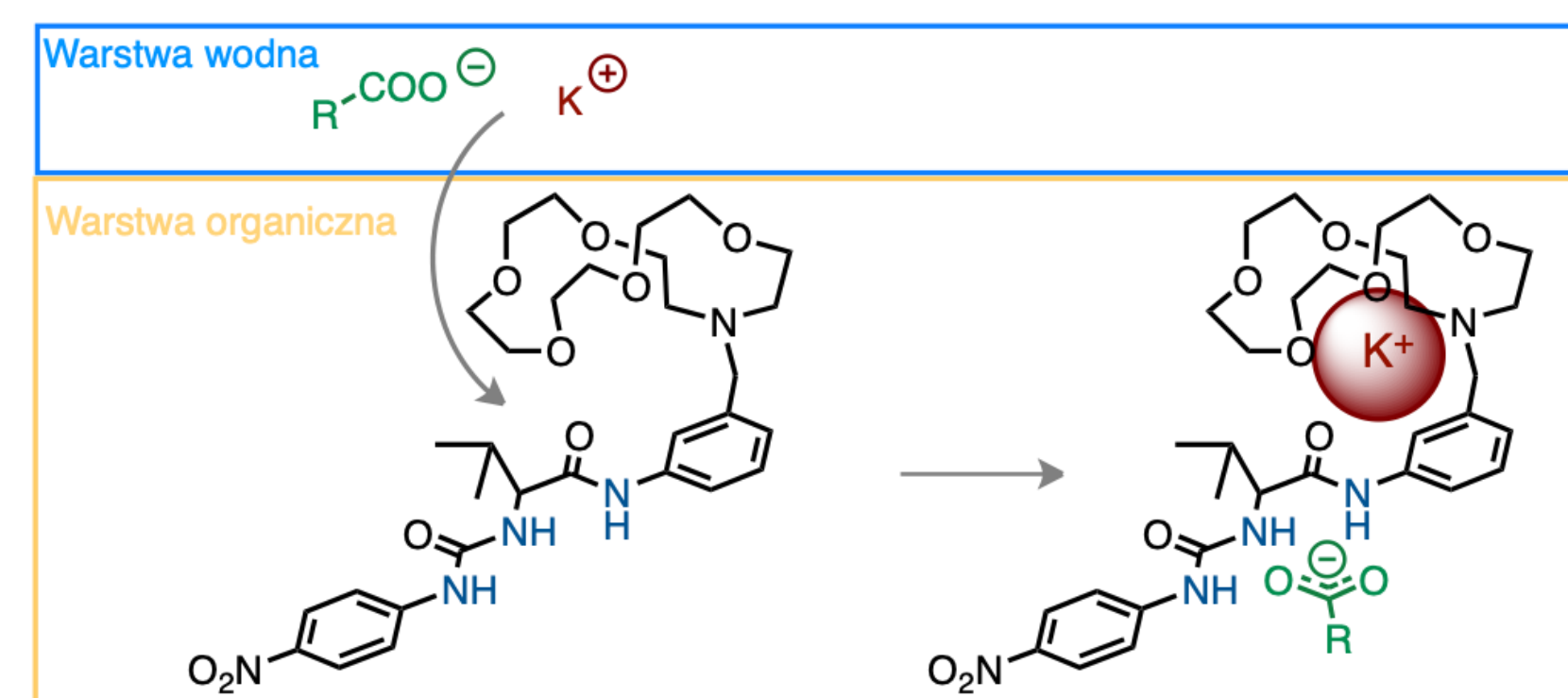


Efektowna ekstrakcja soli potasowych karboksylanów przez dwufunkcyjne receptory bazujące na aminokwasach

Maciej Zakrzewski, Dominika Zabubiniak, Piotr Piątek

subwencja 005011000342

Powszechnie stosowaną w przemyśle oraz nauce techniką separacyjną jest ekstrakcja ciecz/ciecz. Technika ta jest stosowana między innymi do wyodrębniania oraz oczyszczania kationów metali bloku d (Cu, Co, Ni) oraz f (U, Pu). W ostatnich latach w kręgu zainteresowania znalazły się również aniony, których usuwanie ze środowiska staje się poważnym problemem. Od kilku lat nasza grupa badawcza zajmuje się badaniem receptorów molekularnych, które jednocześnie mogą kompleksować zarówno kation jak i anion. Ostatnio udało się zastosować powyższe receptory jako ekstrahenty soli kwasów karboksylowych. Badania przeprowadzone w roku 2021 skupiały się nie tylko na znalezieniu receptorów, które są zdolne do ekstrakcji soli ale również mają cechy pozwalające na ich praktyczne zastosowanie.



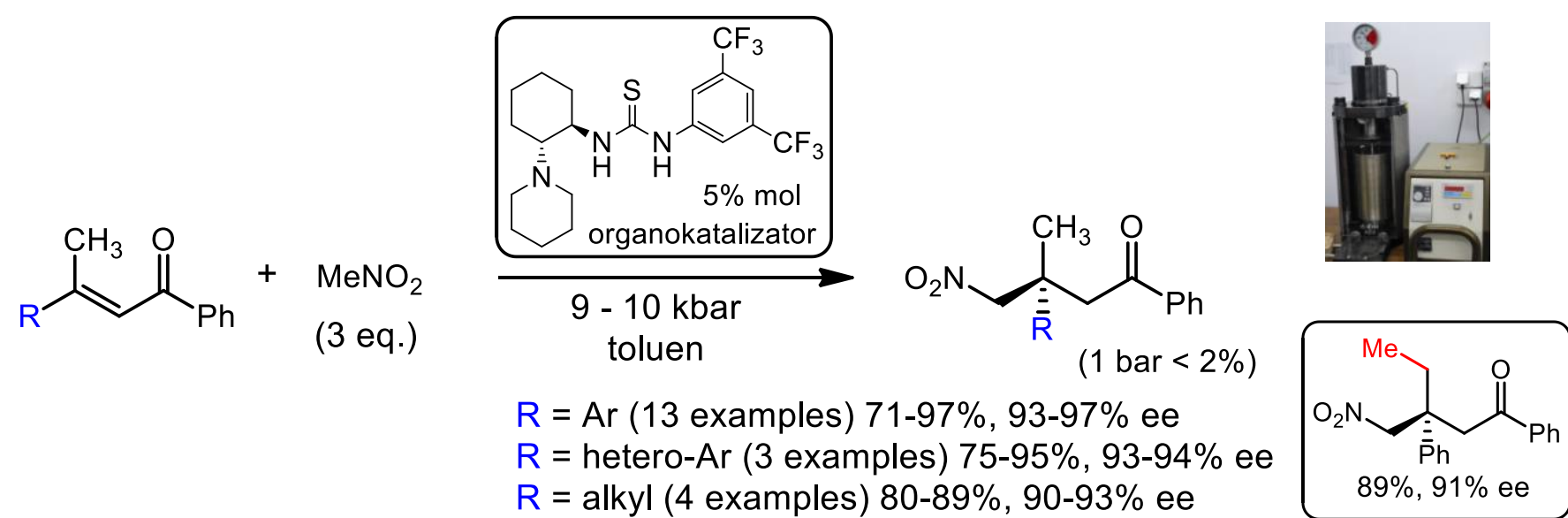
Receptor przedstawiony na powyższym schemacie umożliwia efektywne przeniesienie ze stosunkowo rozcieńczonego roztworu wodnego do warstwy organicznej tak hydrofilowych soli karboksylanów jak octan potasu. Co bardzo ważne, proces ten jest wyjątkowo szybki i wymaga tylko kilkunastosekundowego kontaktu faz. Jednocześnie, badany receptor nie ulega deprotonowaniu ani degradacji pod wpływem nawet przedłużonego kontaktu z zasadowym wodnym roztworem karboksylanów. Pokazano również, że sole potasowe kwasów karboksylowych o znaczeniu biologicznym takich jak na przykład ibuprofenian potasu mogą być ekstrahowane jeszcze skuteczniej.

Zakrzewski, M., Zabubiniak, D., Piątek, P. *RSC Adv.*, 2021, 11, 10860-10865

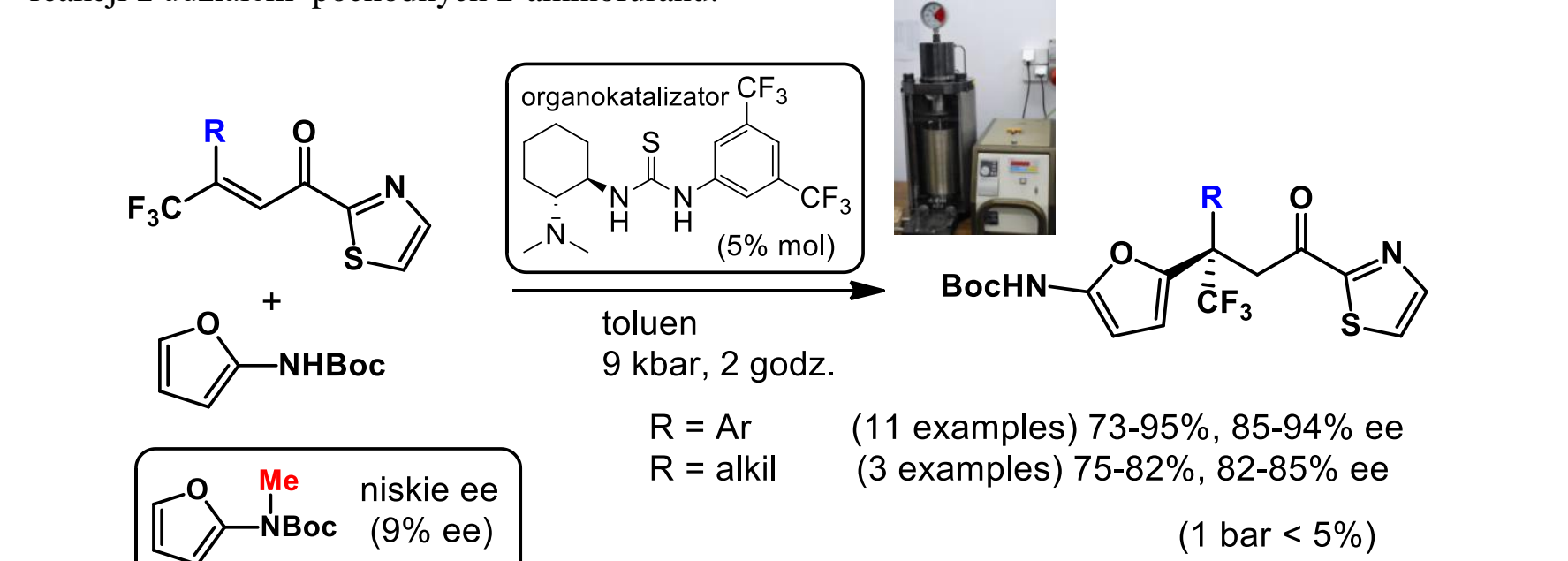
Wysokociśnieniowe enancjoselektywne reakcje 1,4-addycji z wytworzeniem czwartorzędowego centrum stereogenicznego

Alicja Szulcińska, Michał Głowacki, Michał Kopyt, Piotr Kwiatkowski

Addycja nitrometanu: Opracowaliśmy skuteczną enancjoselektywną wysokociśnieniową metodę addycji nitrometanu do β -metyloalkonów (tzw. dypnonów) z utworzeniem γ -nitroketonów zawierających czwartorzędowe centrum stereogeniczne. W literaturze ten wariant reakcji enancjoselektywnej jak dotąd nie był znany. Ponadto dypnyony nie były stosowane w żadnych reakcjach organokatalitycznych.



Addycja N-Boc-2-aminofuranu: Opracowaliśmy enancjoselektywną wysokociśnieniową addycję N-Boc-2-aminofuranu do β -trifluorometylowych β -dipodstawionych acyklicznych enonów z utworzeniem czwartorzędowego centrum stereogenicznego, katalizowaną aminioimocznikami. W literaturze jak dotąd brak jest jakichkolwiek przykładów międzycząsteczkowych enancjoselektywnych reakcji z udziałem pochodnych 2-aminofuranu.

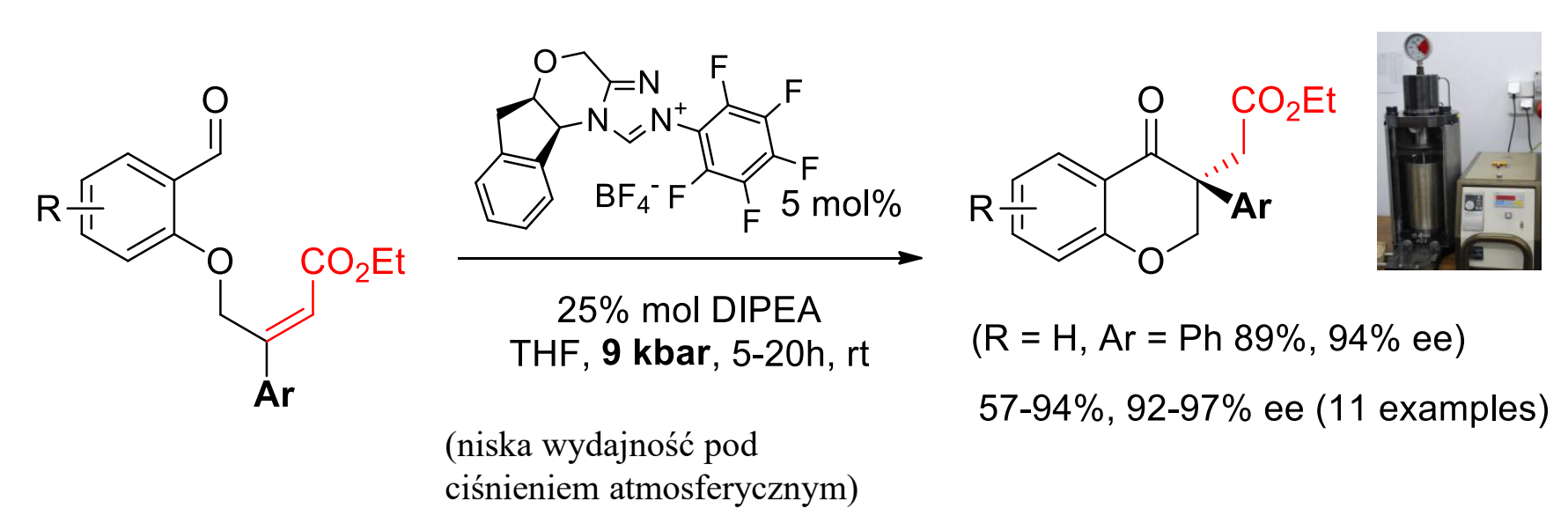


Projekt współfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki (Sonata Bis 3 DEC-2013/10/E/ST5/00348)

Enancjoselektywna wewnątrzcząsteczkowa reakcja Stettera

Michał Kopyt, Piotr Kwiatkowski

Wykazaliśmy istotny wpływ wysokiego ciśnienia na przebieg wewnątrzcząsteczkowej enancjoselektywnej reakcji Stettera, prowadzącej do 4-chromanonów zawierających czwartorzędowe centrum stereogeniczne z podstawnikami aryłowymi. Według naszej wiedzy jest to pierwszy przypadek zastosowania techniki wysokociśnieniowej w reakcji katalizowanej N-heterocyklicznymi karbenami.



Projekt współfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki (Sonata Bis 3 DEC-2013/10/E/ST5/00348)

Organokatalityczne addycje nukleofilu tlenowego do akceptorów Michaela

Michał Kopyt, Piotr Kwiatkowski

