



Załącznik nr 2

do wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Autoreferat

wersja polskojęzyczna

dr Oleh M. Demchuk

h-indeks: **11** (*Web of Sciences, Scopus*)

12 (*Google Scholar*)

łącznie cytowań: **376**

cytowań bez autocytowań **347**

współautorów: **75**

łączny IF publikacji z cyklu: **20.926**

łączne punkty MNiSW publikacji z cyklu: **285**

łączny IF: **65.981**

Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

Wydział Chemii

Zakład Chemii Organicznej

Lublin (2016)





Spis treści:

	strona
(1) Imię i nazwisko	4
(2) Posiadane dyplomy i stopnie naukowe	4
(3) Informacje o zatrudnieniu w jednostkach naukowych	4
(3a) Staże naukowe oraz pobyty naukowe i szkoleniowe	4
(4) Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)	5
(4a) Tytuł osiągnięcia naukowego	5
(4b) Wykaz publikacji naukowych składających się na cykl	5
(4c) Omówienie celu naukowego przedłożonego cyklu prac i osiągniętych wyników	8
1. <u>Wprowadzenie</u>	8
2. Studium aktualnego stanu wiedzy i koncepcja badań własnych.	11
3. Analiza alternatywnych podejść do syntezy docelowych ligandów	17
4. Opracowanie syntezy wyjściowych pochodnych chinonów oraz badanie ich właściwości chemicznych, fizycznych i biologicznych	19
5. Synteza C,P-ligandów oraz wybranych kompleksów palladowych	29
6. Sprawdzanie aktywności otrzymanych katalizatorów	36
7. Badania procesu racemizacji biaryli	37
8. <u>Badania mechanizmu asymetrycznego sprzęgania Suzuki</u>	39
9. Synteza i ewaluacja chiralnego ligandu BisNap-Phos	40
10. <u>Badania nad redukcją tlenków fosfin</u>	43
11. <u>Synteza i ewaluacja orto methoksy podstawionych ligandów</u>	44
12. <u>Wniosek ogólny</u>	48



13. <u>Piśmiennictwo cytowane</u>	49
(5) Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych	58
(5a) Syntetyczny opis działalności naukowo-badawczej przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora	58
(5b) Działalność naukowo badawcza po uzyskaniu stopnia naukowego doktora	59
(5c) Granty badawcze i szkoleniowe	61
(5d) Działalność w zakresie edytorstwa i recenzowania prac w międzynarodowych czasopismach naukowych	63
(5e) Nagrody i wyróżnienia	64
(5f) Członkostwo w organizacjach naukowych	64
(5g) Inne informacje	64
(6) Działalność dydaktyczna	65
(6a) Zajęcia dydaktyczne	65
(6b) Promotorstwo oraz opieka prac dyplomowych, magisterskich i doktorskich	66
(6c) Opieka nad studenckim ruchem naukowym	66
(6d) Inne informacje	67



(1) Imię i nazwisko

Oleh Demchuk

(2) Posiadane dyplomy i stopnie naukowe

- 1992-1997 Studia, Lwowski Uniwersytet Narodowy im. Iwana Franki, Wydział Chemii. Uzyskany stopień: magister. Promotor: Prof. M. Ganushchak
- 1997-2004 Studia doktoranckie, Międzynarodowe studium doktoranckie, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa. Uzyskany stopień: doktor. Promotor pracy doktorskiej: prof. dr hab. inż. K. Michał Pietrusiewicz

(3) Informacje o zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- Od 2006 do chwili obecnej jestem zatrudniony na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, Wydział Chemii, Zakład Chemii Organicznej. Stanowisko: adiunkt.

(3a) Staże naukowe oraz pobyty naukowe i szkoleniowe

- 1997-1999 Staż naukowy, Instytut Bioorganicznej i Petrochemii, Narodowa Akademia Nauk Ukrainy, Kiev (Ukraina)
- 1999 Staż naukowy, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, Zespół badawczy Prof. M. Mąkoszy (5 miesięcy)
- 2004-2006 Staż naukowy, Queen's University, Ontario (Canada), Zespół badawczy Prof. Victora Snieckusa (2 lata)
- 2009 Staż naukowy, St. Andrews University, School of Chemistry (Scotland), Zespół badawczy Prof. Matt Clarke (1 miesiąc)
- 2013 Staż szkoleniowy, Uniwersytet Stanforda Kalifornia (USA) (9 tygodni)

**(4) Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)****(4a) Tytuł osiągnięcia naukowego**

Przedłożone osiągnięcie naukowe ma postać monotematycznego cyklu publikacji naukowych pod zbiorczym tytułem:

„Projektowanie, synteza i badania reaktywności katalizatorów na bazie nowych ligandów fosforowych o C,P-typie kompleksowania”.

Szczegółowe zestawienie cyklu zawiera pkt 4b. Syntetyczne omówienie uzyskanych wyników zawiera pkt 4c.

(4b) Wykaz publikacji naukowych składających się na cykl „Projektowanie, synteza i badania reaktywności katalizatorów na bazie nowych ligandów fosforowych o C,P-typie kompleksowania”

Nr	Publikacja	Impact Factor (w roku opublikowania) ^(*)	Wkład habilitant a
Ho1	Oleg M. Demchuk (✉), Bilge Yoruk, Tom Blackburn, Victor Snieckus <i>A Mixed Naphthyl-Phenyl Phosphine Ligand Motif for Suzuki, Heck, and Hydrodehalogenation Reactions</i> SYNLETT , 18, 2006 , 2908-2914 DOI: 10.1055/s-2006-951538	IF ₂₀₀₆ : 2.838 Punkty MNiSW: 25	70%
Ho2	Oleg M. Demchuk (✉), K. Michał Pietrusiewicz <i>New and efficient quinones arylation protocol</i> SYNLETT , 2009 , 1149-1153 DOI: 10.1055/s-0028-1088118	IF ₂₀₀₉ : 2.718 Punkty MNiSW: 25	90%
Ho3	Oleg M. Demchuk (✉), E. Łastawiecka, K. Michał Pietrusiewicz <i>Bezpośrednie arylowanie poprzez aktywację wiązania C-H</i> Wiadomości Chemiczne , 64, 2010 , 559-597	IF ₂₀₁₀ : 0* Punkty MNiSW: 7	70%
Ho4	Oleg M. Demchuk (✉), K. Kielar, K. Michał Pietrusiewicz <i>Rational Design of Novel Ligands for Environmentally Benign Cross-Coupling Reactions</i> Pure and Applied Chemistry , 83, 2011 , 633-644 DOI: 10.1351/PAC-CON-10-08-06	IF ₂₀₁₁ : 2.789 Punkty MNiSW: 30	80%
Ho5	K. Kielar, Oleg M. Demchuk (✉), K. Michał Pietrusiewicz <i>General Approach to the Synthesis of Prochiral Atropisomeric Biaryls</i> ISRN Organic Chemistry , 2, 2011 , 12 stron DOI: 10.5402/2011/919102	IF ₂₀₁₁ : 0* Punkty MNiSW: 0	70%
Ho6	K. Kielar, Oleg M. Demchuk (✉) <i>Synthesis of Sym-Phos {dicyclohexyl [3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-4-methoxynaphth-2-yl]phosphine} ligand and its application in Suzuki-Miyaura reaction</i> Chemik , 66, 2012 , 585-594	IF ₂₀₁₂ : 0* Punkty MNiSW: 8	70%



H07	Oleg M. Demchuk, * I. Justyniak, B. Mirosław, R. Jasinski <i>2-Methoxynaphthyl naphthoquinone and its solvate: synthesis and structure - properties relationship</i> Journal of Physical Organic Chemistry , 27, 2014, 1, 66-73 DOI: 10.1002/poc.3237	IF ₂₀₁₄ : 1.38 Punkty MNiSW: 20	70%
H08	K. Kapłon, O. M. Demchuk (✉), M. Wieczorek, K. Michał Pietrusiewicz <i>Brønsted acid catalysed direct oxidative arylation of 1,4-naphthoquinone</i> Current Chemistry Letters , 3, 2014, 1, 23 – 36 DOI: 10.5267/j.ccl.2013.10.001	IF ₂₀₁₄ : 0* Punkty MNiSW: 10	80%
H09	Oleg M. Demchuk (✉), R. Jasinski, K. Michał Pietrusiewicz <i>New Insights into the Mechanism of Reduction of Tertiary Phosphine Oxides by Means of Phenylsilane</i> Heteroatom Chemistry , 26, 2015, 6, 441-448 DOI: 10.1002/HC.21279	IF ₂₀₁₅ : 1.203 Punkty MNiSW: 20	80%
H10	K. Kapłon, Oleg M. Demchuk (✉), K. Michał Pietrusiewicz <i>The DFT study on racemisation of atropisomeric biaryls</i> Current Chemistry Letters , 4, 2015, 1, 145–152 DOI: 10.5267/j.ccl.2015.6.003	IF ₂₀₁₅ : 0* Punkty MNiSW: 10	65%
H11	Oleg M. Demchuk (✉), R. Jasiński <i>Organophosphorus Ligands: Recent Developments in Design, Synthesis and Application in Environmentally Benign Catalysis</i> Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements , 191, 2016, 2, 245-253 DOI: 10.1080/10426507.2015.1064921	IF ₂₀₁₅ : 0.723** Punkty MNiSW: 15	80%
H12	Oleg M. Demchuk (✉), K. Kapłon, A. Kacka, and K. Michał Pietrusiewicz <i>The utilization of chiral phosphorus ligands in atroposelective cross-coupling Reactions</i> Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements , 191, 2016, 2, 180-200 DOI: 10.1080/10426507.2015.1079197	IF ₂₀₁₅ : 0.723** Punkty MNiSW: 15	55%
H13	R. Jasiński (✉), B. Mirosław, Oleg M. Demchuk, D. Babyuk, A. Łapczuk-Krygier <i>In the search for experimental and quantumchemical evidence for zwitterionic nature of (2E)-3-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-nitroprop-2-enitrile - an extreme example of donor-π-acceptor push-pull molecule</i> Journal of Molecular Structure , 2016, 689-697 DOI: 10.1016/j.molstruc.2015.12.056	IF ₂₀₁₅ : 1.780** Punkty MNiSW: 20	51%
H14	Izabela Dybała, Oleg M. Demchuk (✉) <i>Tris(acetonitrile)chloropalladium tetrafluoroborate synthesis, application and structural analysis</i> Journal of Molecular Structure , 2016, 135-141 DOI: 10.1016/j.molstruc.2016.05.056	IF ₂₀₁₅ : 1.780** Punkty MNiSW: 20	71%
H15	Oleg M. Demchuk (✉), R. Jasiński, A. Formela <i>The halogenless catalytic transition metal mediated cross-coupling reactions. A sustainable alternative for utilisation of organohalides.</i> In "Chemistry Beyond Chlorine", Tundo, P., He, L.-N., Lokteva, E., Mota, C. (Eds.), Springer, 2016. ISBN: 9783319300719 DOI: 10.1007/978-3-319-30073-3_2 (Załącznik 04 zawiera „Author Proof”, ponieważ wydana książka nie była fizycznie dostępna autorom w momencie składania wniosku.)	IF ₂₀₁₅ : 0* Punkty MNiSW: 5	70%



H16	K. Szwaczko, Oleg M. Demchuk (✉), K. Michał Pietrusiewicz, B. Mirosław, D. Strzelecka <i>Straightforward approach to norbornene core based chiral ligands by tandem cross dehydrogenative coupling reactions</i> Tetrahedron Letters , 2016, 3491-3495 DOI:10.1016/j.tetlet.2016.06.104	IF ₂₀₁₅ : 2.347** Punkty MNiSW: 25	51%
H17	Oleg M. Demchuk (✉), Katarzyna Kapłon, Liliana Mazur, Dorota Strzelecka and K. Michał Pietrusiewicz <i>Readily available catalysts for demanding Suzuki-Miyaura couplings under mild conditions</i> Tetrahedron , 2016, 6668-6677 DOI:10.1016/j.tet.2016.08.087 <u>Publikacja została umieszczona na okładce zeszytu 42 czasopisma Tetrahedron, 2016.</u>	IF ₂₀₁₅ : 2.645** Punkty MNiSW: 30	55%
(*) Jestem świadomy, że uwzględnienie publikacji w czasopismach nieposiadających IF obniża mój średni arytmetyczny IF. Jednak, podobnie jak wiele innych naukowców, uważam, iż ocena jakości publikacji (a w konsekwencji, ocena autorów tych publikacji) nie powinna być bezpośrednio łączona z wskaźnikami scientometrycznymi i marketingowymi czasopism i wydawnictw naukowych. Zgodziłem się więc, w ramach wsparcia czasopism polskojęzycznych, napisać kilka publikacji na zaproszenie w języku polskim, jak również opublikować swoje badania w lepszych czasopismach choć jeszcze nieposiadających IF ale starannie dbających o wysoką jakość publikacji. (**) Dla prac, opublikowanych w 2016r podano IF₂₀₁₅, ponieważ wartość IF₂₀₁₆ nie była znana w momencie składania wniosku. (***) Mój wkład w powstanie prac: sformułowanie lub współudział w sformułowaniu problemu naukowego, opracowanie koncepcji badań, wybór metodyki badań, współudział w prowadzeniu badań i analizie wyników, opracowanie manuskryptu i przygotowanie manuskryptu do druku, przygotowanie odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 68%			
	Łącznie:	IF: 20.926 Punkty MNiSW: 285	Śr. -69%

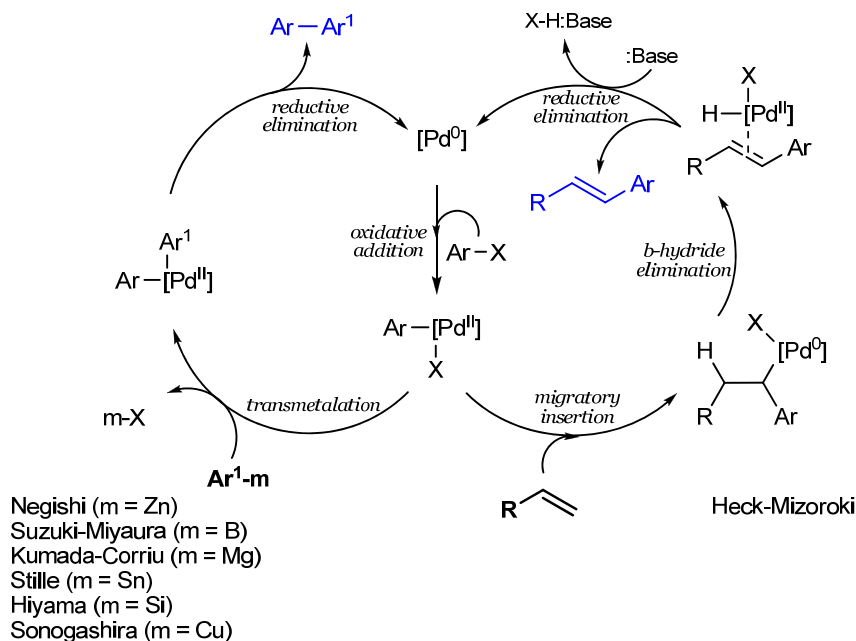
W przypadku wszystkich prac, z wyjątkiem **H13** jestem autorem do korespondencji. Oświadczenia współautorów publikacji wraz z określeniem indywidualnego wkładu każdego z nich w powstanie poszczególnych prac znajdują się w **załączniku 5**.



(4c) Omówienie celu naukowego przedłożonego cyklu prac i osiągniętych wyników

1. Wprowadzenie

Olbrzymi postęp syntetycznej chemii organicznej obserwowany w ostatnich dwóch dekadach stał się możliwy głównie dzięki osiągnięciom dokonany w dziedzinie katalizy z udziałem metali przejściowych. W roku 2010 Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi oraz Akira Suzuki otrzymali nagrodę Nobla za odkrycia na polu procesów katalizowanych palladem, w tym reakcji sprzęgania krzyżowego. Nie stało się to jednak apogeum zainteresowania tymi reakcjami - zainteresowanie nimi pozostaje ciągle na wysokim poziomie. Po upływie około 40 lat od pierwszych publikacji Richarda F. Hecka dedykowanych reakcjom sprzęgania węgiel-węgiel^{1,2,3,4,5,6} prowadzonym z udziałem palladu, procesy sprzęgania krzyżowego tj. reakcja Heck'a, Suzuki, Negishi i kilka innych spokrewnionych (Rys. 1) całkowicie zmieniły obraz syntetycznej chemii organicznej i stały się jedynymi z głównych narzędzi chemików, zarówno w skali laboratoryjnej jak i przemysłowej.



Rys. 1. Reakcje sprzęgania krzyżowego.

Początkowo w roli komponentów sprzęgania krzyżowego zastosowano aromatyczne i alifatyczne jodki. Szybko jednak klasa związków dających się zastosować w ramach protokołu sprzęgania krzyżowego została rozszerzona na organiczne bromki, chlorki oraz tzw. *pseudochlorowce*. Tak spektakularny sukces reakcji sprzęgania



krzyżowego możliwy był wyłącznie dzięki odkryciu, nowej generacji dobrze zaprojektowanych, wysoce aktywnych i wydajnych, a zarazem selektywnych katalizatorów, których nawet niewielkie ilości promują reakcje w wysoce selektywny sposób. Są nimi kompleksy metali przejściowych, a przede wszystkim, fosfinowe kompleksy palladu.^{7,8,9} Co więcej, zastosowanie odpowiednio zaprojektowanych chiralnych ligandów umożliwiło praktyczną i efektywną realizację asymetrycznego sprzęgania krzyżowego.¹⁰ Biorąc pod uwagę fakt, iż zazwyczaj tylko jeden z dwóch możliwych enancjomerów ma znaczenie praktyczne, kataliza asymetryczna (w porównaniu z tradycyjnym sposobem rozdziału mieszanin racemicznych) jest metodą najbardziej racjonalną z punktu widzenia ekonomii atomowej, ponieważ nie powstaje w niej niepożądany, izomeryczny produkt uboczny. Wykorzystanie halogenków arylowych w syntezie związków biarylowych jest nieustająco tematem badań wielu badawczych instytucji akademickich jak również badawczo-rozwojowych ośrodków przemysłowych.^{11,12,13} Należy podkreślić, że katalizowane metalami przejściowymi reakcje sprzęgania krzyżowego spełniają wysokie wymagania tzw. *Zielonej Chemii* (Green Chemistry), lub, ściślej mówiąc, wymagania zrównoważonego rozwoju (sustainable development). Dlatego też wdrożenie ich do praktyki przemysłowej ma także olbrzymie znaczenie ekologiczne.

Powszechnie zrozumiałym jest, że skuteczność wszystkich rodzajów reakcji katalizowanych metalami przejściowymi silnie zależy od budowy katalizatora. W przypadku katalizatorów opartych na fosfinowych kompleksach metaloorganicznych struktura ligandu (w reakcjach katalitycznych) odgrywa kluczową rolę. W szczególności, ligand odpowiada za: a) utrzymanie metalu w aktywnej formie i niskim stanie agregacji; b) modyfikację właściwości elektronowych metalu, w celu uczynienia go bardziej skutecznym (jako optimum pomiędzy trwałością katalizatora, najwyższą jego aktywnością i najwyższą selektywnością) w danym procesie; c) tworzenie wymaganego otoczenia sterycznego i chiralnego (w procesach asymetrycznych); d) zapewnienie katalizatorowi specjalnych właściwości, takich jak na przykład rozpuszczalność w wodzie (lub w rozpuszczalnikach perfluorowanych), lub gotowość do immobilizacji na polimerach i dendrymerach. Dlatego synteza nowych ligandów o specjalnych właściwościach realizowana poprzez odpowiednią modyfikację najlepszych znanych ligandów jak również racjonalne projektowanie ligandów następnej generacji są niezbędne do opracowania nowych bardzo skutecznych narzędzi zrównoważonego rozwoju wymaganych w przemyśle.



Cykl prac [H01-H17] pod tytułem „**Projektowanie, synteza i badania reaktywności katalizatorów na bazie nowych ligandów fosforowych o C,P-typie kompleksowania**” stanowi podsumowanie moich kilkuletnich badań nad opracowaniem sposobów syntezy oraz zastosowania katalizatorów reakcji sprzęgania krzyżowego pochodnych fosfinowych kompleksów palladu.

Badania prowadziłem równolegle w kilku obszarach obejmujących:

- Badania preparatywne:
 - (a) Syntezę związków wyjściowych organicznych oraz kompleksów metali przejściowych.
 - (b) Syntezę oraz identyfikację produktów katalitycznych reakcji modelowych.
 - (c) Poszukiwanie możliwości syntezy wydajnych katalizatorów o właściwościach specjalnych między innymi rozpuszczalnych w wodzie lub rozpuszczalnikach perfluorowanych.
- Studia fizykochemiczne, uwzględniające:
 - (a) Zrozumienie wpływu podstawników w strukturze ligandu na przebieg reakcji katalitycznych.
 - (b) Badanie właściwości elektronowych oraz reaktywności związków pośrednich.
 - (c) Badania zależności pomiędzy strukturą a właściwościami katalizatorów oraz produktów reakcji katalitycznych.
 - (d) Określenie efektu podstawników oraz rozpuszczalników.
 - (e) Pomiar parametrów aktywacji.

Założyłem, że realizacja tak zarysowanego programu badań pozwoli mi na formułowanie wniosków o charakterze ogólnym. Poniżej przywołuję wybrane, ważniejsze wątki wykonanych prac.



Projektowanie, synteza i badania reaktywności katalizatorów na bazie nowych ligandów fosforowych o C,P-typie kompleksowania

2. Studium aktualnego stanu wiedzy i koncepcja badań własnych.

Będąc świadomym dużego znaczenia reakcji sprzęgania krzyżowego, wynikającego z wyjątkowej praktycznej użyteczności szerokiej gamy produktów powstających w tych reakcjach, postanowiłem przeprowadzić wyczerpującą analizę literatury naukowej w intencji wyłonienia słabych stron reakcji sprzęgania krzyżowego oraz potencjalnych sposobów rozwiązania istniejących problemów.

Szczegółowo zostały zbadane 4 odrębne gałęzie chemii reakcji sprzęgania krzyżowego: a) regio- oraz stereoselektywne otrzymywanie zatłoczonych sterycznie (w tym atropoizomerycznych) biaryli [H12]; b) prowadzenie reakcji sprzęgania krzyżowego w przyjaznych środowisku warunkach [H11]; c) bezpośrednie aryłowanie poprzez aktywację wiązania CH [H03]; d) reakcje sprzęgania krzyżowego zachodzące przez aktywację wiązania C-H bez udziału halogenków organicznych [H15].

Liczba publikacji dotyczących zagadnień związanych z syntezą zatłoczonych sterycznie biaryli jest znaczna. Jednak większość opisanych dotąd przykładów odnosi się do reakcji realizowanych w bezwodnych warunkach oraz w znacząco podwyższonej temperaturze. Jedynie w niewielkiej ilości przypadków warunki reakcji były wystarczająco łagodne dla selektywnego utworzenia atropoizomerycznych produktów reakcji [H12]. Podsumowując analizę danych literaturowych można zatem wyciągnąć następujące wnioski:

- (1) Reakcje sprzęgania krzyżowego (w szczególności te asymetryczne) są bardzo wrażliwe nie tylko na naturę i ilość wykorzystanego katalizatora, ale także na temperaturę i czas reakcji, a nawet sposób ogrzewania.
- (2) Stereoselektywność reakcji prowadzących do tetra-*orto*-podstawionych biaryli jest zazwyczaj większa, aniżeli obserwowana w przypadku otrzymania tri-*orto*-podstawionych związków. Z drugiej jednak strony, wydajności chemiczne tych reakcji cechują się odwrotną zależnością.
- (3) Relatywnie większe selektywności reakcji można osiągnąć doprowadzając ciepło do mieszaniny reakcyjnej w sposób konwencjonalny, nie zaś za pomocą mikrofal.
- (4) W większości przypadków reakcji stereoselektywnych, w których zostały wykorzystane dostępne komercyjne ligandy posiadające ugrupowanie



difenylofosfinowe, autorom udawało się osiągnąć dobrą wydajność produktów sprzęgania lub dobrą indukcję asymetryczną. Należy jednak podkreślić, że rzadko kiedy wysoce wydajna reakcja cechowała się również dobrą indukcją asymetryczną.

(5) Reakcje sprzęgania prowadzące do 2,2'-dimetylo-, 2,2'-dimetoksy-, 2-metoksy-2'-metylo-1,1'-binaftyli mogą z powodzeniem być stosowane jako procesy modelowe, służące do porównywania skuteczności działania różnorodnych ligandów i katalizatorów.

(6) Nie istnieje jeden uniwersalny katalizator, ani jeden uniwersalny ligand pozwalający na prowadzenie różnych reakcji sprzęgania krzyżowego z wysoką wydajnością i selektywnością. Zazwyczaj, najbardziej odpowiedni katalizator wybranej reakcji jest poszukiwany na drodze empirycznego sprawdzenia wielu dostępnych możliwości.

(7) Wykorzystanie zatłoczonych sterycznie, chelatujących (o C,P-typie kompleksowania) ligandów monofosfinowych zawierających bogaty elektronowo rdzeń biaryłowy zazwyczaj pozwala na otrzymywanie produktów reakcji sprzęgania z dobrymi wydajnościami w bardzo łagodnych warunkach.

Względy ekologiczne oraz ekonomiczne skłoniły wielu badaczy do skupienia się na prowadzeniu reakcji sprzęgania krzyżowego zgodnie z regułami Zielonej Chemii [H11]. Najprostszym podejściem do „zielonych” reakcji sprzęgania krzyżowego jest zastąpienie rozpuszczalników organicznych wodą; lub wykonanie reakcji z wykorzystaniem łatwych do regeneracji i nietoksycznych rozpuszczalników perfluorowanych; albo też prowadzenie reakcji w układach heterogenicznych pozwalających na prosty materiałowy recykling katalizatorów i rozpuszczalników. Wszystkie te podejścia wymagają zaprojektowania i syntezy odpowiednich katalizatorów posiadających grupy hydrofilowe, hydrofobowe, perfluorowane bądź pozwalających na kowalencyjne umocowanie katalizatora na powierzchni fazy stacjonarnej. Analiza wszystkich zebranych danych jednoznacznie wykazała, że obecnie znana jest jedynie niewielka liczba skutecznych, "zielonych" katalizatorów (kompleksów palladowych z ligandami fosforowymi). Co więcej, zdecydowana większość ligandów stosowanych w syntezie "zielonych" katalizatorów, należy do gatunku ligandów difenylofosfinowych, które są mało aktywne w reakcjach sprzęgania krzyżowego. Tak więc Zielona Chemia ciągle pozostawia bardzo obszerne możliwości



dla poszukiwaczy skutecznych układów katalitycznych reakcji sprzęgania krzyżowego, którymi mogą być analogi i pochodne już znanych C,P-ligandów.

Bardzo atrakcyjnym, zarówno z ekonomicznego jak i ekologicznego oraz naukowego punktu widzenia, jest przeprowadzenie sprzęgania krzyżowego poprzez aktywację jednego lub dwóch niereaktywnych wiązań CH [H03, H15]. W ten sposób:

- (a) zostaje ograniczona ilość etapów syntezy (wyeliminowanie potrzeby przygotowania aktywowanej pochodnej n.p. kwasu boronowego lub halogenku aryłowego);
- (b) zwiększa się dostępność substratów (równocześnie odpowiednio zmniejsza się ich cena);
- (c) redukuje się ilość odpadów i produktów ubocznych, przez co radykalnie poprawia się ogólna ekonomia atomowa poszczególnych syntez.

Najprostszym sposobem na osiągnięcia wymienionych powyżej założeń jest sprzęganie halogenków aryłowych z nieaktywowanymi arenami, alkenami, alkynami (wewnętrznie również z podstawnikiem alkilowym) [H03]. W tym celu, w roli katalizatora z powodzeniem mogą zostać zastosowane kompleksy palladu, rodu oraz rutenu. W wielu takich reakcjach, wybór atomu wodoru, który ulega aktywacji jest zdeterminowany obecnością grup funkcyjnych, koordynujących katalizator. W związku z tym dobór odpowiedniego katalizatora ma tu znaczenie decydujące. Zastosowanie kompleksów metali przejściowych racjonalnie zaprojektowanych fosfin powinno ułatwić prowadzenie tych reakcji oraz umożliwić realizację ich w sposób asymetryczny.

Kierowane, selektywne tworzenie nowego wiązania C–C realizowane poprzez podwójną aktywację wiązania C–H (ang. *twofold C–H activation*) z zastosowaniem utleniacza (przykładowo powietrza) stanowi z punktu widzenia sztuki syntezy organicznej i ekonomii atomowej jeden z najbardziej spektakularnych przykładów przekształceń chemicznych [H15]. Z definicji, podwójna aktywacja wiązań CH, zgodnie ze swoją naturą jest reakcją utleniania, a więc do prowadzenia takich reakcji mogą zostać wykorzystane katalizatory na wyższych stopniach utlenienia metali przejściowych (Fe, Cu, Au, Ag oraz Pd, Pt, Rh, Ru) zaprojektowane na bazie odpornych na utlenianie ligandów azotowych i fosforowych, w tym tych o C,P-typie kompleksowania. Dlatego też, reakcje takie mogą nie wymagać zastosowania atmosfery ochronnej gazów obojętnych, co jeszcze bardziej powinno zmniejszyć operacyjne koszty syntezy. Dodatkowo, reakcje takie mogą się cechować:



- (a) doskonałą tolerancją grup funkcyjnych (w tym aktywnych halogenków) tudzież zatłoczenia sterycznego wytwarzanego przez podstawniki,
- (b) prostą procedurą syntetyczną,
- (c) możliwością "renderingu" reaktywności oraz pozycji podstawienia,
- (d) doskonałą ekonomią atomową (jedynym produktem ubocznym tych reakcji może być woda).

Dopiero od niedawna, reakcje sprzęgania krzyżowego oparte na aktywacji niereaktywnego wiązania C-H, zaczynają zdobywać większą popularność jako skuteczne narzędzie syntetycznej chemii organicznej.

Wydaje się, że zdiagnozowania czynników sterujących przebiegiem takich reakcji oraz ustalenie ich molekularnego mechanizmu pozwoli na racjonalne projektowania struktury skutecznych katalizatorów. Powinno to już w najbliższej przyszłości pozwolić na prowadzenie kontrolowanej aktywacji niereaktywnego wiązania C-H, a w konsekwencji selektywną funkcjonalizację substratu w dowolnej pozycji.

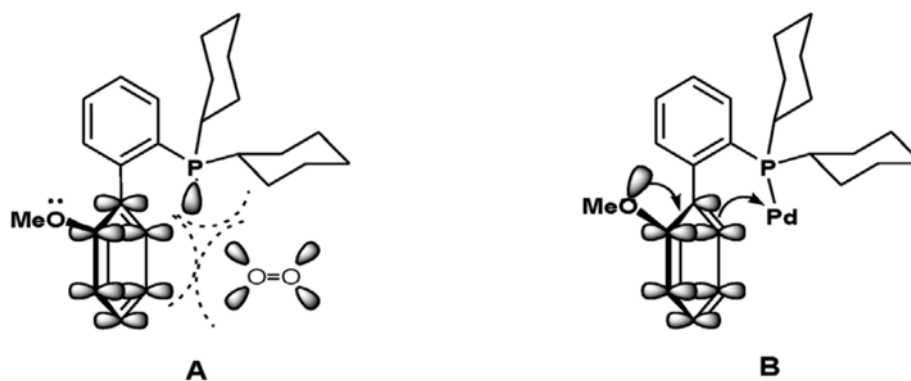
Jak wykazała analiza literatury słabymi stronami wszystkich reakcji sprzęgania krzyżowego są:

- (a) niska reaktywność szczególnie atrakcyjnych dla przemysłu chlorowców oraz pseudochlorowców (OTf, OTs, OMs, OCbm...);^{14,15,16}
- (b) niewystarczająca skuteczność reakcji w niskich temperaturach;¹⁷
- (c) trudności z realizacją syntez w przyjaznych dla środowiska warunkach [H11];
- (d) niska stereoselektywność reakcji [H12];
- e) wrażliwość reakcji na czynniki steryczne;^{18,19,20,21,22}
- f) trudności w realizacji bardzo atrakcyjnej możliwości prowadzenia reakcji z ominięciem wykorzystania chlorowców, lecz zgodnie z protokołem krzyżowego dehydrogenatywnego sprzęgania przebiegającego przez etap podwójnej aktywacji wiązań C-H [H03, H15].

Mając powyższe na uwadze w ramach moich badań postanowiłem zaprojektować pozbawiony powyższych słabych stron protokół reakcji sprzęgania krzyżowego uwzględniający katalizator, rozpuszczalnik, stereoselektywność, inne warunki reakcji.



Za punkt wyjściowy w swoich badaniach przyjąłem założenie, że skutecznym, selektywnym oraz aktywnym w niskich temperaturach katalizatorem reakcji sprzęgania krzyżowego może być palladowy kompleks fosforowego ligandu o C,P-typie kompleksowania metali przejściowych; strukturalnie podobnego do zaprezentowanego wcześniej przez prof. S. Buchwalda ligandu S-Phos.²³ Założona skuteczność katalityczna kompleksów C,P- ligandów wynika z ich nietypowych cech strukturalnych – w szczególności obecności rdzenia biarylowego połączonego z zatłoczonym sterycznie podstawnikiem fosfinowym o wyraźnym charakterze zasadowym. W stanie wolnym (nieskompleksowanym) fosfina taka wykazuje znaczącą odporność na utleniające działanie powietrza, gdyż w najbardziej trwałej konformacji (w której duże podstawniki alkilowe przy atomie fosforu są odwrócone „na zewnątrz” od rdzenia biarylowego) wolna para elektronowa atomu fosforu jest osłonięta odpychającym tlen układem elektronów π pierścienia aromatycznego (Rys. 2. A) [Ho4]. Monofosfinowe ligandy typu C,P są ligandami dwuzębnymi, kompleksującymi metale przejściowe atomem fosforu oraz atomem węgla (będącego elementem sąsiadującego fragmentu biaryłu nie połączonego bezpośrednio z atomem fosforu).



Rys. 2. Ilustracja budowy C,P-ligandu i odpowiedniego kompleksu palladowego.

Skompleksowanie atomu palladu sprawia, że ta sama gęstość π -elektronowa, która uprzednio chroniła atom fosforu od utlenienia, zostaje przekazana w kierunku elektrofilowego atomu metalu przejściowego. Umożliwia to powstanie chelatowego kompleksu z pojedynczym ligandem monofosforowym (Rys. 2. B). Równocześnie następuje proces przeniesienia gęstości elektronowej z pierścienia aromatycznego w



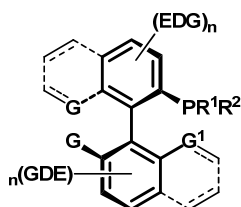
kierunku atomu metalu przejściowego. Stabilizuje to utworzony kompleks, przy czym jednocześnie niekorzystnie zmniejsza stopień aromatyczności samego pierścienia.

Wynikiem tych „energetycznie przeciwnych” oddziaływań, jest łatwość dysocjacji wiązania $C_{Ar}-Pd$, co prowadzi do odzyskania aromatyczności oraz ułatwia utworzenie koordynacyjnie nienasyconego 12 elektronowego kompleksu o wysokiej reaktywności wobec halogenków arylowych, alkenylowych oraz alkilowych.^{24,21}

Uwzględniając informacje uzyskane na drodze analizy danych literaturowych oraz wymienione powyżej osobliwości założyłem, że dobry ligand zaprojektowany do wykorzystania w reakcjach sprzęgania krzyżowego powinien zawierać rdzeń biarylowy o podwyższonej gęstości elektronowej w obydwu układach arylowych. Podwyższona gęstość elektronowa w sąsiadującym układzie aromatycznym powinna sprzyjać stabilizacji C,P-kompleksów. Z drugiej strony, jak wykazałem w kilku publikacjach^{25,26} nie uwzględnionych w cyklu [H01-H17] prac, istnieją podstawy by założyć bardzo skuteczne przeniesienie gęstości elektronowej z podstawników pierścieni aromatycznych poprzez atom fosforu na atomy metali. Zwiększenie nukleofilowości atomu palladu w cząsteczce katalizatora powinno zwiększyć jego aktywność w reakcji oksydacyjnej addycji (pierwszy etap sprzęgania) do organicznych chlorowców, mających właściwości elektrofilowe. Duże znaczenie mają również efekty steryczne podstawników znajdujących się w strukturze ligandu.²⁷ Budowa przestrzenna katalizatora reguluje jego reaktywność oraz stereochemię reakcji. W przypadku reakcji sprzęgania krzyżowego duże alifatyczne podstawniki przy atomie fosforu utrudniają niepożądaną reakcję utlenienia fosforu(III) oraz sprzyjają reakcji redukcyjnej eliminacji produktu (ostatni etap sprzęgania). Bardzo istotnym jest obecność podstawników elektronodonorowych w pozycjach 2,6'- kompleksującego układu aromatycznego w rdzeniu biarylowym. Obecność podstawników w tych pozycjach uniemożliwia cyklizację prowadzącą do utworzenia mniej aktywnego katalitycznie związku palladocyklicznego.^{28,29,30} Wskazany jest wykorzystanie struktury binaftyłu lub fenylnaftalenu, gdyż podstawnik naftyłowy nie tylko jest dobrym donorem elektronów π ale również może korzystnie oddziaływać sterycznie,²⁷ szczególnie w przypadku reakcji asymetrycznych [H12]. Uwzględnienie tych samych założeń pozwala również zaprojektować chiralny ligand, do potrzeb katalizy asymetrycznej, na przykład poprzez wykorzystanie chiralności osiowej asymetrycznych układów biarylowych lub/i centrum stereogenicznego przy atomie fosforu.



Mając powyższe na uwadze opracowałem [Ho4] koncepcję, zgodnie z którą ogólną strukturę skutecznego ligandu do potrzeb katalitycznych reakcji sprzęgania krzyżowego można zobrazować w sposób pokazany na Rys. 3.



EDG = słabo koordynujące podstawniki elektronodonorowe

R¹, R² = duże podstawniki alkilowe

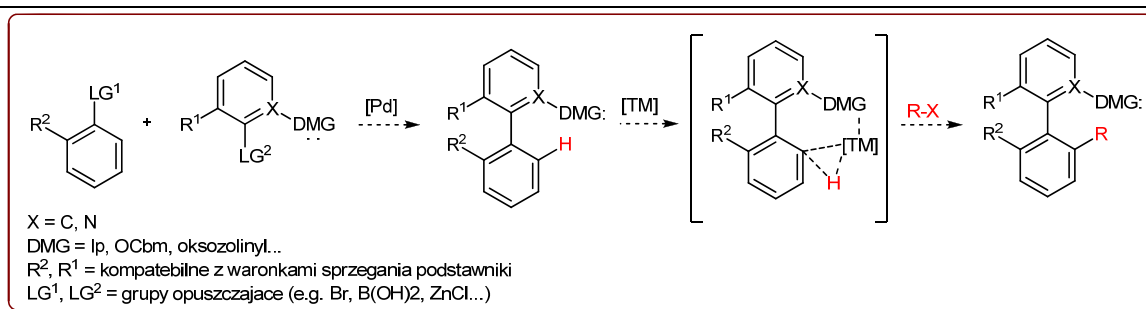
G, G¹ = CH lub słabo koordynujące podstawniki elektronodonorowe

Rys. 3. Ogólna struktura skutecznego ligandu do potrzeb reakcji sprzęgania krzyżowego.

3. Analiza alternatywnych podejść do syntezy docelowych ligandów

Należy podkreślić, że synteza tetra- a nawet tri-*orto* podstawionych, niesymetrycznych biaryli (rdzeń projektowanych ligandów) jest już wyzwaniem samym w sobie, gdyż [Ho5],¹¹ reakcje sprzęgania krzyżowego są wrażliwe na czynniki steryczne w bardzo dużym stopniu. I tak np. 2,2',6,6'-tetrametylobifenyl został otrzymany poprzez sprzęganie krzyżowe z odpowiedniego jodoksyleny dopiero w roku 2002,³¹ z zaledwie 10% wydajnością; 2,6-diizopropyl-2'6'-dialkylbifenyle po raz pierwszy zostały otrzymane w reakcji Suzuki w roku 2013.³² Przypadki sprzęgania krzyżowego odpowiednich 2,6-ditertbutylo pochodnych w ogóle nie były znane w momencie podjęcia moich badań.

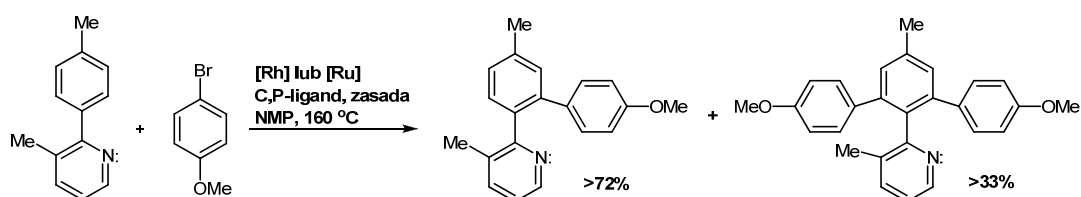
Dlatego też sprawdzone zostało alternatywne podejście do syntezy tri- oraz tetra *orto* podstawionych biaryli i heterobiaryli, polegające na sprzęganiu mniej zatłoczonych układów i następnie funkcjonalizacji otrzymanych biaryli prowadzącej do pożądanych, zatłoczonych sterycznie pochodnych [Ho5].



Schemat 1. Alternatywne podejście do syntezy atropizomerycznych biaryli.

Szereg różnorodnie podstawionych, prochiralnych biaryli zostało zsyntetyzowanych na drodze sprzęgania Suzuki lub funkcjonalizacji dostępnych komercyjnie układów biarylowych. Zostały również zoptymalizowane warunki reakcji sprzęgania. Badania wykazały, że klasyczny katalizator reakcji sprzęgania krzyżowego, tetrakis(trifenylofosfina)pallad(o), nie był wystarczająco skuteczny nawet w przypadku syntezy mniej zatłoczonych sterycznie produktów. Tym bardziej zatem wydajna synteza trzy- i tetra-*orto*-podstawionych biaryli wymaga zastosowania najbardziej skutecznych katalizatorów pochodnych ligandów o *C,P*-typie kompleksownia.

Inne podejście polega na aktywacji wiązania C-H poprzez podstawienie nieaktywnego atomu wodoru, w zatłoczonej sterycznie pozycji *orto* względem wiązania Ar-Ar, na kolejny podstawnik aryłowy (co przykładowo pokazano na Schemacie 2). Zostało udowodnione, że katalizatory rodowe oraz rutenowe, pochodne ligandów o *C,P*-typie kompleksownia, są o wiele bardziej skuteczne (aktywne oraz selektywne) od tradycyjnych opartych na ligandach niechelatujących (Ph₃P) oraz difosfinowych (DPPE).

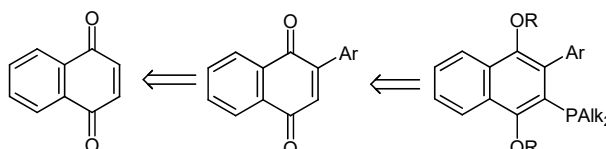


Schemat 2. Przykładowe C-H aryłowanie 2-arylopyridyny.

Powyżej zostało zaprezentowane ogólne podejście do syntezy prochiralnych biaryli, oraz ich przekształcenie w chiralne (lecz racemiczne) związki triarylowe. Istniejący stan wiedzy wskazuje na ograniczenia takich reakcji i na konieczność poszukiwania innej ścieżki syntetycznej prowadzącej do ligandów fosforowych zawierających zatłoczony sterycznie wielokrotnie *orto* podstawiony rdzeń biarylowy.



Biorąc pod uwagę fakt, że bezpośrednia synteza rdzenia biarylowego zaprojektowanych ligandów jest bardzo wymagająca, oraz z uwzględniając przeprowadzoną przeze mnie analizę różnorodnych podejść do syntezy pochodnych fosfin,³³ zacząłem poszukiwanie innych reakcji prowadzących do utworzenia zatłoczonych sterycznie biaryli posiadających grupę fosforową. W tym celu postanowiłem wykorzystać reaktywność naftochinonu (Schemat 3).

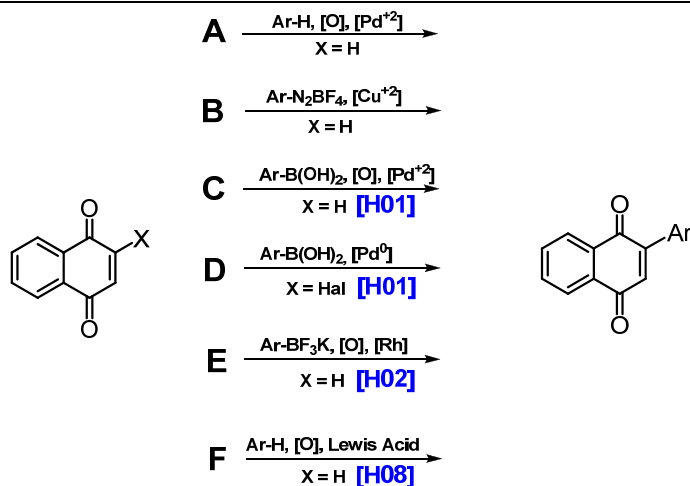


Schemat 3. Koncepcja syntezy ligandu do potrzeb reakcji sprzęgania krzyżowego na bazie naftochinonu.

4. Opracowanie syntezy wyjściowych pochodnych chinonów oraz badanie ich właściwości chemicznych, fizycznych i biologicznych

Budowa naftochinonu pozwala na wprowadzenie w pozycję 2 dużych podstawników arylowych. W tym celu wykorzystanych może być kilka alternatywnych podejść. W szczególności są to:

- dehydrogenacyjne sprzęganie krzyżowe (Schemat 4, A);²²
- reakcja Meerwein'a (Schemat 4, B);³⁴
- oksydacyjna reakcja Heck'a [Ho1] (Schemat 4, C);³⁵
- reakcja Suzuki (z udziałem 2-bromonaftochinonu) [Ho1] (Schemat 4, D),
- sprzężona addycja z następującym utlenieniem (Schemat 4, E, F) [Ho2; Ho8].

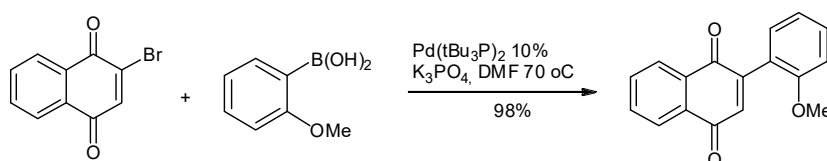


Schemat 4. Poglądowe zestawienie konkurencyjnych podejść do syntezy arylnaftochinonów.

Mimo przypuszczalnych zalet dehydrogenacyjnego sprzęgania krzyżowego, zastosowanie tego podejścia do preparatywnej syntezy arylnaftochinonów jest mocno ograniczone. Do osiągnięcia dobrej wydajności produktu reakcja taka powinna być bowiem prowadzona w masie reagenta i obecności od 5 do 20% katalizatora palladowego, a mimo tego wydajność syntezy rzadko przekracza 50%, przy prawie statystycznej selektywności podstawienia arenu. Reakcja Meerwein'a z udziałem naftochinonu zazwyczaj nie przynosi wysokich wydajności produktu monopodstawienia, choć w niektórych przypadkach, gdy odpowiednie aromatyczne aminy są dostępne, synteza wykorzystująca tą procedurę może być uzasadniona.

Synteza 2-(2-metoksyfenylo)naftochinonu (pierwszego z zaplanowanych związków wyjściowych) została więc przeprowadzona na kilka sposobów [H01]. Oksydacyjna reakcja Heck'a niestety okazała się być mało wydajną (30%).

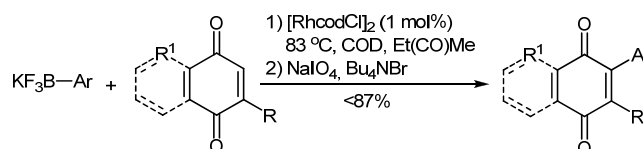
Niewątpliwie najbardziej wydajną okazała się natomiast synteza wykorzystująca 2-bromonaftochinon i przebiegająca według protokołu reakcji Suzuki (Schemat 5) z wydajnością 98%.



Schemat 5. Synteza 2-(2-metoksyfenylo)naftochinonu.

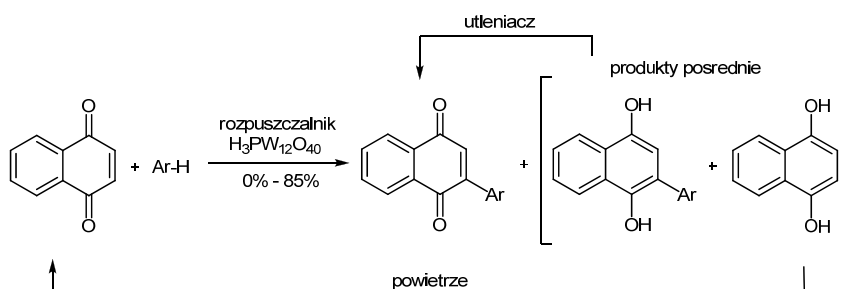


Ze względu na wysoką cenę 2-bromonaftochinonu oraz stosunkowo trudne warunki reakcji opracowałem alternatywną metodę arylowania chinonów, polegającą na katalizowanej kompleksami rodu (<0.5 mol%) addycji pochodnych kwasów boronowych, a następnie utlenieniu utworzonego dihydroksynaftalenu do pożądanego arylochinonu (Schemat 6) [Ho2]. Podstawową zaletą tą metody jest możliwość prowadzenia reakcji w łagodnych warunkach (w umiarkowanej temperaturze, bez konieczności stosowania atmosfery gazu obojętnej, w rozpuszczalnikach technicznej czystości oraz w obecności małej ilości katalizatora) a zarazem z wysoką wydajnością. Tym sposobem zsyntezowałem szereg różnorodnie podstawionych arylochinonów oraz arylochinonów z bardzo dobrymi wydajnościami.



Schemat 6. Synteza podstawionych arylo(nafto)chinonów.

Natomiast w odniesieniu do najbardziej pożądanego z praktycznego punktu widzenia, bogatych elektronowo arenów, opracowałem alternatywną koncepcję syntezy docelowych arylochinonów. Wykorzystałem do tego celu katalizowaną kwasami syntezę, mechanistycznie analogiczną do reakcji Friedel’a-Crafts’a (Schemat 7) [Ho8].



Schemat 7. Bezpośrednie arylowanie naftochinonu.

Opisane wyżej, nowe podejście pozwala na szybką, tanią, a zarazem wydajną (do 85% izolowanego produktu) i selektywną syntezę preparatywnych ilości 2-arylochinonów bez potrzeby wykorzystania toksycznych metali przejściowych. W roli katalizatora w reakcji arylowania zostały wykorzystane bezpieczne kwasy nieorganiczne: kwas fosforowolframowy oraz triflan bizmutu w ilościach około 1 mol%.



Ponieważ nie we wszystkich wypadkach wydajności pożądaných produktów były bardzo wysokie, postanowiłem zbadać ograniczenia zaproponowanego podejścia. Jako rozszerzenie dotychczasowo wyłącznie syntetycznej specjalizacji Zakładu Chemii Organicznej UMCS podjąłem się wyzwania przeprowadzenia modelowania reakcji chemicznych za pomocą algorytmów opartych na teorii funkcjonałów gęstości (DFT) oraz algorytmów *ab initio* (HF). W szczególności, do wyjaśnienia reaktywności naftochinonu oraz aromatycznych nukleofilów wykorzystałem obliczenia bazujące się na rozwijanej w ostatnich latach intensywnie teorii indeksów elektrofilowości i nukleofilowości.^{36,37,38}

Indeks globalnej elektrofilowości (ω) zaproponował *Parr*.³⁹ Jest on definiowany jako funkcja chemicznej twardości (η) i chemicznego potencjału elektronowego (μ):

$$\omega = \mu^2 / 2 \cdot \eta \quad (\text{Równanie 1})$$

Natomiast skalę elektrofilowości wyrażoną w eV zbudował *Domingo*⁴⁰ na bazie indeksów ω obliczonych metodami DFT. *Domingo* również wprowadził indeks $\Delta\omega$, który znajduje zastosowanie do opisu reakcji dwucząsteczkowych.⁴⁰ Indeks ten charakteryzuje siłę polarnych oddziaływań pomiędzy reagentami:

$$\Delta\omega = \omega_s - \omega_w \quad (\text{Równanie 2})$$

gdzie: ω_s – indeks elektrofilowości komponentu silniej elektrofilowego; ω_w – indeks elektrofilowości komponentu słabiej elektrofilowego.

Postuluje się, że reaktywność komponentów reakcji powinna być proporcjonalna do wartości indeksu $\Delta\omega$.^{40,39}

Również został wprowadzony, jako funkcję energii HOMO nukleofila i tetracyanoetenu jako odnośnika, indeks globalnej nukleofilowości:^{41,42}

$$N = E_{\text{HOMO}}(\text{nukleofil}) - E_{\text{HOMO}}(\text{TCNE}) \quad (\text{Równanie 3})$$

TCNE = tetracyanoetylen.

Dystrybucję właściwości elektrofilowych (lub nukleofilowych) w badanej cząsteczce określają odpowiednie deskryptory lokalnej elektrofilowości (ω_k) oraz lokalnej nukleofilowości (N_k). Dla wybranego atomu (k) deskryptory te definiują zależności:^{40, 43}

$$\omega_k = \omega \cdot f_k^+ \quad \omega = \sum_k \omega_k \quad (\text{Równanie 4,5})$$

oraz

$$N_k = N \cdot f_k^- \quad N = \sum_k N_k \quad (\text{Równanie 6,7})$$

gdzie: f_k^+ i f_k^- to indeksy *Fukui*⁴³ wyrażające współczynniki elektrofilowości lub nukleofilowości na poszczególnych atomach.



W konsekwencji, znając rozkład lokalnych reaktywności w cząsteczce, można wskazać faworyzowane z kinetycznego punktu widzenia położenia ataku odczynników reagujących, a co za tym idzie, prognozować regiochemię reakcji.

Teoria indeksów elektrofilowości i nukleofilowości nigdy wcześniej nie była stosowana dla tego typu reakcji i wymagała stosownej adaptacji, która przeprowadziłem [Ho8] z uwzględnieniem tego że:

$$f_k^- = C_{kHOMO}^2 \text{ (Równanie 8)}$$

$$\int f(r)dr = 1; \sum_k f_k^- = 1 \text{ (Równanie 9)}$$

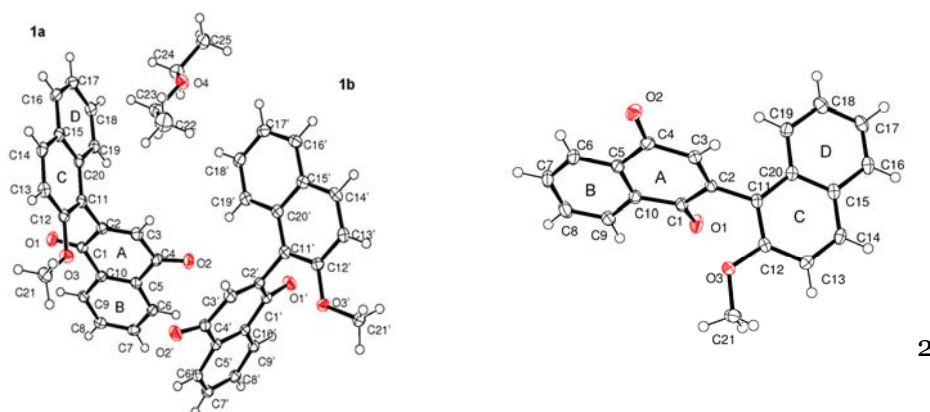
gdzie: C_k to współczynnik rozwinięcia orbitalu HOMO na atomie k.

W założeniu *Domingo*, do wyznaczania lokalnych indeksów reaktywności dedykowane są obliczenia DFT na poziomie B3LYP/6-31G* z uwzględnieniem wyłącznie składowej $2p_z$ orbitalu HOMO.⁴⁴ Dlatego również i ja w obliczeniach DFT zastosowałem hybrydowy funkcjonal B3LYP, pozytywnie zweryfikowany w symulacjach szerokiego spektrum reakcji chemicznych z udziałem różnych klas związków organicznych. Chcąc w możliwie precyzyjnym stopniu uwzględnić naturę interakcji międzyorbitalnych, obliczenia kwantowochemiczne energii orbitali HOMO wykonałem w bardziej zaawansowanej bazie funkcyjnej 6-311++G** uwzględniającej rozbudowane funkcje dyfuzyjne i polaryzacyjne. Poszczególne indeksy *Fukui* f_k^- zostały obliczone jako sumy kwadratów współczynników rozwinięcia wszystkich orbitali atomowych tworzących orbital HOMO. Do wyeliminowania fantomowego obsadzenia elektronami orbitali 3p oraz 4p obliczenia indeksów *Fukui* f_k^- można przeprowadzić metodą HF STO3G, która uwzględnia wyłącznie pierwsze 2 powłoki elektronowe. Tak zaprojektowane podejście teoretyczne pozwoliło zdiagnozować lokalną reaktywność komponentów badanych przeze mnie reakcji i w konsekwencji wyjaśniły obserwowaną regiochemię reakcji arylowania naftochinonu oraz nieoczekiwaną reaktywność niektórych nukleofili.

Opracowane w ten sposób nowe podejścia syntetyczne pozwolili na syntezę pożądaných związków wyjściowych z doskonałymi wydajnościami. Otrzymane wyniki, pozwalające przewidywać wydajność i regiochemię reakcji, mogą zostać ekstrapolowane na inne substraty reakcji realizujących się wg modelu Friedel-Crafts'a lub mechanistycznie podobnych.



Zależność właściwości fizycznych i chemicznych 2-arylonaftochinonów od ich struktury została szczegółowo zbadana na przykładzie 2-(2-metoksynaft-1-yl)naftochinonu [Ho7]. Punktem wyjściowym w tym nurcie badań były struktury krystalograficzne 2-(2-metoksynaft-1-yl)naftochinonu (Rys. 4, **2**) oraz jego kompleksu z eterem uwięzionym w sieci krystalicznej (Rys. 4, **1**). Kryształy niezawierające rozpuszczalnika zostały przygotowane na drodze powolnej krystalizacji z mieszaniny heksan/acetone, podczas gdy krystaliczny eterat został wykrystalizowany z przegrzanego roztworu w eterze dietylowym znajdującego się pod podwyższonym ciśnieniem. Badania wykazały, że w zależności od faktu obecności rozpuszczalnika w sieci krystalicznej, w ciele stałym omawiany arylonaftochinon może przyjmować konformację w której podstawnik naftylowy jest ustawiony praktycznie prostopadle względem układu chinonu (eterat), oraz bardziej płaską. W obydwu konformacjach układ chinonu przyjmuje kształt delikatnej łodzi. Siłą utrzymującą strukturę sieci krystaliczną są słabe oddziaływania π - π .⁴⁵



Rys. 4. Struktura rentgenograficzna 2-(2-metoksynaft-1-yl)naftochinonu

Obliczenia wartości HOMA (harmonic oscillator model of aromaticity) wykazały pewne zmniejszenie aromatyczności odpowiednich pierścieni 2-(2-metoksynaft-1-yl)naftochinonu w przypadku eteratu, w porównaniu do bardziej płaskiej odmiany nie zawierającej rozpuszczalnika w sieci krystalicznej.^{46,47,48,49}

W uzupełnieniu szczegółowej analizy rentgenograficznej, wykonałem ponadto kompleksowe, eksperymentalne i kwantowochemiczne studia nad właściwościami elektronowymi badanych molekuł. Charakterystycznym dla otrzymanych kryształów była wizualna różnica zabarwienia kryształów: jasno żółte - eterat (Rys. 4, **1**), oraz ciemno czerwone - nie zawierające rozpuszczalnika (Rys. 4, **2**). Okazało się również,



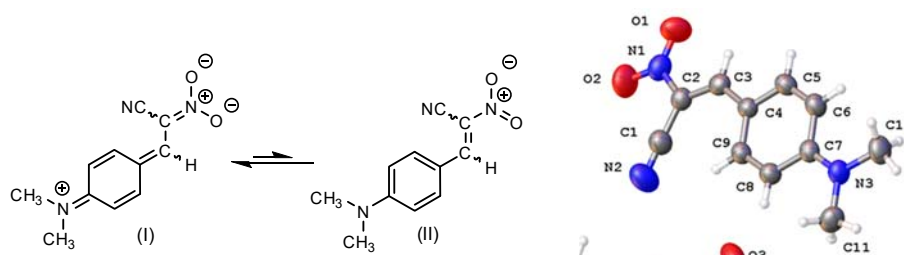
że widma UV/VIS zarejestrowane w nujolu pozwalają zdiagnozować właściwości elektronowe obydwu badanych struktur. W szczególności - jak należało oczekiwać - geometria cząsteczki chinonu w zasadniczy sposób determinuje stopień skoniugowania orbitali molekularnych, a co za tym idzie, położenie maksimów absorpcji. Do wyjaśnienia obserwowanego zjawiska przeanalizowane zostały kształty i energii granicznych orbitali molekularnych, widma UV, przejścia elektronowe oraz energie wzajemnego przekształcenia konformerów. Obliczona z wykorzystaniem algorytmu Molere_Ploesseta - dedykowanego do precyzyjnych obliczeń termodynamicznych (zastosowałem poziom teorii MP2/6-311-G**) - energia przekształcenia konformera **1** do bardziej trwałego konformera **2** stanowi około 1 kcal/mol. Dodatkowo, chcąc zinterpretować naturę przejść elektronowych w testowanych cząsteczkach wykonałem symulacje ich widm UV stosując funkcjonal MPW1PW91, który jest dedykowany do precyzyjnych obliczeń struktur elektronowych. Słuszność wyboru modelu teoretycznego wykorzystanego do modelowania komputerowego została potwierdzona na podstawie porównania obliczonego i eksperymentalnych widm UV oraz parametrów geometrycznych obliczonej struktury najmniej energetycznego konformeru i zmierzonej struktury krystalograficznej **2**.

Badania wykazały, że odpowiedzialnym za zmianę koloru jest sprzężenie orbitali molekularnych układu chinonu (chromofor) i podstawnika naftyłowego (auksochrom), jak również oddziaływanie π - π które powodują zwiększenie trwałości cząsteczki, oraz zmniejszenie jej elektrofilowości w obrębie układu chinonowego. Niemniej jednak mała różnica energetyczna przekształcenia **1** do **2** pozwala badanej cząsteczce w środowisku polarnego rozpuszczalnika przyjmować bardziej reaktywną, a zarazem mniej zatłoczoną sterycznie, konformację **1** o podwyższonej elektrofilowości układu chinonowego.

A więc reaktywność badanego naftochinonu zależy od natury stosowanego rozpuszczalnika i jest wyższa w rozpuszczalnikach polarnych (ten wniosek znalazł również eksperymentalne potwierdzenie). Dodatkowym atutem tych badań jest eksperymentalne i teoretyczne wyjaśnienie fizykochemii zmiany właściwości optycznych układów sprzężonych z uwzględnieniem słabych oddziaływań typu π -stacking co może znaleźć zastosowanie w chemii materiałów funkcyjnych, barwników oraz organicznych materiałów optycznych.



W nawiązaniu do tego nurtu badań, podjąłem również kompleksowe, eksperymentalne i kwantowochemiczne studia nad właściwościami strukturalnymi i elektronowymi innych układów chinono-podobnych na przykładzie (2E)-3-[4-(dimetyloamino)fenylo]-2-nitroprop-2-enonitrylu **[H13]** (**Schemat 8**). Współpracując z uczonymi z Politechniki Krakowskiej oraz Uniwersytetu w Czernijowcach (Ukraina) wykazałem, że związek ten (w odróżnieniu od homogenicznej serii pozornie podobnych strukturalnie (2E)-3-arylo-2-nitroprop-2-enonitryli) posiada naturę zwitterionu (jonu obojnaczego) zarówno w roztworach jak i strukturze krystalicznej.



Schemat 8. Izomeria (2E)-3-[4-(dimetyloamino)fenylo]-2-nitroprop-2-enonitrylu i jego struktura rentgenograficzna.

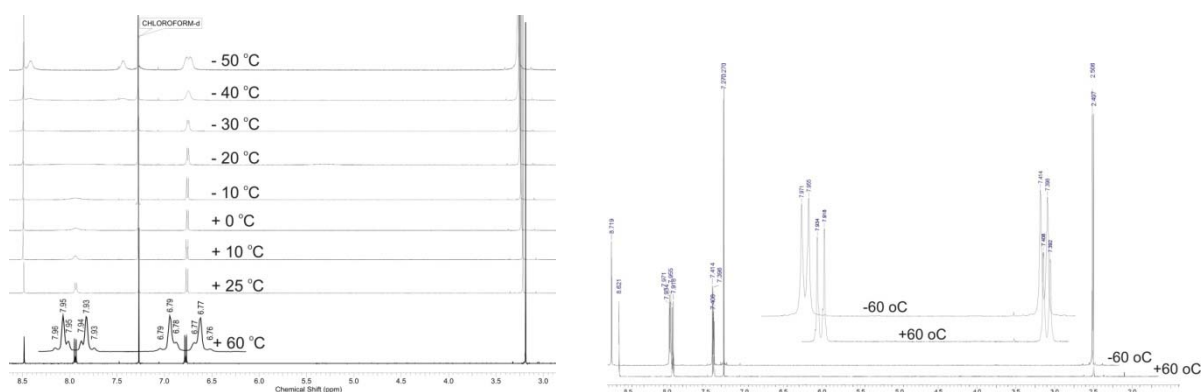
Związki o naturze zwitterionowej mają zastosowanie w nieliniowej optyce, ogniwach fotowoltaicznych oraz przemyśle ciekłych kryształów. Są to zazwyczaj związki posiadające rozległy, sprzężony układ typu “push-pull”.⁵⁰ Z myślą o wysokiej wartości naukowej tego typu połączeń postanowiłem zastosować metodologię badawczą przedstawioną powyżej **[Ho7]** do analizy nowych połączeń o naturze zwitterionowej. Jako model, wykorzystałem ugrupowanie chinonowe, posiadające na przeciwległych krańcach zdelokalizowanego π systemu podstawnik silnie elektronodonorowy – $N(CH_3)_2$ oraz podstawniki silnie elektronakceptorowe – NO_2 ($-CN$). Jedną ze struktur mezomerycznych tego modelowego związku był odpowiedni β -nitrostyren o strukturze podobnej do innych związków ze znanymi opto-elektronowymi właściwościami.⁵¹ Badania nad układem zwitterionu (**Schemat 8**) zostały przeprowadzone metodami spektroskopii NMR, IR, UV-VIS, X-Ray oraz za pomocą obliczeń DFT.

Eksperymentalne badania spektralne wykazały, że (w odróżnieniu od większości innych substancji o podobnej strukturze) badany związek w cieple stałym przyjmuje konformację płaską, sprzyjającą sprzężeniu orbitalni p , a indeks aromatyczności HOMA pierścienia „arylowego” wynosi zlewie 0.88. Zaobserwowano również niektóre



skrócenie wiązań pojedynczych C-C i C-N oraz wydłużenie wiązań podwójnych C=C i N=O. Wszystko to sugeruję że cząsteczka posiada rozbudowany układ zdelokalizowanych elektronów wynikający z przeniesienia gęstości elektronowej wolnej pary elektronów azotu (grupy dimetyloaminowej) na atomy tlenu (grupy nitrowej).

Badanie metodami spektroskopii NMR potwierdziły że również w roztworze w temperaturach poniżej 60 °C rotacja naokoło pojedynczych wiązań C-C oraz C-N jest zahamowana, a w temperaturze poniżej -50 °C badany związek znajduje się wyłącznie w formie zwitterionowej w postaci mieszaniny dwóch izomerów E i Z (Rys. 5, część lewa). Wyniki te zostały również przedstawione w postaci prezentacji na konferencjach naukowych, publikacja domykająca ten wątek jest w trakcie przygotowania.⁵² Podobne badania temperaturowe przeprowadzone dla (2E)-3-(4-metylofenylo)-2-nitroprop-2-enonitrylu wykazały że nie posiadająca grupy elektronodonorowej olefina nie wykazuje tendencji do zahamowanej rotacji nawet poniżej -60 °C (Rys. 5, część prawa).



Rys. 5. Temperaturowa zależność widm ^1H NMR (2E)-3-[4-(dimetyloamino)fenylo]-2-nitroprop-2-enonitrylu (część lewa) oraz (2E)-3-[4-metylofenylo]-2-nitroprop-2-enonitrylu (część prawa).

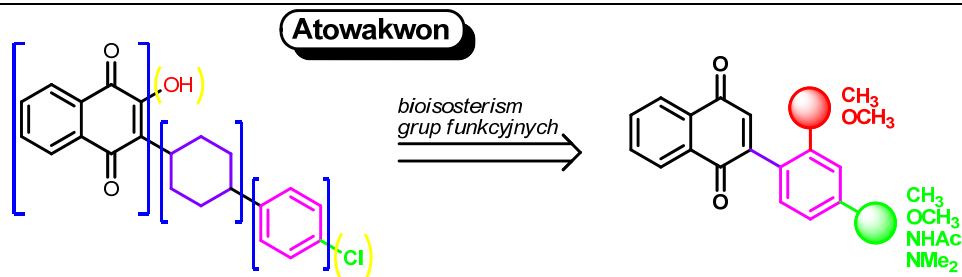
Dane modelowania molekularnego na poziomie B3LYP/cc-pVDZ oraz widma UV-Vis i IR wykazały doskonałą zbieżność teoretycznych oraz eksperymentalnych danych przy założeniu struktury sprzężonego układu zwitterionu. Obliczenia kwantowochemiczne potwierdziły ponadto, że odpowiedzialne za czerwony kolor związku pasmo absorpcyjne powstaje w skutek przejścia elektronów z orbitalu HOMO na orbital LUMO.



Uzyskane wyniki jednoznacznie dowiodły że w temperaturach bliskich do pokojowej (2E)-3-[4-metylofenylo]-2-nitroprop-2-enonitryl istnieje głównie w formie zwitterionu, co skłania do przypuszczenia, że związek ten może znaleźć zastosowanie w technologiach ciekłokrystalicznych oraz przy konstruowaniu nowej generacji ogniw fotowoltaicznych. Obecnie, ten wątek badawczy jest kontynuowany przy współpracy z grupą krajowych i zagranicznych ośrodków naukowych. Drugim, nie mniej istotnym wnioskiem jest fakt, że opracowana w trakcie badań nad związkami wyjściowymi do syntezy ligandów fosforowych metodologia doskonale się nadaje również do badania innych klasów substancji organicznych cechujących się cennymi właściwościami fizyko-chemicznymi.

Jak już zostało ustalono powyżej, 2-arylonaftochinony są kluczowymi związkami wyjściowymi w syntezie C,P-koordynujących fosfin. Wykazują one ponadto godne odnotowania właściwości biologiczne.^{53,54,55,56,57,58,59,60,61,62} Struktura 2-arylonaftochinów może zostać wyprowadzone ze struktury znanego leku przeciwmalarycznego Atowakwon^{®60,63} należącego do leków hamujących aktywność reduktazy Glutationu. Korzystając ze zjawiska bioisosterismu struktura Atowakwonu[®] może zostać zdegradowana do prostych pochodnych naftochinonu (Schemat 9) które, odpowiednio podstawione, powinni wykazywać podobny mechanizm dezaktywacji reduktazy Glutationu.⁵⁵ Dlatego syntetyzowana przeze mnie seria chinonów została poddana wszechstronnym badaniom na aktywność przeciwko rozpowszechnionym odpornym na działania antybiotyków patogenom *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Enterococcus faecalis* (PCM 2673), *Pseudomonas aeruginosa* (PCM 2562), *Klebsiella pneumoniae* (PCM1), *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Enterobacter cloacae* (PCM 2569), *Proteus vulgaris* (PCM 2668), *Salmonella bongori* (PCM 2552). Wyniki te zostały przedstawione w postaci wykładu na konferencji naukowej, publikacja domykająca ten wątek jest w trakcie przygotowania.⁶³

Badania wykazały, iż 2-arylonaftochinomy posiadujące w pozycjach 2,4-pierścienia aromatycznego takie podstawniki jak CH₃, OCH₃, NMe₂, NHAc wykazują znaczącą, a przy tym selektywną, aktywność przeciwko patogenom gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*, ATCC 6538) już w stężeniu (MIC = 7.8 mkg/mL) porównywalną z aktywnością referencyjnej tetracykliny (MIC = 7.8 mkg/mL).



Schemat 9. Modyfikacja struktury leku Atowakwon.

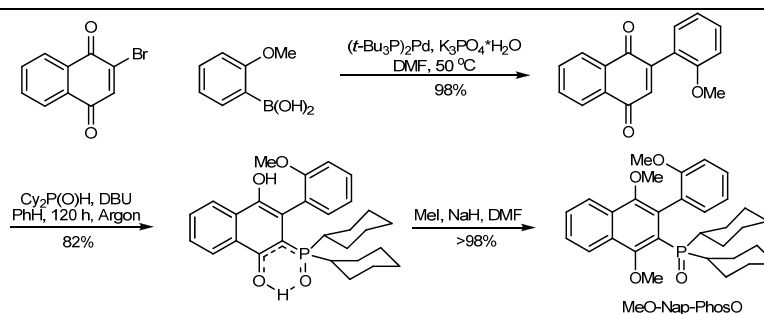
Mimo wysokiej aktywności biologicznej przeciwko jednokomórkowym patogenom, badane substancje wykazały brak aktywności hemolitycznej w stosunku do erytrocytów krwi ludzkiej. Co istotne, znamy ze swojej aktywności przeciwko patogenom, menadion (witamina K₃) okazał się być znacznie bardziej toksycznym od zbadanego (2-metyl-4-dimetylamino-fenilo)naftochinonu, wykazując hemolizę 3.5 % erytrocytów już w stężeniu 5 µg/ml.⁶⁴

Zaobserwowane zależności pozwalają zrobić przeszczenie, że niektóre z syntetyzowanych naftochinonów (bądź ich pochodne) mogą znaleźć zastosowanie w roli substancji aktywnych przeciwko antybiotykoodpornym patogenom.

5. Synteza C,P-ligandów oraz wybranych kompleksów palladowych

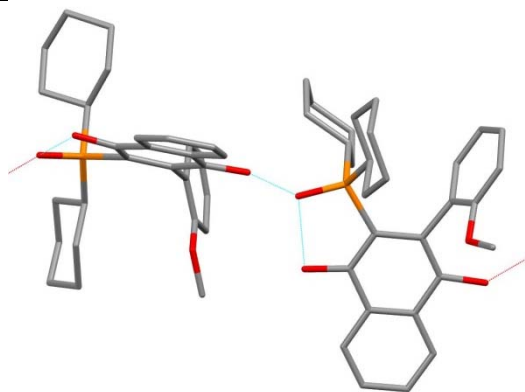
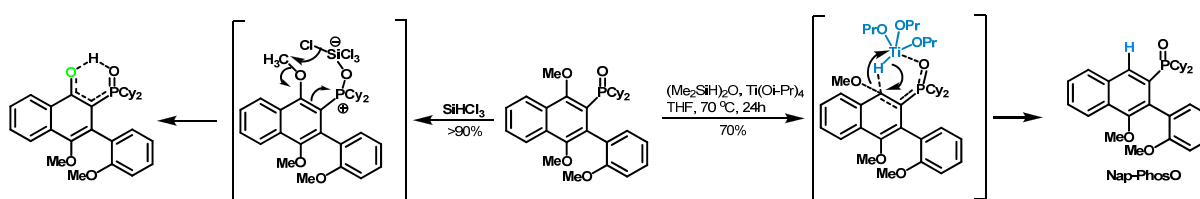
Dysponując opracowaną i zweryfikowaną w szczegółach metodologią syntezy podstawionych chinonów (związków wyjściowych w zaplanowanej syntezie ligandów fosforowych) zsyntezowałem serię pożądaných fosfin różniących się strukturą rdzenia biarylowego oraz układem podstawników elektronodonorowych.

Synteza pierwszego ligandu **[Ho1]** Nap-Phos, zaprojektowanego zgodnie z przedstawionymi przeze mnie założeniami teoretycznymi, została zrealizowana na drodze sekcji wysoce wydajnych reakcji chemicznych: Suzuki-Miyaura, addycja Michaela, alkiłowanie nukleofilowe oraz redukcja fosfinotlenku do odpowiedniej fosfiny.

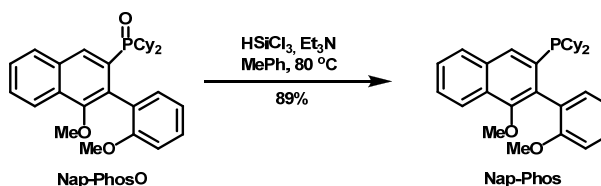


Schemat 10. Synteza MeO-Nap-PhosO

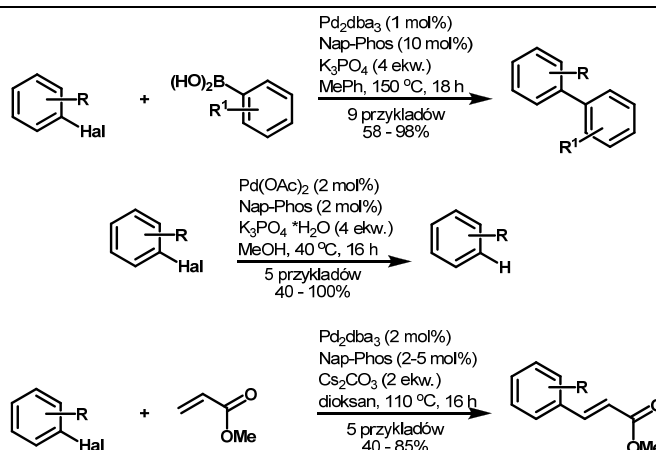
Pierwszy etap syntezy wymagał zastosowania nietrwałego oraz bardzo drogiego katalizatora Fu.⁶⁵ Niemniej jednak, starannie dopracowane warunki reakcji pozwoliły na uzyskanie 2-metoksyfenylonaftochinonu z doskonałą, 98% wydajnością. Późniejsze badania [H02] pozwoliły w sposób istotny usprawnić syntezę tego związku. Kolejnym etapem syntezy była sprzężona addycja drugorzędowego tlenku dicykloheksylofosfiny. Reakcja ta wymagała zastosowania mocnej zasady oraz warunków beztlenowych, gdyż deprotonowany tlenek fosfiny łatwo ulegał utlenieniu jeżeli środowisko reakcji nie było odpowiednio zabezpieczone. Struktura otrzymanego adduktu (HO-Nap-PhosO) została potwierdzona badaniami rentgenostrukturalnymi (Rys. 6). Osobliwością otrzymanego związku są silne wiązania wodorowe, które nie pozwoliły na jego dalszą redukcję do odpowiedniej fosfiny. Niemniej jednak, obecność wiązań wodorowych nie przeszkadzała w przeprowadzeniu metylowania z użyciem jodku metylu w warunkach zasadowych. Otrzymany w ten sposób fosfinotlenek MeO-Nap-PhosO wydawał się być naturalnym prekursorem pożądanego ligandu. Szereg prób deoksygenacji ugrupowania P=O do P(III) nie zakończyły się jednak powodzeniem, gdyż wszystkie one prowadziły jedynie do odbezpieczenia atomu tlenu grupy metoksyłowej znajdującej się w pozycji *orto* względem grupy fosforowej (Schemat 11). Dlatego też musiałem opracować nową reakcję hydrodemetoksyłowania, zawierającą etap aktywacji wiązania C-O. Reakcja taka została zrealizowana w obecności alkoholów tytanu(IV) oraz alkoksy sylanów bądź siloxanów (Schemat 11) [H01].

**Rys. 6.** Struktura HO-Nap-PhosO.**Schemat 11.** Synteza Nap-PhosO.

Otrzymany w ten sposób tlenek fosfiny łatwo ulegał deoksygenacji w warunkach typowych dla tlenków trzeciorzędowych fosfin. Tak więc zastosowanie trichlorosilanu oraz trietyloaminy pozwoliło na otrzymanie pożądanej fosfiny z dobrą 89% wydajnością (Schemat 12).

**Schemat 12.** Synteza Nap-Phos.

Użyteczność otrzymanej fosfiny w reakcjach sprzęgania krzyżowego została potwierdzona poprzez wykorzystanie odpowiednich kompleksów palladowych jako katalizatorów reakcji Suzuki, Hecka oraz hydrodehalogenacji (Schemat 13).



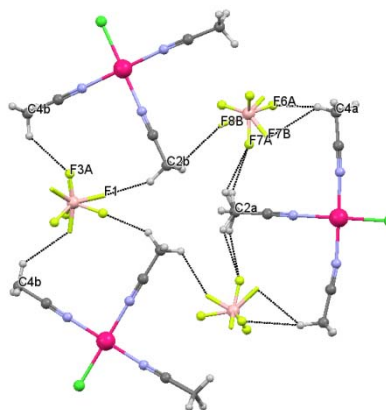
Schemat 13. Modelowe reakcji sprzęgania krzyżowego.

Badani wykazały, że różnorodne chlorki oraz bromki aromatyczne i heteroaromatyczne, posiadające duże podstawniki w obu pozycjach orto względem wiązania $(het)Ar-Hal$, skutecznie ulegają wspomnianym transformacjom dając pożądaną produkty z wysokimi wydajnościami przy zastosowaniu w roli katalizatora odpowiednich kompleksów palladowych liganda Nap-Phos.

Bezpośrednie potwierdzenie sposobu kompleksowania metali przejściowych ligandem Nap-Phos wymagało wykonania analizy rentgenostrukturalnej jednego z otrzymanych kompleksów. W tym celu został zaprojektowany nowy prekursor palladowy $[PdCl(CH_3CN)_3]BF_4$ [H14] pozwalający na otrzymanie krystalicznych kompleksów C,P-fosfin. Kationowy kompleks palladowy został syntetyzowany wychodząc z dostępnego komercyjnie chlorku palladu w reakcji niepełnej wymiany jonowej z $AgBF_4$. Kationowe kompleksy tego typu znajdują szerokie zainteresowanie jako prekursory katalizatorów wielu reakcji organicznych, w tym asymetrycznej reakcji Hecka,^{66,67} reakcji aktywacji wiązania C-H,⁶⁸ utlenienia,⁶⁹ oligomeryzacji,⁷⁰ sprzężonej addycji⁷¹ i wielu innych.⁷² Szczegółowa analiza strukturalna oraz spektralna wykazała, że kationowy charakter palladu zostaje zachowany również w fosfinowych pochodnych kompleksu $[PdCl(CH_3CN)_3]BF_4$, gdy obecność anionu BF_4 odpowiada za sztywne ułożenie monomerycznych jednostek w rozległą sieć krystaliczną utrzymywaną licznymi wiązaniami C-H---F-B (Rys. 7).

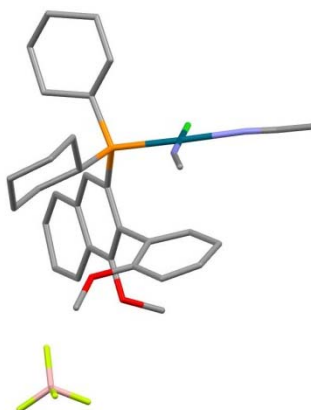


Wszystkie fosfinowe kompleksy o składzie $[PdCl(fosfina)]BF_4$ otrzymane na bazie $[PdCl(CH_3CN)_3]BF_4$ były związkami krystalicznymi o znaczącym kationowym charakterze atomu palladu. Istotne, że w kompleksach typu $[PdCl(ligand)_n]BF_4$ gęstość elektronowa przy atomie palladu przyjmowała pośrednią wartość pomiędzy kompleksami typu $[PdCl_2(ligand)_n]$ oraz $[Pd(ligand)_m](BF_4)_2$, co w założeniu powinno mieć wpływ na ich aktywność i selektywność w reakcjach katalitycznych.



Rys. 7. Struktura sieci krystalicznej $[PdCl(CH_3CN)_3]BF_4$.

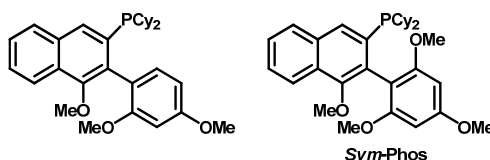
Kompleks ligandu Nap-Phos, został syntetyzowany [Ho4] w reakcji wolnej fosfiny z $[PdCl(CH_3CN)_3]BF_4$. Badania rentgenostrukturalne bezwzględnie potwierdziły C,P-typ kompleksowania ligandu fosforowego (Rys. 8) przy którym pallad koordynuje atom fosforu oraz jeden z atomów węgla pierścienia aromatycznego. Istotne, że z braku drugiego *orto* podstawnika w pierścieniu fenyłowym koordynacja palladu przyczyniła się do deformacji tego pierścienia i wydłużenia wiązania C-H w pozycji *orto*. Jednak niezdolność układu biarylowego do przyjęcia płaskiej konformacji uniemożliwiła dalszą reakcję *orto*-palladowania.^{73,74}



Rys. 8. Struktura kompleksu $[PdCl(nap-phos)(CH_3CN)_2]BF_4$

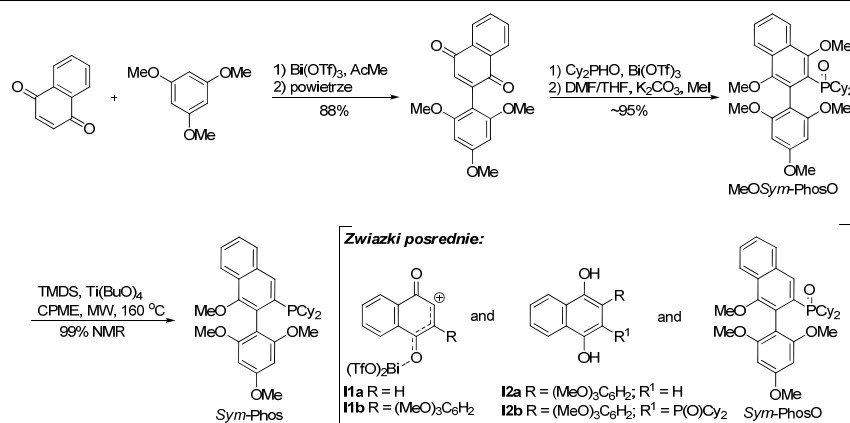


Uwzględniając takie ewidentne zalety otrzymanego ligandu Nap-Phos jak prosta synteza i wysoka skuteczność w różnych reakcjach katalitycznych, podjąłem się zaprojektowania jeszcze bardziej bogatych elektronowo ligandów o C,P-typie kompleksowania. Tendencja kompleksu Nap-Phos do niepożądanej reakcji *orto*-palladowania skłoniła mnie do otrzymania szeregu ligandów posiadających zabezpieczoną drugą pozycję *orto* pierścienia arylowego. W celu zwiększenia gęstości elektronowej, niezbędnej do skutecznego chelatowania palladu, ligandy zawierające dodatkowe grupy metoksyłowe w pozycjach 2,4 oraz 2,4,6 zostały syntetyzowane wychodząc z otrzymanych według opracowanej wcześniej katalizowanej kwasami Brönsteda [Ho8] procedury (Rys. 9). Optymalizacji została poddana również ścieżka syntetyczna prowadzona do tych ligandów.



Rys. 9. Ligandy zawierające dodatkowe grupy metoksyłowe.

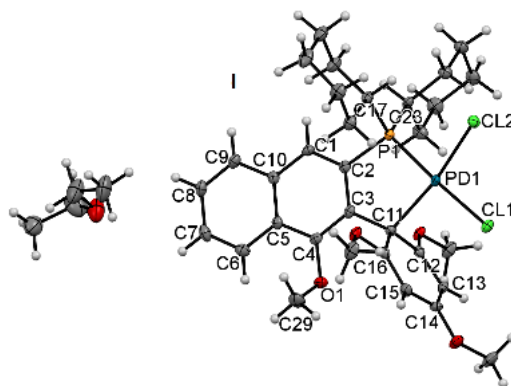
Tym razem postanowiłem ominąć niekorzystny etap katalizowanej zasadą fosforylacji chinonu i wykorzystać znaną już z reakcji arylowania naftochinonu, reaktywność układu chinonowego w obecności triflanu bizmutu. W tym podejściu aktywacji ulega 2-arylonaftochinon, a wytworzone centrum elektrofilowe ulega reakcji z tlenkiem dicylkoheksylofosfiny (Schemat 14) [Ho6, H17]. Optymalizacji również został poddany etap hydrodemetoksylowania i deoksygenacji fosfinotlenku. Obydwa etapy zostały zrealizowane jednocześnie z zastosowaniem tetrabutoksytytanu oraz tetrametylosiloksanu w warunkach ogrzewania mikrofalowego.



Schemat 14. Synteza *Sym*-Phos.

Całkowita wydajność reakcji, liczona na wykorzystany trimetoksybenzen, wyniosła około 83%, przy czym synteza ligandu wymagała jedynie pojedynczego etapu chromatograficznego do oczyszczania produktu pośredniego MeOSym-PhosO.

Fakt C,P-kompleksowania palladu ligandem *Sym*-Phos został potwierdzony metodami dyfrakcji promieni rentgenowskich (Rys. 10) otrzymanego kompleksu [Pd(*sym*-phos)Cl₂].



Rys. 10. Struktura kompleksu [Pd(*sym*-phos)Cl₂].

Obliczenia DFT, przeprowadzone w oparciu o dane analizy rentgenowskiej, pozwoliły na oszacowanie energii wiązania Pd-C, która - jak się okazało - wynosi około 23.5 kcal/mol. Niewątpliwie tak niewielka energia wiązania pozwala na istotną stabilizację C,P-chelatu oraz na jego łatwą dysocjację z uwolnieniem aktywnego katalizatora (12 elektronowego mono skoordynowanego kompleksu palladowego) podczas reakcji [Ho6, H17]. Badania te pozwalają na dalsze racjonalne projektowanie jeszcze bardziej skutecznych katalizatorów.



6. Sprawdzanie aktywności otrzymanych katalizatorów

Wysoka skuteczność kompleksów *Nap-Phos* w reakcjach sprzęgania krzyżowego Heck'a oraz Suzuki jak również w reakcjach hydrodehalogenowania wykonanych środowisku bezwodnym lub w metanolu została udokumentowana [Ho1] co niewątpliwie potwierdziło słuszność opracowanej koncepcji.

Skuteczność kompleksów *Sym-Phos* w reakcjach sprzęgania krzyżowego została udokumentowana zarówno w reakcjach prowadzonych w środowisku bezwodnym, jak i w reakcjach prowadzonych w wodzie w obecności niewielkich ilości odpowiedniego surfaktantu [Ho4, Ho6, H17]. W reakcjach Hecka oraz Suzuki prowadzonych w bezwodnym DMF lub DMA kompleksy palladowe *Sym-Phos* o stechiometrii ligand/Pd = 2/1 oraz 1/1 cechowały się doskonałą aktywnością katalityczną, porównywalną, a nawet lepszą, niż w przypadku znanych katalizatorów takich jak pochodne S-Phos oraz tri-*tert*-butylofosfiny.

Skuteczność kompleksów Sym-Phos została udokumentowana w licznych reakcjach sprzęgania zatłoczonych sterycznie i dezaktywowanych chlorków, bromków oraz triflanów (hetero)aromatycznych z również zatłoczonymi sterycznie aromatycznymi kwasami boronowymi i ich pochodnymi. Dodatkowym atutem wykorzystania tak skutecznych katalizatorów, odpornych na działanie powietrza i aktywnych w temperaturach bliskich do pokojowej, była możliwość prowadzenia reakcji w środowisku wodnym bez stosowania ochronnej atmosfery gazu obojętnego. Praktycznie ilościowa wydajność takich reakcji w połączeniu ze słabą rozpuszczalnością produktów w wodzie pozwoliła na prostą izolację produktów, a niestosowanie rozpuszczalników organicznych miało dodatkowe znaczenie ekologiczne. Dodatkowym, chociaż pośrednim, potwierdzeniem zainteresowania ligandem Sym-Phos (CAS Number: 1332745-81-9, MFCD18917098) ze strony społeczności naukowej jest fakt, że mimo nasycenia rynku dużą liczbą nowych katalizatorów, ligand Sym-Phos wzbudził zainteresowanie w kraju (otrzymałem zaproszenie do napisania publikacji dla uznanego Polskiego czasopisma wydawanego przez SITPChem i prezentującego prace ukierunkowane na aspekty praktyczne [Ho6]) i zagranicą (ligand Sym-Phos teraz jest dostępny komercyjnie z katalogu Oakwood Products, Inc. Numer katalogowy 044789).



Podczas badań nad prowadzonymi w wodzie reakcjami wykryta została (niedoceniana przez innych badaczy) aktywna rola stosowanego surfaktantu. Okazało się, że obecność w środowisku reakcji niejonowych środków powierzchniowo czynnych będących pochodnymi glikolu polietylenowego (n.p. Triton X-100) sprzyja aktywacji dezaktywowanych wiązań C-Cl, podczas gdy stosowanie popularnych surfaktantów opartych o sole amoniowe (np. $C_{16}H_{33}(CH_3)_3N^+Br^-$) oraz siarczany (np. SDS) hamuje etap oksydacyjnej addycji halogenków arylowych do palladu [H17]. Dalsze badania wykazały, że wykorzystanie zaledwie 0.27 mol% katalizatora w temperaturze 60 °C w obecności węgla sodu oraz 0.4% surfaktantu pozwala na osiągnięcie ilościowych wydajności produktu sprzęgania Suzuki, gdy reakcja była prowadzona w środowisku wodnym [H17]. Publikacja [H17] została wyróżniona redaktorem czasopisma Tetrahedron i umieszczona na okładce zeszytu 42 bieżącego roku. Wyniki te zostały przedstawione również w postaci prezentacji na konferencjach naukowych, publikacja domykająca ten wątek jest w trakcie przygotowania.^{74,75}

7. Badania procesu racemizacji biaryli

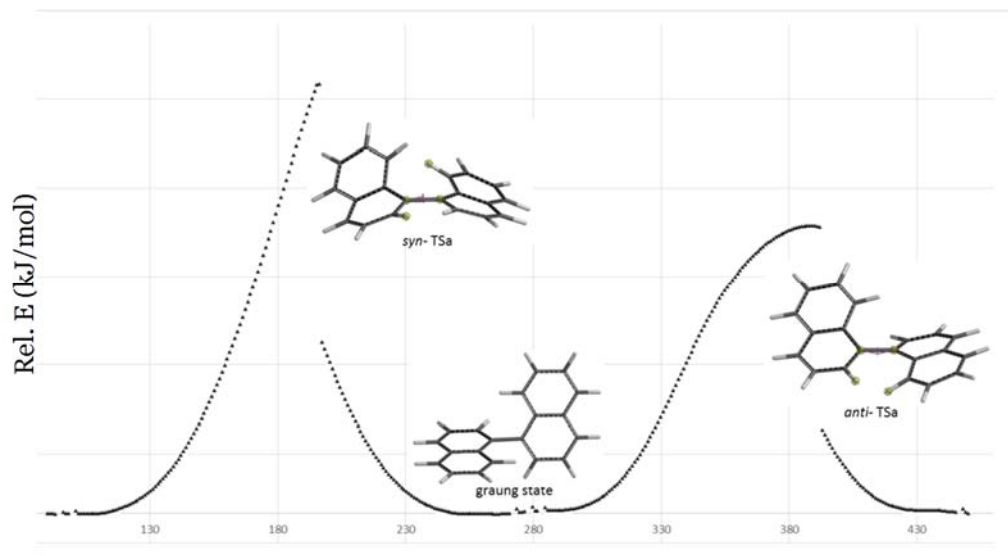
Opracowanie skutecznego niskotemperaturowego układu katalitycznego otworzyło możliwość prowadzenia wysoce stereoselektywnych, asymetrycznych reakcji sprzęgania krzyżowego [H12]. Niemniej jednak, niewyjaśnioną pozostawała kwestia trwałości termicznej atropoizomerycznych związków biarylowych w aspekcie ich potencjalnej racemizacji. Rotacja naokoło pojedynczego wiązania aryl-aryl może zostać zahamowana w układach biarylowych posiadających podstawniki w pozycjach *orto* względem tego wiązania. W przypadku odpowiedniego podstawienia biaryli, powstające w wyniku zachowanej rotacji atropizomery mogą zachowywać swoją konfigurację przestrzenną przez wystarczająco długi czas żeby być syntetyzowanymi bądź wydzielonymi w formie pojedynczego enancjomeru. Niemniej jednak szybkość racemizacji takich związków, która jest funkcją energii stanu przejściowego interkonwersji enancjomerów, zależy od wielu czynników (temperatury, rozmiaru, natury podstawników, rozpuszczalnika etc...) które mogą mieć przeciwstawne działanie. Dlatego szczegółowo zbadałem również mechanizm racemizacji biaryli, określiłem geometrie oraz energie konkurencyjnych stanów przejściowych prowadzących do zmiany konfiguracji absolutnej biaryli (Rys. 11) [H10].

W celu jednoznacznej ilościowej walidacji szybkości racemizacji atropoizomerycznych biaryli, został opracowany prosty algorytm bazujący się na



uproszczonym modelu wpływającym z danych obliczeń DFT (B3LYP/6-31G*). Badania w tym obszarze były prowadzone tak, żeby połączyć wiarygodność naukowa uzyskanych wyników z możliwością prowadzenia obliczeń na komputerze osobistym.

Szereg doskonale uzasadnionych uproszeń pozwoliło opracować wiarygodny algorytm który, już na komputerze PC (IntelCore i3, 3.2 GHz, 5GB RAM) pozwalał obliczyć zmianę składu enancjomerycznego mieszaniny atropizomerów po dowolnym czasie przechowywania w znanej temperaturze i rozpuszczalniku.



Kąt dwuścienny H2-C1-C1'-H8' of 1,1'-binaftyłu

Rys. 11. Jedna z możliwych ścieżek racemizacji binaftyłu.

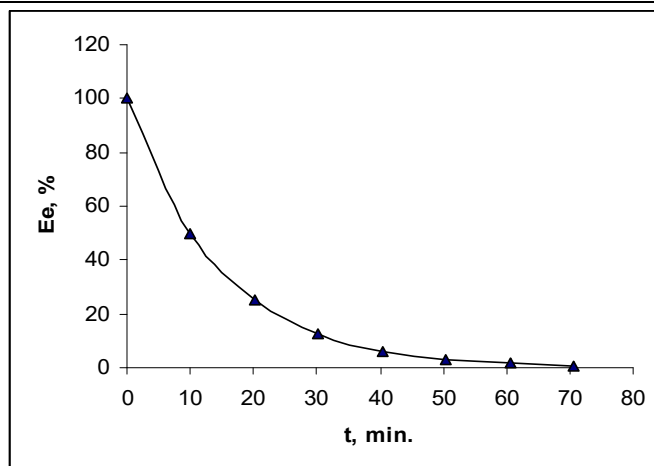
Po wyodrębnieniu najmniej energetycznego stanu przejściowego stała szybkości racemizacji została obliczona zgodnie z równaniem Eyringa-Polanyiego (Równanie 8), przy założeniu że w przypadku reakcji zmiany konfiguracji absolutnej $\Delta S=0$, $\Delta G = \Delta E$.

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

(Równanie 8)

Wtedy czas połowicznej racemizacji można wyliczyć z równania 9, co z kolei prowadzi do zależności czystości enancjomerycznej od czasu racemizacji przedstawionej na Rys. 12.

$$k\tau_{1/2} = -\ln \left(\frac{\frac{1}{2}[A]_0}{[A]_0} \right) = -\ln \frac{1}{2} = \ln 2 \quad \tau_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} \quad \textbf{(Równanie 9)}$$



Rys. 12. Zależność pomiędzy ee a czasem racemizacji binaftyłu rozpuszczonego w DMF w 50 °C.

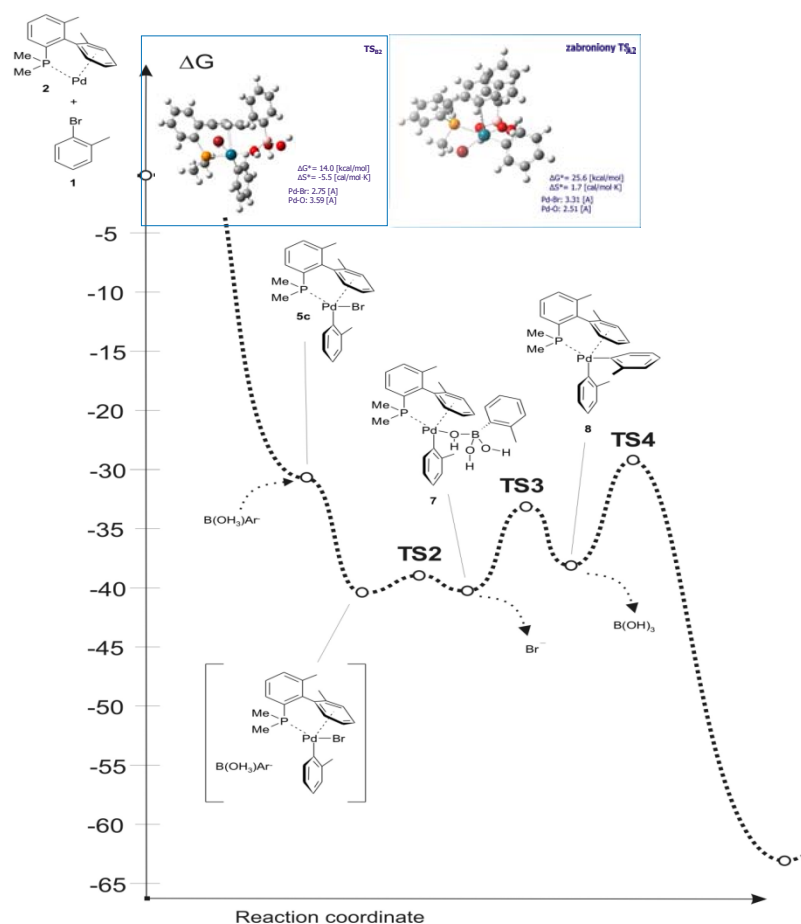
Porównanie obliczonych wartości $\Delta G_{\text{racemizacji}}$, ze znanymi wartościami eksperymentalnymi wykazały doskonałą zbieżność nawet do 1 kJ/mol (czyli na poziomie tzw. "chemicznej dokładności"), co świadczy o wiarygodności i praktycznej przydatności naszego algorytmu.

8. Badania mechanizmu asymetrycznego sprzęgania Suzuki

Opracowanie skutecznej enantioselektywnej reakcji sprzęgania wymagało zaprojektowania dobrego ligandu zapewniającego dużą dyferencjację diastereomerycznych stanów przejściowych tego etapu asymetrycznej reakcji sprzęgania krzyżowego, na którym zostaje zdefiniowana konfiguracja przestrzenna produktu reakcji. Osiągnięcie tak trudnego celu wymagało dobrego zrozumienia mechanizmu asymetrycznego sprzęgania. Mechanizm taki został zbadany metodami chemii kwantowej na przykładzie asymetrycznego sprzęgania Suzuki. Badania wykonane na superkomputerze ulokowanym w Akademickim Centrum Komputerowym CYFRONET AGH wykazały, że dla reakcji Suzuki prowadzonej w zasadowym środowisku wodnym, w obecności palladowych kompleksów atropisomerycznych chelatujących ligandów monofosfinowych o C,P-typie kompleksowania, za wybór konfiguracji produktu reakcji odpowiada już drugi etap reakcji, na którym atom halogenu (połączony z palladem w związku pośrednim powstałym w wyniku oksydacyjnej addycji halogenku aryłowego do katalizatora) zostaje wymieniony na atom tlenu kwasu boronowego. Od tego momentu, wszystkie alternatywne ścieżki reakcji są zabronione kinetycznie. Cała ścieżka reakcji jest



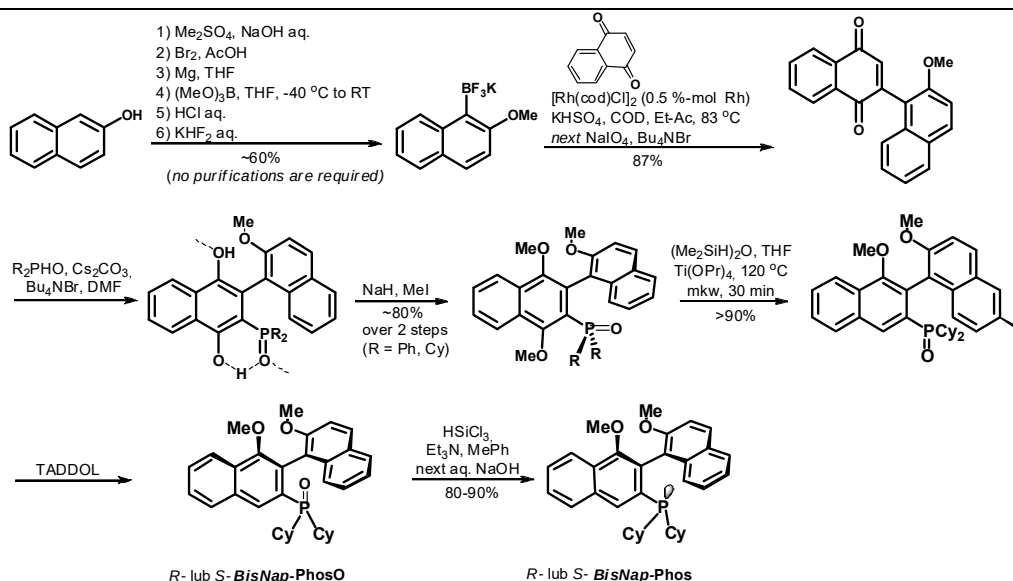
przedstawiona na Rys. 13. Już wstępne wyniki tych badań pozwalają na bardziej racjonalne projektowanie chiralnych ligandów fosforowych. Obliczenia tak dużych cząsteczek na adekwatnym poziomie teorii (wykorzystałem nowej generacji funkcjał Mo62x oraz bazy funkcyjne: 6-31G(d) dla H, C, O, B, Br, P, i LANL2DZ dla Pd) są nadzwyczaj czasochłonne, niemniej jednak w zasadniczym zrębie zostały już wykonane, a preliminarne wyniki zostały przedstawione na konferencjach naukowych. Wyniki te zostały przedstawione w postaci prezentacji na konferencjach naukowych, publikacja domykająca ten wątek jest w trakcie przygotowania.^{76,77,78,79}



Rys. 13. Ścieżka modelowej asymetrycznej reakcji Suzuki.

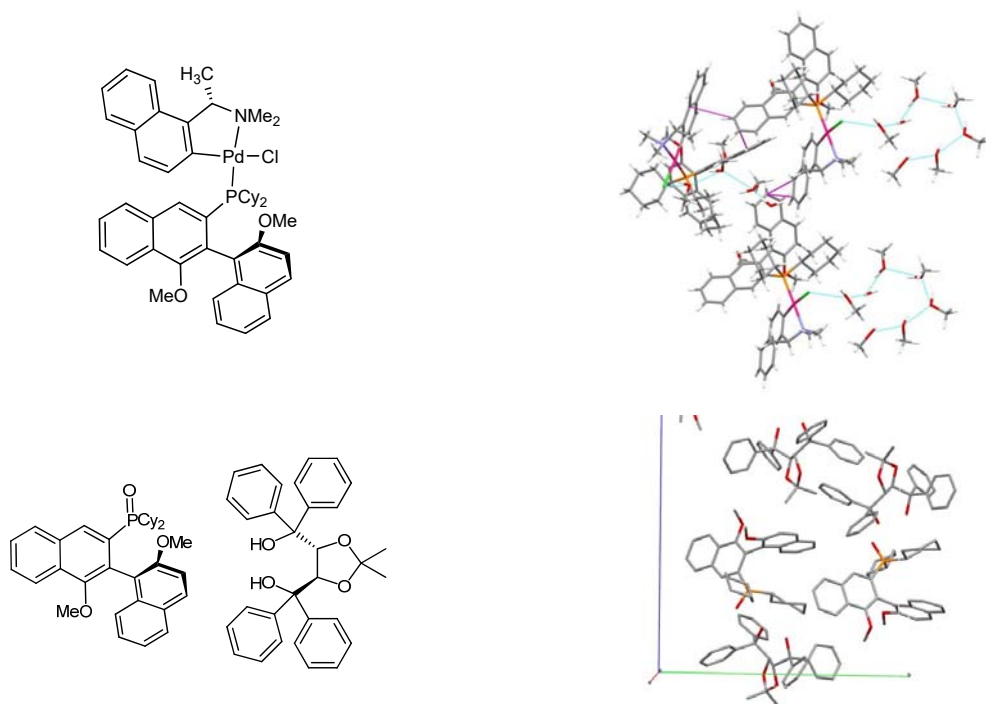
9. Synteza i ewaluacja chiralnego ligandu BisNap-Phos

Skuteczny, chiralny ligand *BisNap-Phos* został zsyntetyzowany z wykorzystaniem wszystkich przedstawionych powyżej nowych rozwiązań syntetycznych, wychodząc z naft-2-olu, naftochinonu, tlenku dicykloheksylofosfiny oraz szeregu prostych odczynników organicznych i nieorganicznych (Schemat 15) [Ho4].



Schemat 15. Synteza chiralnego ligandu *BisNap-Phos*

Rozdział racemicznego ligandu na enancjomery został zrealizowany na dwa konkurencyjne sposoby: na stadium tlenku fosfiny, przez krystalizację z TADDOL'em i następnie chromatograficznym wydzieleniem enancjomerycznie czystego tlenku *BisNap-PhosO*; oraz na stadium fosfiny, przez rozdział chromatograficzny diastereomerycznych kompleksów palladowych [Ho4]. Wyniki te zostały przedstawione również w postaci prezentacji na konferencjach naukowych, publikacja domykająca ten wątek jest w trakcie przygotowania.^{80, 81,63}

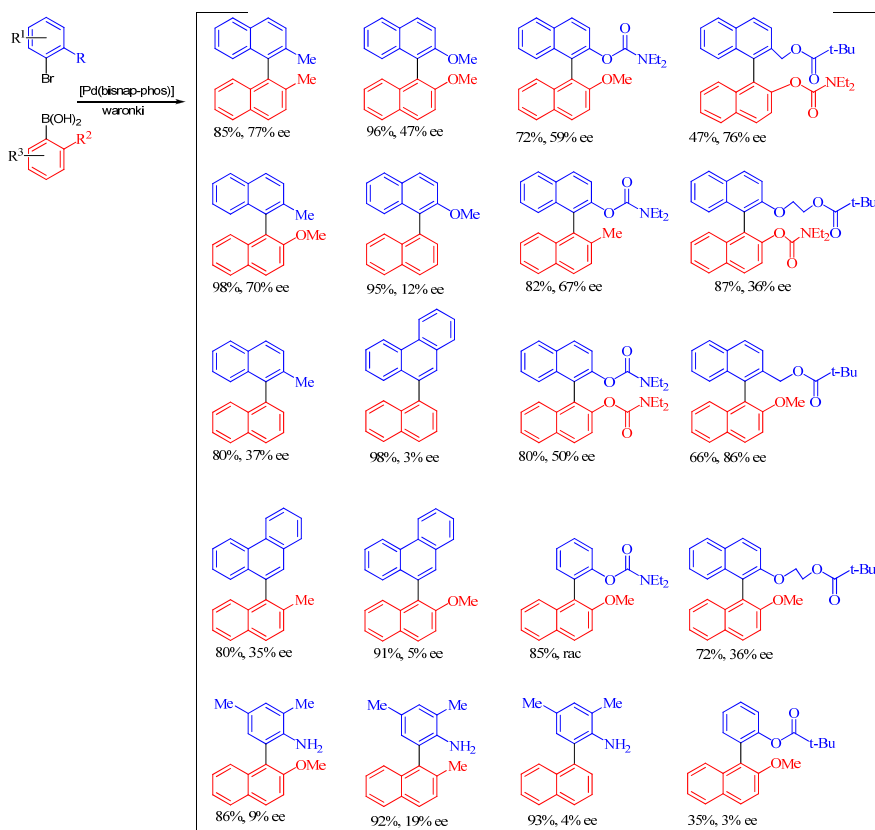


Rys. 14. Struktura rentgenowska diastereomerycznych pochodnych *BisNap-Phos*.



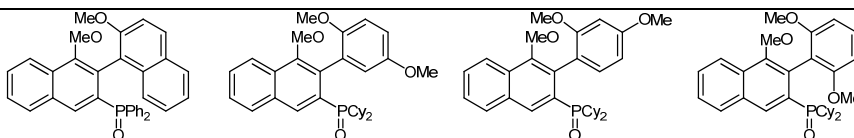
Istotnym jest, że otrzymany podczas rozdziału enancjomeryczne czysty kompleks palladowy został później wykorzystany w reakcjach sprzęgania krzyżowego w roli katalizatora. Konfiguracja absolutna *BisNap*-Phos została określona metodą dyfrakcji rentgenowskiej zarówno w przypadku kompleksów z TADDOL'em, jak i kompleksów palladowych (Rys. 14).

Otrzymany według opracowanej prostej i wydajnej procedury, nowy enancjomerycznie czysty ligand *BisNap*-Phos został wszechstronnie sprawdzony w asymetrycznej wersji reakcji Suzuki prowadzonej jak w środowisku wodnym tak również w środowisku bezwodnym. Wysoką aktywność (porównywalna do aktywności *Sym*-Phos) i stereoselektywność (do 86% ee) katalizatorów palladowych pochodnych *BisNap*-Phos została jednoznacznie potwierdzona w tych reakcjach. Wybrane produkty asymetrycznej reakcji Suzuki są przedstawione na **Rys.15**.



Rys. 15. Wybrane produkty asymetrycznych reakcji Suzuki.

W sposób podobny do wykorzystanego do syntezy *BisNap*-Phos bądź *Sym*-Phos, zostały syntetyzowane inne biaryłowe fosfiny oraz tlenki fosfin będące strukturalnymi analogami chiralnego ligandu *BisNap*-Phos oraz *Sym*-Phos (Rys. 16) [Ho4] co Potwierdza to ogólny charakter zaproponowanego podejścia.



Rys. 16. Niektóre inne otrzymane analogi Sym-Phos.

Mimo poważnych trudności syntetycznych o których wspomniano powyżej, opracowanie syntezy ligandów zawierających grupę alkoksylową w pozycji *orto* względem atomu fosforu było bardzo istotne. Struktury takie (zawierające sfunkcjonalizowaną grupę alkoksylową) mogą stanowić bowiem wygodny punkt wyjściowy w syntezie ligandów o właściwościach specjalnych, w tym rozpuszczalnych w wodzie, rozpuszczalnikach organicznych, bądź fazach perfluorowanych. Kolejne grupy elektronodonorowe również mogłyby dostarczać dodatkową gęstość elektronową do atomu fosforu. Niemniej jednak oznaczałoby to konieczność opracowania alternatywnego sposobu redukcji tlenków fosfin.

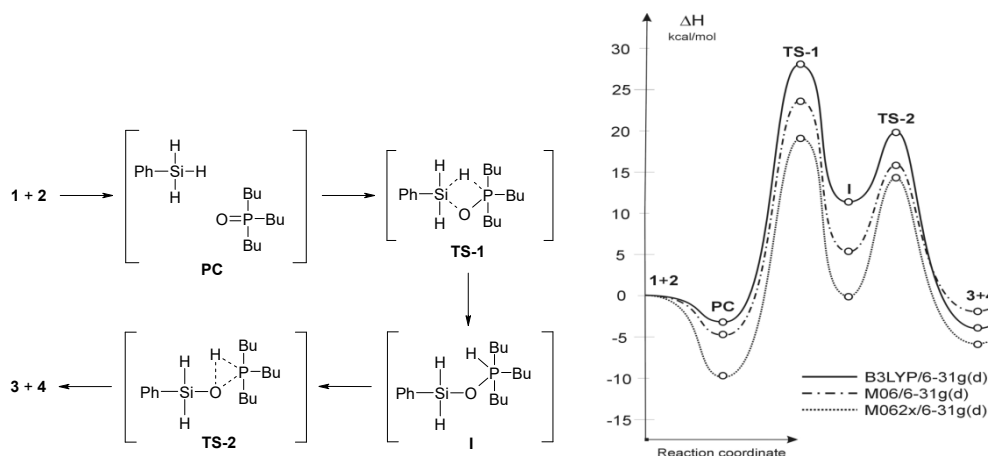
10 Badania nad redukcją tlenków fosfin

Badania nad redukcją tlenków fosfin zostały podjęte łącząc dwie uzupełniające metodyki badawcze: eksperymentalne badania kinetyczne, pozwalające na określenia parametrów aktywacji reakcji; oraz badania teoretyczne metodami DFT, pozwalające w połączeniu z badaniami eksperymentalnymi, określić dokładny mechanizm reakcji deoksygenacji. Ponieważ redukcja moich obiektów badań za pomocą trichlorosilanu była niemożliwa, skupiłem się na innych odczynnikach redukujących. Dość logicznym kandydatem na odczynnik redukujący był fenylosilan. Intuicyjny mechanizm redukcji fosfinitotlenków za pomocą fenylosilanu został zaproponowany wcześniej przez Marsi'ego,⁸² jednak nie był on w jakikolwiek sposób zweryfikowany ani na drodze kwantowochemicznej ani eksperymentalnej.

Mając powyższe na uwadze przeprowadziłem serię reakcji deoksygenacji modelowych tlenków trzeciorzędowych fosfin w warunkach preparatywnych oraz kinetycznych i zbadałem zależność szybkości takich reakcji od temperatury, rozpuszczalnika, budowy tlenku oraz stosunku związków reagujących [H09]. Równolegle, wykorzystując nową generację funkcjonału Mo62x i bazy funkcyjne o różnym stopniu zaawansowania wykonałem pełne symulacje teoretycznie możliwych ścieżek reakcji. Okazało się, że obliczenia na poziomie Mo62x/6-31G(d) pozwalają określić parametry aktywacji bardzo bliskie wartościom wyznaczonym



eksperymentalnie w oparciu o zależność Eyringa oraz wartości stałych szybkości w różnych temperaturach. Z drugiej strony, stwierdzona eksperymentalnie mała wrażliwość reakcji na polarność rozpuszczalnika zdawała się wykluczyć obecność postulowanego przez Marsi'ego intermediatu jonowego. Dane te, w połączeniu z symulacjami DFT reakcyjnych ścieżek pozwoliły wypracować zupełnie nowy pogląd na mechanizm redukcji tlenków fosfin fenylosilanem. Proces ten w praktyce realizuje się przez dwa "pericykliczne" stany przejściowe oraz mało polarny intermediat, niemający nic wspólnego z postulowaną w pracy Marsi'ego parą jonową. Tak więc, kompleksowe, eksperymentalne i kwantowochemiczne studia pozwoliły w sposób niebudzący wątpliwości rzucić nowe światło na molekularny mechanizm przedmiotowych reakcji. Całościowo ilustruje go Schemat 16.



Schemat 16. Mechanizm reakcji deoksygenacji trzeciorzędowych fosfinotlenków.

Opracowanie tak szczegółowego mechanizmu reakcji pozwoliło zrobić następujące wnioski: a) jak wskazują obliczenia oparte na zaproponowanym modelu, redukcja fenylosilanem tlenków C,P-phosphin typu MeOSym-Phos nie jest praktyczną z powodu bardzo wysokiej energii aktywacji TS1; b) niektóre przyspieszenie reakcji może zostać osiągnięte jeżeli wykorzystać pochodną fenylosilanu zawierającą grupy silnie elektronoakceptorowe w odrąbie pierścienia arylowego (CF₃, NO₂...).

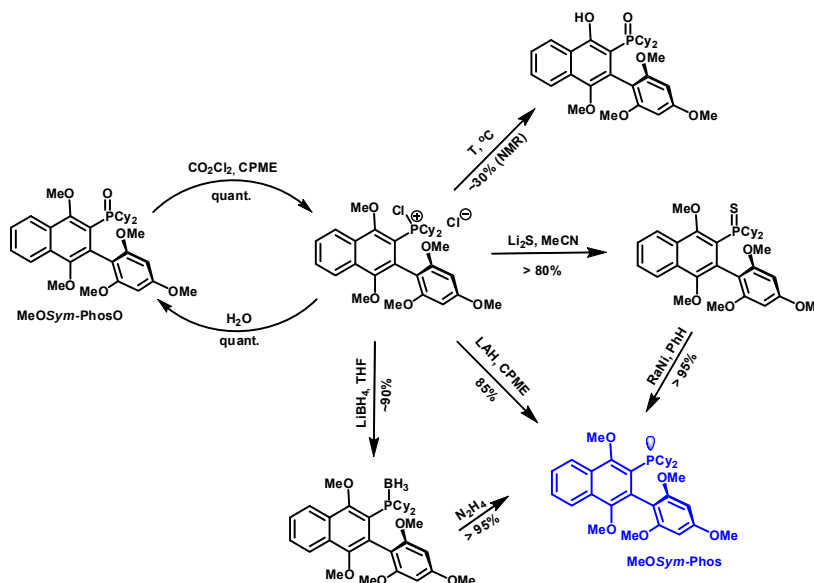
11. Synteza i ewaluacja orto methoksy podstawionych ligandów

Alternatywne podejście do syntezy orto methoksy podstawionych względem grupy fosfonowej ligandów typu MeOSym-Phos, bazuje się na dwustopniowej

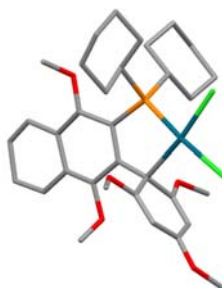


deoksygenacji fosfinotlenków na drodze reakcji deoksodichlorowania atomu fosforu w obecności $\text{C}_2\text{Cl}_2\text{O}_2$, PCl_5 , ClCOCCl_3 , SOCl_2 , oraz następczej redukcji otrzymanej soli fosfoniowej w obecności NaBH_4 , LiBH_4 , LiAlH_4 , Mg lub BuSH ... podobnie do tego jak to zostało pokazano przez Hornera, Hoffmanna, Becka oraz Fukui.^{83,84}

Deoksygenacja MeOSym-PhosO do ligandu MeOSym-Phos została przeprowadzona (Scheme 17) z doskonałą wydajnością, a otrzymane kompleksy palladowe ligandu MeOSym-Phos potwierdziły jego zdolność do C,P-kompleksowania (Rys 17). Wyniki te zostały przedstawione w postaci prezentacji na konferencjach naukowych, publikacja domykająca ten wątek jest w trakcie przygotowania.^{85,74}



Schemat 17. Synteza ligandu MeOSym-Phos

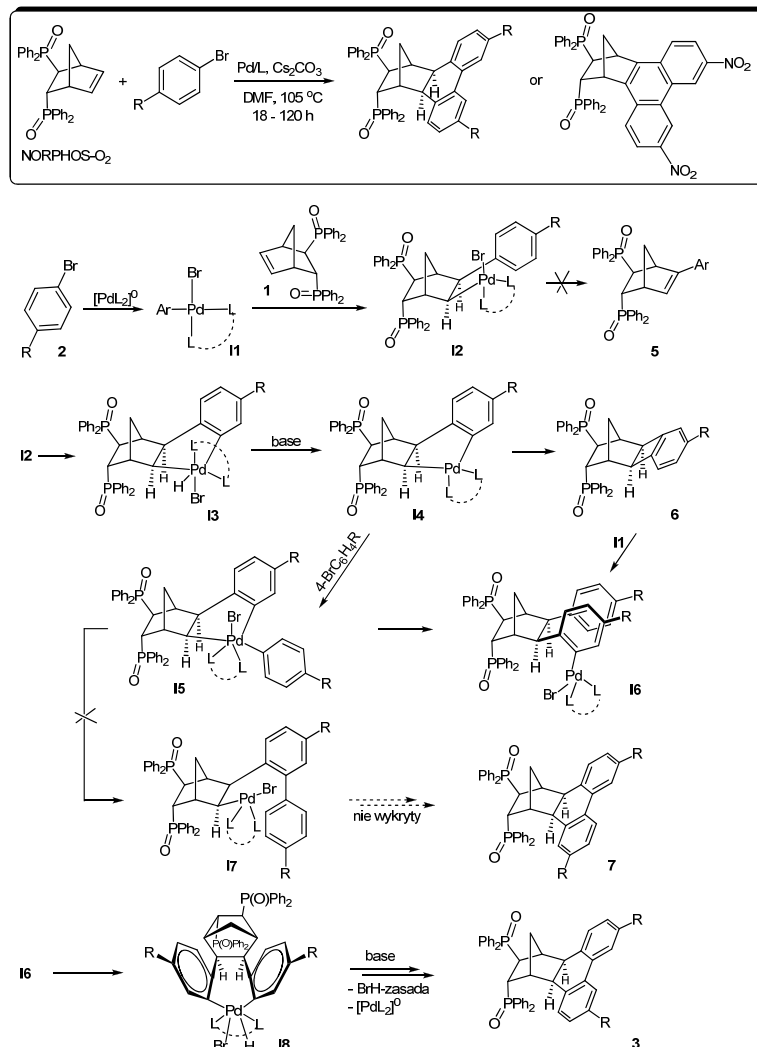


Rys. 17. Struktura rentgenograficzne kompleksu $[\text{Pd}(\text{meosym-phos})\text{Cl}_2]$

Aktywność katalityczna palladowych kompleksów C,P-ligandów MeOSym-Phos , Sym-Phos , S-Phos została porównana w reakcjach sprzęgania krzyżowego oraz aktywacji wiązania CH. Jako reakcja modelowa została wybrana reakcja pomiędzy tlenkiem ligandu NORPHOS (zawierającym układ norbornenu) a aromatycznymi bromkami (Scheme 18) [H16]. Jak wskazują otrzymane wyniki, ligandy MeOSym-

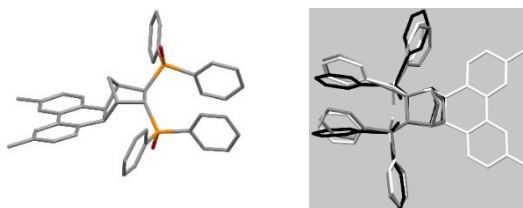


Phos, *Sym*-Phos okazały się być bardzo skutecznymi, zarówno w reakcji aktywacji wiązania C-H jak i w reakcjach sprzęgania krzyżowego. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że zastosowanie ligandów monofosfinowych niechelatujących takich jak Ph_3P , $(\text{fur-2-yl})_3\text{P}$ nie pozwoliło na otrzymanie pożądaných produktów.



Schemat 18. Modelowa reakcji cykloarylowania NORPHOS-O₂ i jej mechanizm.

Struktura oraz konfiguracja absolutna otrzymanych chiralnych nie racemicznych produktów reakcji sprzęgania została potwierdzona metodami dyfrakcyjnymi (Rys. 18).

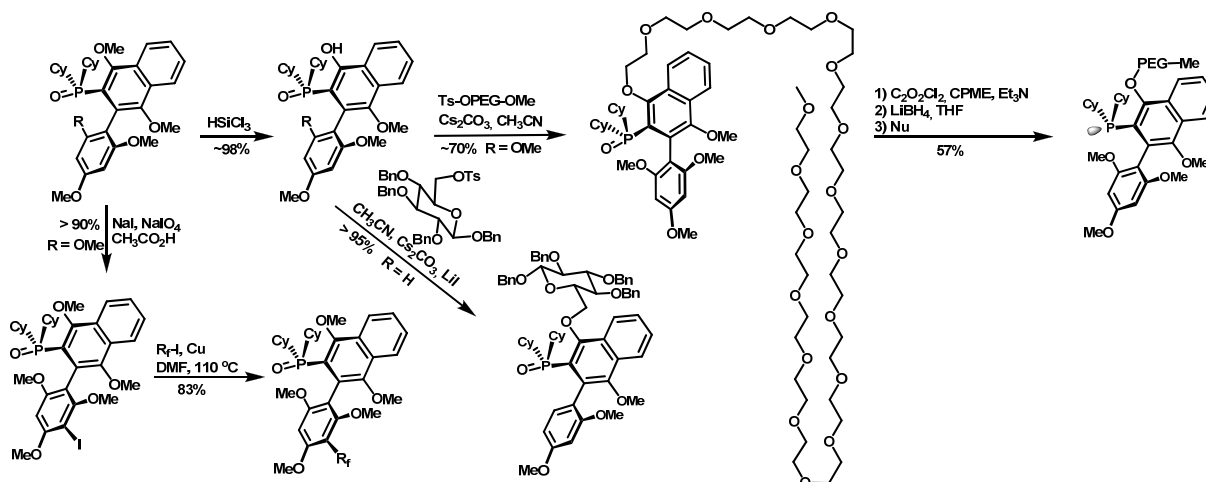


Rys. 18. Struktura rentgenograficzna otrzymanego produktu oraz jej porównanie ze strukturą ligandu NORPHOS oraz tlenku NORPHOS-O₂.



Wysokie strukturalnie podobieństwo otrzymanych związków do NORPHOS pozwala się spodziewać wyróżniającej się skuteczności katalizatorów, pochodnych otrzymanych chiralnych policyklicznych produktów, w reakcjach asymetrycznych.

Podjęcie do rozpuszczalnych w wodzie ligandów zostało zrealizowano wykorzystując już znaną aktywność MeOSym-PhosO i strukturalnie podobnych fosfinotlenków w procesie odbezpieczenia grupy hydroksylowej w pozycji *orto* względem atomu fosforu. Otrzymane w ten sposób hydroksy fosfinotleneki zostały poddane reakcjom z różnorodnymi elektrofilami oraz następcej deoksygenacji w powyżej opisanej sekwencji reakcji, prowadzącej do pożądanych, rozpuszczalnych w wodzie fosfin (Schemat 19).^{85,74} Tlenki ligandów rozpuszczalnych w fazie fluorowanej zostały syntetyzowane w sekwencji reakcji jodowania i sprzęganiu Ullmanna z $F(CF_2)_8I$, zachodzącej z dobrą 83% wydajnością (**Schemat 19**). Wyniki te zostały przedstawione w postaci prezentacji na konferencjach naukowych, publikacja domykająca ten wątek jest w trakcie przygotowania.^{85,74}



Schemat 19. Synteza ligandów rozpuszczalnych w wodzie oraz pochodnych fluorowanych.

W ten sposób została pokazana możliwość wykorzystania niepożądanej pierwotnie reaktywności orto-metoksy podstawionych tlenków C,P-ligandów wobec odczynników redukujących oraz elektrofilów. Szereg fosfin oraz tlenków fosfin, rozpuszczalnych w wodzie lub rozpuszczalnikach fluorowanych, zostało otrzymanych z dobrą wydajnością. Badania tego typu ligandów oraz ich kompleksów z metalami przejściowymi są obecnie kontynuowane.



12 Wniosek ogólny

Reasumując chciałbym podkreślić, że w wyniku moich kilkuletnich badań (które się rozpoczęły od szczegółowej analizy dotychczasowego stanu wiedzy i prowadziły poprzez wyodrębnienie nierozwiązanych problemów, sformułowania hipotezy badawczej i koncepcji syntetycznej, z uwzględnieniem istotnych wątków wtórnych) opracowałem oryginalne podejście do syntezy wysoce skutecznych katalizatorów reakcji sprzęgania krzyżowego, pochodnych nowych bogatych elektronowo, zatłoczonych sterycznie, chelatujących biarylowych ligandów monofosfinowych o C,P-typie kompleksowania metali przejściowych, w tym chiralnych nieracemicznych oraz rozpuszczalnych w wodzie i rozpuszczalnikach flourowanych.



13. Piśmiennictwo cytowane

- 1 Heck R. F. (1968) Acylation, methylation, and carboxyalkylation of olefins by group viii metal derivatives. Journal of the American Chemical Society, 90 (20) 5518-5526.
- 2 Heck R. F. (1969) Mechanism of arylation and carbomethoxylation of olefins with organopalladium compounds. Journal of the American Chemical Society, 91 (24) 6707-6714.
- 3 Dieck H. A., and Heck R. F. (1975) Palladium-catalyzed conjugated diene synthesis from vinylic halides and olefinic compounds. The Journal of Organic Chemistry, 40 (8) 1083-1090.
- 4 Dieck H. A., and Heck F. R. (1975) Palladium catalyzed synthesis of aryl, heterocyclic and vinylic acetylene derivatives. Journal of Organometallic Chemistry, 93 (2) 259-263.
- 5 Baba S., and Negishi E. (1976) A novel stereospecific alkenyl-alkenyl cross-coupling by a palladium- or nickel-catalyzed reaction of alkenylalanes with alkenyl halides. Journal of the American Chemical Society, 98 (21) 6729-6731.
- 6 Negishi E., King A. O., and Okukado N. (1977) Selective carbon-carbon bond formation via transition metal catalysis. 3. A highly selective synthesis of unsymmetrical biaryls and diarylmethanes by the nickel- or palladium-catalyzed reaction of aryl- and benzylzinc derivatives with aryl halides. The Journal of Organic Chemistry, 42 (10) 1821-1823.
- 7 Littke A. F., Dai C., and Fu G. C. (2000) Versatile catalysts for the suzuki cross-coupling of arylboronic acids with aryl and vinyl halides and triflates under mild conditions. Journal of the American Chemical Society, 122 (17) 4020-4028.
- 8 De Meijere A., Bräse S., and Oestreich M. (2013) Metal catalyzed cross-coupling reactions and more, 3 volume set, Wiley.
- 9 Bates R. (2012) Organic synthesis using transition metals, Wiley.
- 10 Demchuk O. M., Kapłon K., Kačka A., and Pietrusiewicz K. M. (2016) The utilization of chiral phosphorus ligands in atroposelective cross-coupling reactions. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 191 (2) 180-200.
- 11 Cepanec I. (2010) Synthesis of biaryls, Elsevier Science.



-
- 12 Burke A. J., and Marques C. S. (2015) Catalytic arylation methods: From the academic lab to industrial processes, Wiley.
- 13 Dunn P. J., Hii K. K., Krische M. J., and Williams M. T. (2013) Sustainable catalysis : Challenges and practices for the pharmaceutical and fine chemical industries, Wiley.
- 14 Hassan J., Sévignon M., Gozzi C., Schulz E., and Lemaire M. (2002) Aryl-aryl bond formation one century after the discovery of the ullmann reaction. Chemical Reviews, 102 (5) 1359-1470.
- 15 Kaiho T. (2014) Iodine chemistry and applications, Wiley.
- 16 Grushin V. V., and Alper H. (1994) Transformations of chloroarenes, catalyzed by transition-metal complexes. Chemical Reviews, 94 (4) 1047-1062.
- 17 Old D. W., Wolfe J. P., and Buchwald S. L. (1998) A highly active catalyst for palladium-catalyzed cross-coupling reactions: Room-temperature suzuki couplings and amination of unactivated aryl chlorides. Journal of the American Chemical Society, 120 (37) 9722-9723.
- 18 Watanabe T., Miyaura N., and Suzuki A. (1992) Synthesis of sterically hindered biaryls via the palladium-catalyzed cross-coupling reaction of arylboronic acids or their esters with haloarenes. Synlett, (3) 207-210.
- 19 Johnson M. G., and Foglesong R. J. (1997) The preparation of hindered biphenyls via the suzuki reaction. Tetrahedron Lett, 38 (40) 7001-7002.
- 20 Anderson J. C., Namli H., and Roberts C. A. (1997) Investigations into ambient temperature biaryl coupling reactions. Tetrahedron, 53 (44) 15123-15134.
- 21 Yin J., Rainka M. P., Zhang X.-X., and Buchwald S. L. (2002) A highly active suzuki catalyst for the synthesis of sterically hindered biaryls: Novel ligand coordination. Journal of the American Chemical Society, 124 (7) 1162-1163.
- 22 Zhang S., Song F. J., Zhao D. B., and You J. S. (2013) Tandem oxidation-oxidative c-h/c-h cross-coupling: Synthesis of arylquinones from hydroquinones. Chem Commun, 49 (40) 4558-4560.
- 23 Barder T. E., and Buchwald S. L. (2007) Rationale behind the resistance of dialkylbiaryl phosphines toward oxidation by molecular oxygen. Journal of the American Chemical Society, 129 (16) 5096-5101.
-



-
- 24 Dotta P., Kumar P. G. A., Pregosin P. S., Albinati A., and Rizzato S. (2003) Pd-(mop) chemistry: Novel bonding modes and interesting charge distribution. *Organometallics*, 22 (25) 5345-5349.
- 25 Demchuk O. M., Arlt D., Jasiński R., and Pietrusiewicz K. M. (2012) Relationship between structure and efficiency of atropisomeric phosphine ligands in homogeneous catalytic asymmetric hydrogenation. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 25 (11) 1006-1011.
- 26 Demchuk O. M., Łastawiecka E., and Pietrusiewicz K. M. (2013) Evaluating the effectiveness of atropisomeric chiral phosphine ligands in asymmetric processes catalyzed by transition metal complexes. Part ii: An assessment of electron effects. *CHEMIK*, 67 (4) 325-340.
- 27 Demchuk O. M., Łastawiecka E., and Pietrusiewicz M. K. (2012) Evaluation of the efficiency of chiral atropisomeric phosphine ligands in asymmetric processes catalyzed by transition metal salts part 1: Evaluation of steric effects. *CHEMIK*, 66 (7) 758-770.
- 28 Strieter E. R., and Buchwald S. L. (2006) Evidence for the formation and structure of palladacycles during pd-catalyzed C-N bond formation with catalysts derived from bulky monophosphinobiaryl ligands. *Angewandte Chemie International Edition*, 45 (6) 925-928.
- 29 Pratap R., Parrish D., Gunda P., Venkataraman D., and Lakshman M. K. (2009) Influence of biaryl phosphine structure on c-n and c-c bond formation. *Journal of the American Chemical Society*, 131 (34) 12240-12249.
- 30 Dupont J., Consorti C. S., and Spencer J. (2005) The potential of palladacycles: More than just precatalysts. *Chemical Reviews*, 105 (6) 2527-2572.
- 31 Castanet A.-S., Colobert F., Broutin P.-E., and Obringer M. (2002) Asymmetric suzuki cross-coupling reaction: Chirality reversal depending on the palladium-chiral phosphine ratio. *Tetrahedron: Asymmetry*, 13 (6) 659-665.
- 32 Zhao Q., Li C., Senanayake C. H., and Tang W. (2013) An efficient method for sterically demanding suzuki-miyaura coupling reactions. *Chemistry - A European Journal*, 19 (7) 2261-2265.
- 33 Demchuk O. M., Stankevic M., and Pietrusiewicz K. M. (2015) Arylphosphine oxides and heteroatom derivatives, (31.41.3) *Science of Synthesis knowledge updates*. 291-413.
-



- 34 Honraedt A., Le Callonnec F., Le Grogne E., Fernandez V., and Felpin F. X. (2013) C-h arylation of benzoquinone in water through aniline activation: Synergistic effect of graphite-supported copper oxide nanoparticles. *J Org Chem*, 78 (9) 4604-4609.
- 35 Molina M. T., Navarro C., Moreno A., and Csaky A. G. (2009) Arylation of benzo-fused 1,4-quinones by the addition of boronic acids under dicationic Pd(II) -catalysis. *Org Lett*, 11 (21) 4938-4941.
- 36 Pérez P., Domingo L. R., Duque-Noreña M., and Chamorro E. (2009) A condensed-to-atom nucleophilicity index. An application to the director effects on the electrophilic aromatic substitutions. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 895 (1-3) 86-91.
- 37 Jasiński R. (2012) Exploration of regioselectivity phenomenon in [2+3] cycloaddition reactions between aryl nitrones and trans-substituted nitroethenes on the basis of the reactivity indices theory. *Current Chemistry Letters*, 1 (4) 157-162.
- 38 Shao Y., Molnar L. F., Jung Y., Kussmann J., Ochsenfeld C., Brown S. T., Gilbert A. T. B., Slipchenko L. V., Levchenko S. V., O'Neill D. P., Distasio Jr R. A., Lochan R. C., Wang T., Beran G. J. O., Besley N. A., Herbert J. M., Yeh Lin C., Van Voorhis T., Hung Chien S., Sodt A., Steele R. P., Rassolov V. A., Maslen P. E., Korambath P. P., Adamson R. D., Austin B., Baker J., Byrd E. F. C., Dachsel H., Doerksen R. J., Dreuw A., Dunietz B. D., Dutoi A. D., Furlani T. R., Gwaltney S. R., Heyden A., Hirata S., Hsu C.-P., Kedziora G., Khalliulin R. Z., Klunzinger P., Lee A. M., Lee M. S., Liang W., Lotan I., Nair N., Peters B., Proynov E. I., Pieniazek P. A., Min Rhee Y., Ritchie J., Rosta E., David Sherrill C., Simmonett A. C., Subotnik J. E., Lee Woodcock III H., Zhang W., Bell A. T., Chakraborty A. K., Chipman D. M., Keil F. J., Warshel A., Hehre W. J., Schaefer III H. F., Kong J., Krylov A. I., Gill P. M. W., and Head-Gordon M. (2006) Advances in methods and algorithms in a modern quantum chemistry program package. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 8 (27) 3172-3191.
- 39 Parr R. G., and Yang W. (1989) *Density-functional theory of atoms and molecules*, Oxford University Press.
- 40 Toro-Labbe A. (2007) *Theoretical aspects of chemical reactivity*, Elsevier.
- 41 Perez P., Domingo L. R., Duque-Noreña M., and Chamorro E. (2009) A condensed-to-atom nucleophilicity index. An application to the director effects on the electrophilic aromatic substitutions. *J Mol Struc-Theochem*, 895 (1-3) 86-91.



- 42 Domingo L. R., and Saez J. A. (2009) Understanding the mechanism of polar diels-alder reactions. *Org Biomol Chem*, 7 (17) 3576-3583.
- 43 Fukui K. (1975) Theory of Orientation and Stereoselection in Volume 2 of *Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry*, Springer.
- 44 Jasiński R., and Barański A. (2010) Reactivity of (e)-2-aryl-1-cyano-1-nitroethenes in carbo and hetero diels-alder reactions with cyclopentadiene: A dft study. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 949 (1-3) 8-13.
- 45 Hunter C. A., and Sanders J. K. M. (1990) The nature of .Pi.-.Pi. Interactions. *Journal of the American Chemical Society*, 112 (14) 5525-5534.
- 46 Schleyer P. V. R., Manoharan M., Jiao H., and Stahl F. (2001) The acenes: Is there a relationship between aromatic stabilization and reactivity? *Org Lett*, 3 (23) 3643-3646.
- 47 Cyranski M. K., Stepień B. T., and Krygowski T. M. (2000) Global and local aromaticity of linear and angular polyacenes. *Tetrahedron*, 56 (49) 9663-9667.
- 48 Krygowski T. M. (1993) Crystallographic studies of inter- and intramolecular interactions reflected in aromatic character of .Pi.-electron systems. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 33 (1) 70-78.
- 49 Kruszewski J., and Krygowski T. M. (1972) Definition of aromaticity basing on the harmonic oscillator model. *Tetrahedron Lett*, 13 (36) 3839-3842.
- 50 Bureš F. (2014) Fundamental aspects of property tuning in push-pull molecules. *RSC Adv.*, 4 (102) 58826-58851.
- 51 Gupta V. K., and Singh R. A. (2015) An investigation on single crystal growth, structural, thermal and optical properties of a series of organic d- π -a push-pull materials. *RSC Adv.*, 5 (48) 38591-38600.
- 52 Jasiński R., Mirosław B., Demchuk O. M., Babyuk D., and Łapczyk-Krygier A. Synteza połączeń o właściwościach π -push-pull. XVIV Naukowa Lubelska Konferencja Magnezologiczna, Lublin, 4 czerwca 2016.
- 53 Babula P., Adam V., Havel L., and Kizek R. (2007) Naphthoquinones and their pharmacological properties. *Ceska Slov Farm*, 56 (3) 114-120.
- 54 Verma R. P. (2006) Anti-cancer activities of 1,4-naphthoquinones: A qsar study. *Anticancer Agents Med Chem*, 6 (5) 489-499.



- 55 Belorgey D., Lanfranchi D. A., and Davioud-Charvet E. (2013) 1,4-naphthoquinones and other nadph-dependent glutathione reductase-catalyzed redox cyclers as antimalarial agents. *Curr Pharm Des*, 19 (14) 2512-2528.
- 56 Prati F., Bergamini C., Molina M. T., Falchi F., Cavalli A., Kaiser M., Brun R., Fato R., and Bolognesi M. L. (2015) 2-phenoxy-1,4-naphthoquinones: From a multitarget antitrypanosomal to a potential antitumor profile. *J Med Chem*, 58 (16) 6422-6434.
- 57 De Rezende L. C., Fumagalli F., Bortolin M. S., De Oliveira M. G., De Paula M. H., De Andrade-Neto V. F., and Emery F. a. S. (2013) In vivo antimalarial activity of novel 2-hydroxy-3-anilino-1,4-naphthoquinones obtained by epoxide ring-opening reaction. *Bioorg Med Chem Lett*, 23 (16) 4583-4586.
- 58 Schuck D. C., Ferreira S. B., Cruz L. N., Da Rocha D. R., Moraes M. S., Nakabashi M., Rosenthal P. J., Ferreira V. F., and Garcia C. R. (2013) Biological evaluation of hydroxynaphthoquinones as anti-malarials. *Malar J*, 12, 234.
- 59 Sreelatha T., Kandhasamy S., Dinesh R., Shruthy S., Shweta S., Mukesh D., Karunagaran D., Balaji R., Mathivanan N., and Perumal P. T. (2014) Synthesis and sar study of novel anticancer and antimicrobial naphthoquinone amide derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 24 (15) 3647-3651.
- 60 Dealencar F. E. C., Cerutti C., Durlacher R. R., Boulos M., Alves F. P., Milhous W., and Pang L. W. (1997) Atovaquone and proguanil for the treatment of malaria in brazil. *J Infect Dis*, 175 (6) 1544-1547.
- 61 Klotz L. O., Hou X., and Jacob C. (2014) 1,4-naphthoquinones: From oxidative damage to cellular and inter-cellular signaling. *Molecules*, 19 (9) 14902-14918.
- 62 Wisintainer G. G., Simões E. R., Lemos T. L., Moura S., Souza L. G., Fonseca A. M., Moraes M. O., Pessoa C., Roesch-Ely M., and Henriques J. A. (2014) Biflorin: An o-naphthoquinone of clinical significance. *An Acad Bras Cienc*, 86 (4) 1907-1914.
- 63 Janeczko M., Demchuk O. M., Kubiński K., Masłyk M., and Strzelecka D. (Lublin, 4 czerwca 2016. (plenary lecture)) New family of antimicrobial agents derived from 1,4-naphthoquinone. XIV Naukowa Lubelska Konferencja Magnezologiczna.
- 64 Qadri S. M., Eberhard M., Mahmud H., Föller M., and Lang F. (2009) Stimulation of ceramide formation and suicidal erythrocyte death by vitamin k(3) (menadione). *Eur J Pharmacol*, 623 (1-3) 10-13.



65 Dai C., and Fu G. C. (2001) The first general method for palladium-catalyzed negishi cross-coupling of aryl and vinyl chlorides: Use of commercially available $\text{Pd}(\text{P}(\text{t-bu})_3)_2$ as a catalyst. *Journal of the American Chemical Society*, 123 (12) 2719-2724.

66 Huang S.-H., Chen J.-R., and Tsai F.-Y. (2010) Palladium(ii)/cationic 2,2'-bipyridyl system as a highly efficient and reusable catalyst for the mizoroki-heck reaction in water. *Molecules*, 15 (1) 315-330.

67 Bäcktorp C., and Norrby P.-O. (2011) A dft comparison of the neutral and cationic heck pathways. *Dalton Transactions*, 40 (42) 11308.

68 Nishikata T., Abela A. R., Huang S., and Lipshutz B. H. (2010) Cationic palladium(ii) catalysis: C-h activation/suzuki-miyaura couplings at room temperature. *Journal of the American Chemical Society*, 132 (14) 4978-4979.

69 Cao Q., Bailie D. S., Fu R., and Muldoon M. J. (2015) Cationic palladium(ii) complexes as catalysts for the oxidation of terminal olefins to methyl ketones using hydrogen peroxide. *Green Chem.*, 17 (5) 2750-2757.

70 Zhang Y., Cao Y., Leng X., Chen C., and Huang Z. (2014) Cationic palladium(ii) complexes of phosphine-sulfonamide ligands: Synthesis, characterization, and catalytic ethylene oligomerization. *Organometallics*, 33 (14) 3738-3745.

71 Jensen R. S., Umeda K., Okazaki M., Ozawa F., and Yoshifuji M. (2007) Synthesis and catalytic properties of cationic palladium(ii) and rhodium(i) complexes bearing diphosphinidinedicyclobutene ligands. *Journal of Organometallic Chemistry*, 692 (1-3) 286-294.

72 Negishi E., and De Meijere A. (2003) *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis*, 2 volume set, Wiley.

73 Vicente J., and Saura-Llamas I. (2007) Ortho-palladation of primary amines: The myth dispelled. *Comments on Inorganic Chemistry*, 28 (1-2) 39-72.

74 Demchuk O., Mirosław B., and Jasiński R. (2015) Sterically hindered ortho-methoxy substituted biaryl phosphines: Synthesis and application in palladium catalysed reactions. IUPAC 48th General Assembly and 45th World Chemistry Congress (IUPAC-2015) Busan, Korea on August 7-14, 2015. (oral presentation).



75 Demchuk O. M. (2016) New green catalysts for cross-coupling reactions. 6th International IUPAC Conference On Green Chemistry, Vinice, 4-8 września 2016, (keynote lecture).

76 Demchuk O. M., and Jasiński R. (2014) Molekularny mechanizm asymetrycznego sprzęgania krzyżowego w świetle obliczeń dft. 57. Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Częstochowa, 14-18 września 2014. (oral presentation).

77 Demchuk O. M., Jasiński R., and Pietrusiewicz K. M. (2013) Asymmetric cross-coupling reactions: A mechanistic study. XVII Mikrosymposium Kinetyczne metody badania mechanizmów reakcji w roztworach, Poznań, 24 maja 2013. (oral presentation).

78 Demchuk O. M., Jasiński R., Kapłon K., and Pietrusiewicz K. M. (2014) Asymmetric suzuki coupling reaction. XVIII Naukowa Lubelska Konferencja Magnezologiczna, Lublin, 29 maja 2015. (plenary lecture).

79 Demchuk O., and Jasiński R. (2015) Asymmetric suzuki-miyaura reaction: Competition between stereoisomeric reaction channels of cross-coupling process in the light of dft (mo62x) computational study. IUPAC 48th General Assembly and 45th World Chemistry Congress (IUPAC-2015) Busan, Korea on August 7-14, 2015. (oral presentation).

80 Demchuk O. M., Kapłon K., and Pietrusiewicz K. M. (2013) Design and straightforward synthesis of novel phosphorus ligands for challenging and asymmetric cross-coupling reactions run under greener reactions conditions. 44st IUPAC Congress, 11-16 08 2013, Istanbul (oral presentation).

81 Demchuk O. M., Mirosław B., Jasiński R., and Lipkowski J. (2015) Studies on chiral palladium complexes of C,P- chelating ligand Bisnap-phos. 58 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego, 21-25 września 2015, Gdańsk.

82 Marsi K. L. (1974) Phenylsilane reduction of phosphine oxides with complete stereospecificity. J Org Chem, 39 (2) 265-267.

83 Horner L., Hoffmann H., and Beck P. (1958) Phosphororganische verbindungen .16. Wege zur darstellung primarer, sekundarer und tertiarer phosphine. Chem Ber-Recl, 91 (8) 1583-1588.



84 Masaki M., and Fukui K. (1977) Reaction of tertiary phosphine dichlorides with thiols in the presence of triethylamine. A convenient method for the reduction of phosphine oxides to phosphines. Chemistry Letters, (2) 151-152.

85 Demchuk O. M., and Mirosław B. (2015) Synthesis of sterically hindered ortho-methoxy substituted biaryl phosphines. X Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, Łódź, 16-18 kwietnia 2015. (oral presentation).



(5) Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

(5a) Syntetyczny opis działalności naukowo-badawczej przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora

Jestem absolwentem Wydziału Chemii Narodowego Uniwersytetu im. Iwana Franka, we Lwowie (Ukraina). Pracę magisterską z zakresu chemii soli tetrazoniowych obroniłem z wynikiem bardzo dobrym w roku 1997. W trakcie studiów byłem aktywnym uczestnikiem studenckiego ruchu naukowego. Ponadto, podczas studiów na Uniwersytecie im. Iwana Franka pracowałem na stanowisku inżyniera w Zakładzie Chemii Organicznej Wydziału Chemii. Wówczas opublikowałem swoją pierwszą publikację naukową - N. D. Obushak, N. I. Ganushchak, A. I. Lesyuk, S. G. Pil'o, O. M. Demchuk, L. P. Mazzyar, Reaction of m-Phenylenebisdiazonium Salts with Unsaturated Compounds, *Russ. J. Org. Chem.*, 33, 4, 1997, 432-435 (załącznik 6: §2b ,#3). Równocześnie byłem również uczestnikiem branżowych konferencji naukowych. Za wybitne osiągnięcia naukowe dokonane przeze mnie jako studenta, w latach 1995-1996 zostałem wyróżniony przez Międzynarodową Fundację Sorosa (International Renaissance Fund. Grant № GSU 053268).

Po otrzymaniu dyplomu magistra w roku 1997 i po rok 1999 wykonywałem prace badawcze w Instytucie Bioorganicznej i Petrochemii, Narodowej Akademii Nauk Ukrainy w Kijowie. Wyniki tych prac zostały opublikowane w postaci trzech prac naukowych w czasopismach recenzowanych z listy Filadelfijskiej (załącznik 6: §2b ,#4÷6).

W roku 1999 podjąłem studia doktoranckie w ramach Międzynarodowego Studium Doktoranckiego przy Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie. Swoją pracę doktorską realizowałem pod kierunkiem prof. dr hab. inż. K. Michała Pietrusiewicza. W pracy tej pt. „Optymizacja struktury atropoizomerycznych ligandów dla potrzeb syntezy asymetrycznej” postanowiłem rzucić światło na problem możliwości racjonalnego planowania chiralnych katalizatorów rodowych i rutenowych wykorzystywanych w reakcjach asymetrycznego uwodornienia prochiralnych związków nienasyconych. Wykazałem, że o selektywności i kinetyce tych reakcji w istotnym stopniu decydują steryczne oraz elektronowe efekty obecnych w cząsteczce ligandu podstawników. Interesujący materiał badawczy zgromadziłem wyodrębniając działanie efektów elektronowych od efektów sterycznych podstawników a następnie



analizując ich wpływ na stereoselektywność reakcji. Kompleksowe podejście do postawionego problemu, zawierające syntezę nowych chiralnych nieracemicznych ligandów bisfosforowych i ich kompleksów rodowych i rutenowych; analizę rentgenostrukturalną otrzymanych związków; modelowanie komputerowe kluczowych związków pośrednich i stanów przejściowych reakcji uwodornienia; sprawdzenie aktywności i selektywności otrzymanych kompleksów w reakcjach asymetrycznego uwodornienia; a następnie analizę zgromadzonych wyników, doprowadziło do wyprowadzenia wniosków o charakterze ogólnym, przydatnych przy projektowaniu nowych układów katalitycznych. Pracę doktorską obroniłem w 2004r. Wyniki swoich badań powiązanych z rozprawą doktorską oraz będących rozwinięciem niektórych wątków badawczych, opublikowałem później w postaci kilku prac indeksowanych na tzw. liście filadelfijskiej (załącznik 6: §2a, #1÷2) oraz kilku kolejnych, o zasięgu krajowym (załącznik 6: §2c, #22÷23).

Oprócz badań dotyczących meritum pracy doktorskiej, w latach 1999-2004 zajmowałem się również badaniami z zakresu chemii związków fosforu (załącznik 6: §2b, #8, 13) chemią supramolekularną (załącznik 6: §2b, #7, 10, 12) rozpoznawaniem molekularnym za pomocą spektroskopii NMR (załącznik 6: §2b, #14) reakcją metatezy Grubbs'a (załącznik 6: §2b, #9) oraz wybranymi zagadnieniami fizyki półprzewodników (załącznik 6: §2b, #11) (załącznik 6: §2c, #21).

(5b) Działalność naukowo badawcza po uzyskaniu stopnia naukowego doktora

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora w sposób istotny rozszerzyłem spektrum swoich zainteresowań naukowych. Wcześniejsze studia nad syntezą i wykorzystaniem katalizatorów metaloorganicznych sprowokowały mnie do tego, by bliżej przyjrzeć się mechanistycznym aspektom tych reakcji, jak również zastosowaniom praktycznym otrzymanych związków w tym zastosowaniom medycznym. Zainteresowałem się również innymi typami reakcji chemicznych. W szczególności, zainspirowany współpracą z Prof. Heck'em oraz Prof. Snieckus'em, postanowiłem skoncentrować się na szczegółowych badaniach reakcji sprzęgania krzyżowego. W związku z tym uwzględniając swoje dotychczasowe doświadczenia w



dziedzinie katalizy homogenicznej, chemii fosforowej, chemii supramolekularnej oraz obliczeń komputerowych skupiłem się na projektowaniu nowych wysoce skutecznych katalizatorów reakcji sprzęgania krzyżowego. Wyniki tych badań zostały szczegółowo omówione w rozdz. 4.

Na marginesie głównego nurtu badań kontynuowałem studia analizy konformacyjnej i rozpoznania chiralnego metodami NMR (załącznik 6: §2b,#15) oraz reakcji metatezy olefin (załącznik 6: §2b,#16). Dysponując doświadczeniem w badaniach mechanizmów reakcji organicznych oraz dostępem do komputerów dużej mocy obliczeniowej i wyrafinowanej aparatury badawczej, nie ograniczyłem się jednak do eksploracji znanych mi obszarów chemii i zainteresowałem się również zupełnie nowymi dla mnie zagadnieniami chemii 1,3-dipolarnej cykloadycji (załącznik 6: §2b,#19, 20) supramolekularnymi organożelami (załącznik 6: §2b,#17) ale najbardziej znamiennym jednak było moje zainteresowanie chemią związków aktywnych biologicznie, w tym połączeń pochodzenia naturalnego (załącznik 6: §2b,#18, 20) oraz (załącznik 6: §3a, 9). Te nowe dla mnie wątki realizowałem we współpracy z wybitnymi naukowcami znakomitych jednostek badawczych w kraju i zagranicą, między innymi: *Wydziału Nauk o Żywności i Biotechnologii Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie, Instytutu Chemii Fizycznej PAN w Warszawie, Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie, Instytutu Fizyki Molekularnej PAN w Poznaniu, Instytutu Chemii i Technologii Organicznej Politechniki Krakowskiej, Instytutu Chemii i Biologii Narodowego Uniwersytetu w Czerniowcach (Ukraina) Wydziału Chemii Queen's University (Kanada) Wydziału Biologii Molekularnej Katolickiego Uniwersytetu Jana Pawła II w Lublinie i wielu innych*. Wybrane wyniki badań są przedmiotem już opublikowanych publikacji naukowych przywołanych powyżej; były one również prezentowane w postaci komunikatów ustnych na konferencjach zasięgu międzynarodowego (załącznik 6: §3a-c).



(5c) Granty badawcze i szkoleniowe

Od momentu rozpoczęcia swojej kariery naukowej byłem beneficjentem oraz kierownikiem własnych grantów badawczych i szkoleniowych. W latach :

1995-1996 otrzymałem grant Międzynarodowej Fundacji Sorosa “International Renaissance Foundation” № GSU 053268 dla studentów na prowadzenie aktywności naukowej. (Lwów, Ukraina);

2000 otrzymałem grant Fundacji Galileo Galilei przeznaczony na udział w Międzynarodowej szkole fizyki ciała stałego. (Erice, Sicily);

2002 otrzymałem grant Fundacji Deutsche Forschungsgemeinschaft oraz State of Niedersachsen przeznaczony na udział w 2nd German-Polish Workshop. (Hannover, Germany);

2002-2004 otrzymałem **grant badawczy promotorski** KBN № 4To9A09023. (Warszawa, Polska);

2003 otrzymałem grant IUPAC przeznaczony na pokrycie kosztów udziału w „39th IUPAC Congress and 86th Conference of the CSC”, który się odbywał w Otawie, Canada;

2004-2006 otrzymałem grant “NATO Science Fellowship” przeznaczony na pokrycia kosztów dwuletniego staży podoktorskiego w Kanadzie (Kingston, ON, Canada);

2007 otrzymałem grant IUPAC na pełnienie obowiązków IUPAC Young Observer przy IUPAC General Assembly (Torino, Italy);

2009 otrzymałem grant IUPAC na pełnienie obowiązków IUPAC Young Observer przy IUPAC General Assembly (Glasgow, UK);

2007-2010 pełniłem rolę **kierownika grantu badawczego własnego** KBN № NN204333733 z nakładem 275000 PLN p.t. „Opracowanie metodologii bezpośredniego sprzęgania krzyżowego przebiegającego poprzez aktywację wiązania C-H, katalizowaną kompleksami metali przejściowych. Zastosowanie w syntezie asymetrycznej.”;

2010-2011 pełniłem rolę koordynatora grantu Pana Nazara Rada, doktoranta Wydziału Chemii Narodowego Uniwersytetu im. Iwana Franko we Lwowie, otrzymanego w ramach programu „VISEGRAD SCHOLARSHIP” dla odbycia staży naukowego na Wydziale Chemii UMCS;



2007 - 2013 byłem jednym z członków zespołu przygotowującego wniosek i następnie prowadzącego projekt w ramach Programu Operacyjnego Rozwój Polski Wschodniej nr POPW.01.03.00-06-017/09-03 „Wzrost potencjału badawczo rozwojowego Wydziałów Chemii i Biologii i Nauk o Ziemi UMCS w Lublinie”;

2013 brałem udział w programie MNiSW “Top 500 Innovators: Science – Management – Commercialization”, zgodnie z którym odbyłem 9 tygodniowy staż szkoleniowy na uniwersytecie Stanford (USA);

2014 pełnię rolę kierownika grantu MNiSW/Zeus_lokalnie/UMCSLublin/012/2014, "Obliczenia reakcji katalitycznych"; realizowany w formie grantu obliczeniowego w centrum obliczeniowym „Cyfronet” i finansowany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego. (kierownik)

2012-2017 pełnię rolę **kierownika grantu badawczego OPUS** NCN-2012/05/B/ST5/00362 z nakładem 433300 PLN p.t. „Projektowanie oraz synteza katalizatorów o właściwościach specjalnych, w tym chiralnych, rozpuszczalnych w wodzie i immobilizowanych w/na perfluorowanych i stałych nośnikach. Zastosowanie w syntezach prowadzonych w przyjaznych środowisku warunkach”.

Byłem również wykonawcą kilku innych grantów badawczych; między innymi:

1998-1999 wykonywałem zadania projektu INTAS-97 European Community research, grant № 2120. Prowadziłem badania nad środkami ochrony roślin. (Kiev, Ukraina);

2001-2004 wykonywałem zadania projektu KBN, grant № 7To9Ao6820, Prowadziłem badania nowych ligandów fosforowych. (Warszawa, Polska);

2002-2003 wykonywałem zadania projektu KBN, grant № 1599/To9/2000/19. Prowadziłem badania z obszaru chemii supramolekularnej cyklodekstryn. (Warszawa, Polska);

2006-2008 wykonywałem zadania projektu KBN-PBZ, grant № PBZ-KBN-118/To9/04 Prowadziłem badania chemii związków metaloorganicznych i koordynacyjnymi dla potrzeb syntezy chemikaliów i materiałów o specjalnych zastosowaniach. (Lublin, Polska).



(5d) Działalność w zakresie edytorstwa i recenzowania prac w międzynarodowych czasopismach naukowych

Od roku 2014 jestem redaktorem naczelnym międzynarodowego, recenzowanego czasopisma *Current Chemistry Letters* (ISSN 1927-730X (Online) - ISSN 1927-7296 (Print) wydawanego przez Growing Science™. Czasopismo to posiada IC Factor 9 (2014-2015) oraz znajduje się na liście B MNiSW punktowanych czasopism naukowych (10 pt).

W latach 2005-2006 pełniłem rolę członka komitetu redakcyjnego sekcji heterocyklicznej wydawnictwa SYNFACTS (Thieme) we współpracy z edytorem prof. V. Snieckus'em.

Zajmuję się również recenzowaniem dorobku naukowego innych zespołów badawczych. W szczególności, przygotowałem ponad 70 recenzji artykułów dla czasopism z listy Journal of Citation Reports, między innymi dla: *Chem Commun* (>30) *ChemCatChem* (2) *Chemistry Select* (2) *Journal of Combinatorial Chemistry* (2) *Journal of Organic Chemistry* (4) *Organic Letters* (2) *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* (3) *RSC-Advances* (>10) *Synlett* (2) *Chemical Society Reviews* (1) *Journal of Heterocyclic Chemistry* (2) *Organic & Biomolecular Chemistry* (1) *Australian Journal of Chemistry* (1).

Dodatkowo jestem aktywnym recenzentem wniosków grantowych NCN.

Przy tej okazji można również wymienić, że w ramach działalności społecznej na rzecz nauki, szkolnictwa i przedsiębiorczości, wspólnie z wieloma wybitnymi polskimi naukowcami oraz ruchami społecznymi, jestem współautorem opracowania „PAKT DLA NAUKI” (ISBN: 978-83-942195-0-5). Projekt ten jest owocem społecznej pracy przedstawicieli różnych środowisk akademickich. Dokument ten diagnozuje szereg istotnych problemów utrudniających rozwój nauki i szkolnictwa wyższego oraz propozycje ich rozwiązania.

W roku 2011 byłem zaproszony do Brukseli w roli eksperta w ramach warsztatów Komisji Europejskiej (EUROPEAN COMMISSION, DIRECTORATE-GENERAL, TAXATION AND CUSTOMS UNION) p.t “Chemical names and their translation” zorganizowanych pod auspicjami programu „CUSTOMS 2013”.



(5e) Nagrody i wyróżnienia

2010 Nagroda Rektora UMCS za udział w przygotowaniu wniosku do 7PR „Wzrost Potencjału badawczo-rozwojowego Wydziałów Chemii i Biologii i Nauk o Ziemi UMCS w Lublinie”.

(5f) Członkostwo w organizacjach naukowych

- Polskie Towarzystwo Chemiczne (**PTChem**) sekcja chemii organicznej.
- **IUPAC**. Przedstawiciel Narodowy (National Representative) oraz członek stowarzyszony (Associate Members) Oddziałów Chemii Organicznej i Bimolekularnej; Komitetu CHEMRAWN; Podkomitetu Zielonej Chemii; oraz Podkomitetu Chemii Bimolekularnej IUPAC. Od roku 2007 regularnie biorę udział w spotkaniach (Turyn, Glasgow, Istanbul, Bled, Busan, Bergen) i działalności oddziałów i komitetów IUPAC, do których należę, jak również Walnego Zgromadzenia IUPAC.
- Stowarzyszenie Top 500 Innovators.
- Ruch społeczny OBYWATELE NAUKI.

(5g) Inne informacje

W ramach działalności organizacyjnej brałem udział w przygotowaniu wniosku grantowego do 7PR „Wzrost Potencjału badawczo-rozwojowego Wydziałów Chemii i Biologii i Nauk o Ziemi UMCS w Lublinie”, co skutkowało zakupem cennej aparatury naukowo-badawczej (NMR, HPLC-MS, MKW, Multireaktor) stanowiącej podstawę zaplecza aparaturowego Zakładu Chemii Organicznej UMCS.

Dodatkowo, jestem wymieniony (w roli koordynatora ze strony UMCS) w porozumieniach dot. współpracy, zawartych na czas nieokreślony, pomiędzy UMCS a Uniwersytetem w Białymstoku, Uniwersytetem Katolickim im Jana Pawła II w Lublinie, Politechniką Krakowską, firmą SMF w Świdniku oraz Uniwersytetem Przyrodniczym w Lublinie.

W latach 2014-2015 byłem powołany na członka *International Advisory Board* oraz *Future Action Committee*, do udziału w organizacji *20th IUPAC Conference on Chemical Research Applied to World Needs (CHEMRAWN XX)* p.t. “*Herbal Medicine for Health Care in the 21st Century*”.



(6) Działalność dydaktyczna

(6a) Zajęcia dydaktyczne

Jak każdy mianowany nauczyciel akademicki zatrudniony na pełnym etacie naukowo-dydaktycznym, od roku akademickiego 2006 prowadzę zajęcia dydaktyczne w pełnym wymiarze godzin dydaktycznych, zgodnym z zatwierdzonym pensum.

Wśród prowadzonych przeze mnie zajęć były wykłady, zajęcia laboratoryjne i konwersatoria z *Chemii Organicznej i Makromolekuł* oraz *Chemii Analitycznej* dla studentów kierunków: „Chemia”, „Ochrona Środowiska”, „Chemia Analityczna”; oraz specjalności: „Chemia Środków Bioaktywnych i Kosmetyków”, „Chemia Podstawowa i Stosowana”, „Chemia Analityczna”, „Chemia Kryminalistyczna”.

Ponadto, prowadziłem pracownie licencjackie, dyplomowe, specjalistyczne i doktoranckie oraz seminaria dla studentów studiów magisterskich, licencjackich i doktoranckich.

Opracowałem cykl wykładów ogólnouniwersyteckich p.t. „Nagrody Nobla z chemii - wysokospecjalistyczne odkrycia czy przełomowe osiągnięcia na rzecz Ludzkości”; oraz cykl wykładów ogólnouniwersyteckich p.t. „Od prognozowania do innowacji w nauce i technologii”.

Opracowałem i prowadzę przedmiot obowiązkowy „Metody identyfikacji i rozdzielania związków biologicznie czynnych” (wykłady oraz zajęcia laboratoryjne) dla kierunku „Chemia”, specjalność „Chemia środków bioaktywnych i kosmetyków”. **W ramach tego przedmiotu opracowałem (w związku z brakiem adekwatnej literatury dydaktycznej) podręcznik wydany nakładem Wydawnictwa UMCS pt.: „Ćwiczenia laboratoryjne z identyfikacji związków organicznych” ISBN: 9788377844298”, który cieszy się powodzeniem zainteresowaniem studentów w skali ogólnokrajowej.**

Opracowałem i prowadziłem zajęcia (Wykłady, KW/LB) z „Chemii Organicznej” dla studentów studiów zaocznych, kierunku „Chemia”, specjalności „Chemia Środków Bioaktywnych i Kosmetyków”.



(6b) Promotorstwo oraz opieka prac dyplomowych, magisterskich i doktorskich

Od początków mojego zatrudnienia na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie (2006r) aktywnie uczestniczę w opiece studentami. Pełniłem rolę promotora oraz opiekuna 17 prac licencjackich oraz magisterskich, niektóre z tych prac (Adama Formeli oraz Katarzyny Kielar) zostały wyróżnione jako najlepsze (1 i 2 miejsce) prace magisterskie roku.

Pełniłem rolę promotora pomocniczego pracy doktorskiej Katarzyny Kielar obronionej z wyróżnieniem w 2014 roku.

W latach 2010 - 2011 pełniłem rolę opiekuna rocznego stażu naukowego realizowanego w ramach programu „VISEGRAD SCHOLARSHIP” Pana Nazara Rada, doktoranta Wydziału Chemii Narodowego Uniwersytetu im. Iwana Franki, we Lwowie.

W roku 2013 pełniłem rolę opiekuna stażu podoktorskiego dr inż. Agnieszki Łapczuk-Krygier, pracownika Wydziału Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechniki Krakowskiej.

W latach 2011 - 2014 pełniłem rolę opiekuna 6 naukowych staży letnich studentów Wydziału Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechniki Krakowskiej: Jana Sochy (2011) Anny Lemiechy (2011) Gabrieli Goliasz (2012) Agnieszki Kąckiej (2012) Magdy Kubik (2012) Karoliny Anny Kuli (2013 oraz 2014) oraz Konrada Rykały (2014).

(6c) Opieka nad studenckim ruchem naukowym

Mając w pamięci pozytywny wpływ, który na mój rozwój naukowy miała praca w studenckim kole naukowym, podczas pracy na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie postanowiłem również zająć się opieką nad studenckim ruchem naukowym. W szczególności, zainicjowałem powstanie Sekcji Chemii Organicznej studenckiego koła naukowego „Alkahest”. Zrealizowane pod moim kierunkiem badania naukowe zaowocowały wspólną publikacją oraz szeregiem



prezentacji na konferencjach krajowych, i wystąpień na międzyuczelnianych sesjach studenckich kół naukowych. Realizowane przez moich podopiecznych projekty w większości przypadków zaowocowały interesującymi pracami dyplomowymi - niektóre z nich zostały obronione z wyróżnieniem.

W roku 2014 byłem powołany na przewodniczącego Sesji Studenckich Kół Naukowych (chemii i technologii chemicznej) która się odbywała 25.04.2014 na Politechnice Krakowskiej.

(6d) Inne informacje

W ramach działalności dydaktycznej aktywnie zajmowałem się również promocją nauk chemicznych oraz mojej uczelni (UMCS). W tym celu, oprócz sporadycznych wystąpień w telewizji i wywiadów w prasie lokalnej, brałem regularny czynny udział w organizacji corocznych imprez popularyzujących naukę jak takich Festiwale Nauki oraz Dni Otwarte UMCS.

Chciałbym też podkreślić, że w roku 2015 wspólnie ze Stowarzyszeniem Top500 w ramach, nagłośnionego w mediach centralnych, Ogólnokrajowego Festiwalu Myślenia Projektowego „Design Thinking Week 2015”, koordynowałem organizację tej imprezy w Lublinie. Z pewnością osiągniętym celem tej imprezy było zwrócenie uwagi i zainspirowanie szerszej publiczności, w tym młodzieży, możliwością przyjęcia aktywnej postawy społecznej, udoskonaleniem własnej wiedzy i umiejętności ze skutkiem ich natychmiastowego praktycznego zastosowania.

Działalność ta wielokrotnie spotykała się z gorącymi podziękowaniami organizatorów imprez z UMCS, KUL, Top500.

Lublin, 26.09.2016