



Dr Ewa Agata Wolińska  
Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny w Siedlcach  
Wydział Nauk Ścisłych  
ul. 3 Maja 54  
08-110 Siedlce

Autoreferat do wniosku o nadanie stopnia naukowego doktora  
habilitowanego

Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny w Siedlcach, Wydział Nauk Ścisłych

Siedlce, Październik 2016.

**1. Imię i Nazwisko:** Ewa Agata Wolińska

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

**09.04.2003    Doktor nauk chemicznych**

Wydział Nauk Ścisłych

Akademia Podlaska w Siedlcach

Promotor: prof. dr hab. Andrzej Rykowski

Recenzenci: prof. dr hab. Krystyna Bogdanowicz-Szwed

prof. dr hab. Andrzej Jończyk

Tytuł rozprawy doktorskiej: *Transformacje pierścienia 1,2,4-triazyny do innych układów heterocyklicznych w reakcjach z karboanionami.*

**28.06.1995    Magister chemii**

Wydział Chemiczno-Matematyczny

Wyższa Szkoła Rolniczo-Pedagogiczna w Siedlcach

Promotor: prof. dr hab. Andrzej Rykowski

Tytuł pracy magisterskiej: *Reakcje karboanionów stabilizowanych grupą cyjanową z elektrofilowymi 1,2,4-triazynami – synteza funkcjonalizowanych pochodnych 3-aminopirydazyny.*

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

03.2006 – obecnie    Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny w Siedlcach (do 2009 Akademia Podlaska), Wydział Nauk Ścisłych, Zakład Chemii Organicznej, adiunkt.

10.2003 – 02.2006    Akademia Podlaska w Siedlcach, Wydział Nauk Ścisłych, Zakład Chemii Organicznej, starszy wykładowca.

09.2003 – 08.2005    Georgia State University, Atlanta, Ga, USA, post-doc.

10.1995 – 09.2003    Wyższa Szkoła Rolniczo-Pedagogiczna w Siedlcach (od 1999 Akademia Podlaska), Wydział Chemiczno-Matematyczny (od 2002 Wydział Nauk Ścisłych), Zakład Chemii Organicznej, asystent.

**4. Wskazanie osiągnięcia naukowego 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.)**

a) Tytuł osiągnięcia naukowego:

**Nowe chiralne ligandy oksazolinowe z sześcioczłonowymi pierścieniami azaheteroaromatycznymi - synteza i zastosowanie w asymetrycznej katalizie.**

b) Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe:

**H1** Zbigniew Karczmarzyk, Ewa Wolińska, Andrzej Fruziński, *N*-{2-[(4*S*)-4-*tert*-Butyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl]phenyl}-5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3-amine *Acta Cryst.* **2011**, *E67*, O651– U2016.

IF<sub>2011</sub> = 0.347, liczba cytowań = 6

Mój udział w przygotowaniu pracy polegał na zaprojektowaniu struktury *N*-{2-[(4*S*)-4-*tert*-butylo-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-ilo]fenylo}-5,6-difenylo-1,2,4-triazyno-3-aminy, opracowaniu i przeprowadzeniu syntezy liganda, ustaleniu jego struktury metodami spektroskopowymi oraz przygotowaniu manuskryptu w części dotyczącej syntezy i charakterystyki liganda. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

**H2** Ewa Wolińska, Chiral oxazoline ligands containing a 1,2,4-triazine ring and their application in the Cu-catalyzed asymmetric Henry reaction, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 7269 – 7278.

IF<sub>2013</sub> = 2.817, liczba cytowań = 20

Pracę przygotowałam samodzielnie. Mój udział procentowy wynosi 100%.

**H3** Ewa Wolińska, Asymmetric Henry reactions catalyzed by copper(II) complexes of chiral 1,2,4-triazine-oxazoline ligands: the impact of substitution in the oxazoline ring on ligand activity, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2014**, *25*, 1122 – 1128.

IF<sub>2014</sub> = 2.155, liczba cytowań = 2

Pracę przygotowałam samodzielnie. Mój udział procentowy wynosi 100%.

**H4** Ewa Wolińska, A study of chiral oxazoline ligands with a 1,2,4-triazine and other six-membered aza-heteroaromatic rings and their application in Cu-catalysed asymmetric nitroaldol reactions, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2014**, 25, 1478 – 1487.

IF<sub>2014</sub> = 2.155; liczba cytowań = 4

Pracę przygotowałam samodzielnie. Mój udział procentowy wynosi 100%.

**H5** Ewa Wolińska, Chiral oxazoline ligands with two different six-membered azaheteroaromatic rings – synthesis and application in the Cu-catalyzed nitroaldol reaction, *Heterocyclic Commun.*, **2016**, 22, 85 – 94.

IF<sub>2015</sub> = 0.828; liczba cytowań = 0

Pracę przygotowałam samodzielnie. Mój udział procentowy wynosi 100%.

**H6** Ewa Wolińska, Sequential amination of heteroaromatic halides with aminopyridine 1-oxides and their *N*-protected derivatives based on novel aza-Smiles rearrangement, *Heterocyclic Commun.*, **2012**, 18, 227 – 232.

IF<sub>2012</sub> = 0.522; liczba cytowań = 2

Pracę przygotowałam samodzielnie. Mój udział procentowy wynosi 100%.

**H7** Ewa Wolińska, Wiesław Pucko, Diversity of reactions of isomeric aminopyridine *N*-oxides with chloronitropyridines: an experimental and theoretical study, *J. Heterocyclic Chem.*, **2013**, 50, 590 – 598.

IF<sub>2013</sub> = 0.873; liczba cytowań = 1

Mój udział w przygotowaniu pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań i zaplanowaniu eksperymentów, przeprowadzeniu syntez, scharakteryzowaniu struktur otrzymanych połączeń za pomocą metod spektroskopowych, analizie wyników, napisaniu i redakcji tekstu publikacji, przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 90%.

**H8** Ewa Wolińska, A convenient method of preparation of 3,3'-dichloro-5,5'-bi-1,2,4-triazine and its synthetic applications, *Heterocycles*, **2009**, 78, 623 – 633.

IF<sub>2009</sub> = 1.165; liczba cytowań = 7

Pracę przygotowałam samodzielnie. Mój udział procentowy wynosi 100%.

**H9** Ewa Wolińska, Zbigniew Karczmarzyk, Waldemar Wysocki, Structural characterization of copper complexes with chiral 1,2,4-triazine-oxazoline ligands, *Heterocyclic Commun.*, **2016**, 22, 265 – 274.

IF<sub>2015</sub> = 0.828; liczba cytowań = 0

Mój udział w przygotowaniu pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań i zaplanowaniu eksperymentów, przeprowadzeniu asymetrycznych reakcji nitroaldolowych i pomiarów HPLC oraz UV-VIS, analizie wyników, napisaniu i redakcji tekstu publikacji, przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

### c) Omówienie osiągnięcia naukowego i uzyskanych rezultatów

#### Wstęp

Ogromna większość biologicznie aktywnych związków jest chiralna. Enancjomery tego samego związku mogą wykazywać różne właściwości biologiczne ze względu na różną ich przyswajalność przez organizmy i metabolizm.<sup>1</sup> Zależność właściwości biologicznych od stereochemii cząsteczki po raz pierwszy zauważył Pasteur, który odkrył, że mikroorganizmy szybciej przyswajają (+)-winian amonu niż izomer (-). Obecnie znaczenie chiralności w odniesieniu do właściwości biologicznych związków jest powszechnie znane. Poszukując nowych leków przeprowadza się dokładne badanie właściwości biologicznych każdego enancjomeru potencjalnego leku. Ogromne zapotrzebowanie na związki optycznie czynne ze strony przemysłu farmaceutycznego<sup>2</sup> było siłą napędową rozwoju asymetrycznej katalizy<sup>3</sup> jako jednego z najpotężniejszych narzędzi w syntezie związków nieracemicznych.

Współczesna kataliza asymetryczna stanowi ogromną dziedzinę naukową, która w zależności od natury asymetrycznego katalizatora ewoluowała w dwóch kierunkach: katalizy z wykorzystaniem związków organometalicznych i organokatalizy. Reakcje tworzenia nowych wiązań typu C-C są często katalizowane kwasem Lewisa. Jeśli jako katalizator stosujemy

---

<sup>1</sup> Jamali, F.; Mehvar, R.; Pasutto, F.M. *J. Pharm. Sci.* **1989**, 78, 695–715.

<sup>2</sup> Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1825 – 1864.

<sup>3</sup> a) Mikami, K.; Lautens, M. *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, Wiley-Interscience, New Jersey, **2007**; b) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed. (Ed.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**; c) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1994**.

chiralny kompleks metalu aktywowana jest stereoselektywna ścieżka procesu prowadząca do czystego optycznie lub enancjomerycznie wzbogaconego produktu. Tak więc kataliza asymetryczna oparta jest na zastosowaniu kompleksów metalu z chiralnymi ligandami jako katalizatorami.

Ponieważ reaktywność i selektywność katalizatorów metalicznych zależy w dużym stopniu od budowy liganda, projektowanie ligandów stanowi zasadniczy problem katalizy asymetrycznej. Do tej pory zaprojektowano i otrzymano ogromną liczbę strukturalnie różnych ligandów, ale najczęściej ich enancjoróżnicujące działanie jest ograniczone do konkretnego typu reakcji i wąskiego zakresu substratów. Ciągłym wyzwaniem dla badaczy jest poszukiwanie ligandów, które są wysoce stereoselektywne w różnych typach procesów.

#### *Chiralne pochodne oksazolin jako asymetryczne ligandy*

Związki zawierające chiralny pierścień oksazolin znane są jako jedne z najbardziej wszechstronnych ligandów, które określa się mianem ligandów uprzywilejowanych<sup>4</sup> aktywnych w wielu różnych typach asymetrycznych procesów.<sup>5</sup> Ze względów praktycznych pożądane jest otrzymywanie ligandów z łatwo dostępnych i niedrogich materiałów. Innym bardzo istotnym czynnikiem w poszukiwaniu ligandów jest projektowanie struktur, które mogą być w stosunkowo prosty sposób modyfikowane w celu poprawy właściwości katalitycznych liganda. Ligandy oksazolinowe w pełni spełniają te wymagania. Chiralny pierścień oksazolin jest z reguły otrzymywany z enancjomerycznie czystych aminoalkoholi w kilku krótkich, wydajnych etapach.<sup>6</sup> Taka droga syntezy zapewnia usytuowanie centrum stereogenicznego w bezpośrednim sąsiedztwie donorowego atomu azotu pierścienia oksazolin, co ma bezpośredni wpływ na stereochemię katalizowanego procesu. Struktury ligandów oksazolinowych mogą być łatwo modyfikowane poprzez wprowadzanie dodatkowych centrów stereogenicznych i różnych heteroatomów jako donorów pary elektronowej. Dodatkowe heteroatomy mogą być wprowadzone do cząsteczki w postaci grupy funkcyjnej bądź pierścienia heterocyklicznego. Najczęściej w strukturach ligandów oksazolinowych występują pierścienie pirydyny, tiofenu,

---

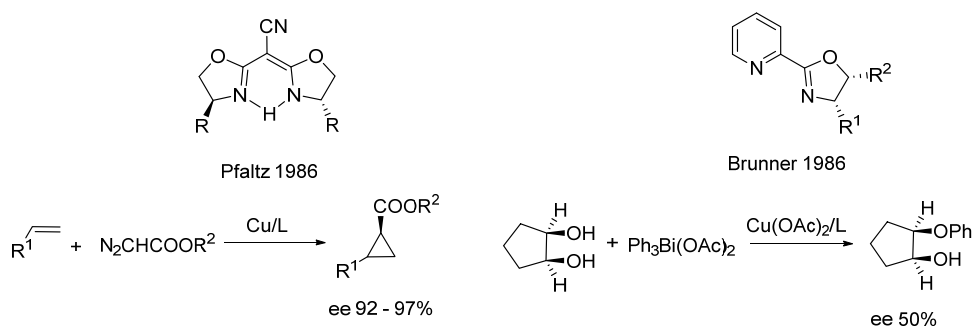
<sup>4</sup> Tehshik P. Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science*, **2003**, *299*, 1691–1693.

<sup>5</sup> (a) Hargaden, G. C.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2505–2550. (b) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR284–PR437. (c) O'Reilly, S.; Guiry, P. J. *Synthesis* **2014**, *46*, 722–739; (d) Carroll, M. P.; Guiry, P. J. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 819–833.

<sup>6</sup> Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 2297 – 2360.

chinoliny, chinazoliny, pirolidyny, ftalazyny i pirolu. Ligandy oksazolinowe można podzielić ze względu na liczbę pierścieni oksazolinowych w cząsteczce na ligandy mono-oksazolinowe i bis(oksazolinowe). Obie grupy okazały się być wysoce efektywne w asymetrycznej katalizie. Ligandy, które posiadają więcej niż dwa pierścienie oksazolinowe są również znane.

Pierwsze doniesienia na temat zastosowania chiralnych ligandów oksazolinowych w asymetrycznej katalizie zostały opublikowane w 1986r. niezależnie przez Brunera<sup>7</sup> i Pfaltza<sup>8</sup> (Schemat 1). Bruner zastosował pirydynowo-oksazolinowy ligand w asymetrycznym monofenyloowaniu dioli otrzymując produkt z enancjoselektywnością wynoszącą 50%. Pfaltz zastosował swój bis(oksazolinowy) ligand w reakcji asymetrycznego cyklopropanowania olefin z dużym sukcesem uzyskując produkty z nadmiarem enancjomerycznym 92-97%.



**Schemat 1.** Pierwsze doniesienia na temat zastosowania ligandów oksazolinowych w asymetrycznej katalizie.

Od tego czasu ligandy oksazolinowe skupiły na sobie dużą uwagę a ich użyteczność w katalizowanych metalem asymetrycznych transformacjach została udowodniona w szeregu procesach, takich jak: cyklopropanowanie i utlenianie olefin, redukcja ketonów i tworzenie wiązań C-C w reakcjach alkilowania Friedla-Craftsa indolu, Dielsa-Aldera, Hecka, reakcji allilowego podstawienia, nitroaldolowej i wielu innych.<sup>5</sup>

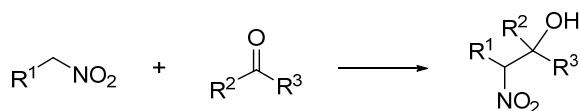
#### *Enancjoselektywna katalityczna reakcja nitroaldolowa (reakcja Henry'ego)*

Reakcja nitroaldolowa jest jednym z powszechnie używanych narzędzi do tworzenia wiązań C-C. Polega na przyłączeniu nitroalkanu do grupy karbonyłowej aldehydu lub ketonu,

<sup>7</sup> Bruner, H.; Obermann, U.; Wimmer, P. *J. Organomet. Chem.*, **1986**, 316, C1–C3.

<sup>8</sup> Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, 25, 1005–1006.

co prowadzi do otrzymania  $\beta$ -nitroalkoholu (Schemat 2).<sup>9</sup> W enancjoselektywnej wersji tego procesu, tworzą się optycznie czynne  $\beta$ -nitroalkohole, które są użytecznymi produktami przejściowymi w asymetrycznej syntezie związków o znaczeniu farmaceutycznym.<sup>10</sup>



### Schemat 2. Reakcja nitroaldolowa (Henry’ego).

W reakcji biorą udział aktywne aniony nitroniowe, które atakują karbonylowy atom węgla. Aktywowanie tego atomu węgla za pomocą kwasu Lewisa przyspiesza proces. Pierwszą enancjoselektywną wersję reakcji nitroaldolowej przeprowadził Shibasaki,<sup>11</sup> który zaprojektował bifunkcyjny katalizator tej reakcji – heterobimetaliczny kompleks binolu z jonami litu i lantanu. Później, duży postęp w asymetrycznej reakcji nitroaldolowej został dokonany przez Trosta poprzez wprowadzenie chiralnych kompleksów cynku jako katalizatorów.<sup>12</sup> Obecnie znanych jest wiele katalitycznych systemów aktywnych w reakcji nitroaldolowej opartych na kompleksach metali przejściowych, np. chromu czy kobaltu z różnymi typami ligandów, ale największe znaczenie w tej reakcji odgrywają kompleksy miedzi(II) z ligandami N-chelatującymi.<sup>13</sup> Kompleksy miedzi(I) są również aktywne w reakcji Henry’ego, w wielu przypadkach wykazując większą aktywność niż kompleksy Cu(II).<sup>14</sup>

<sup>9</sup> Henry, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1895**, 13, 999–1003.

<sup>10</sup> Wybrane publikacje: (a) Kureshy, R. I.; Anjan Das, B. D.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *Appl. Catal. A-General* **2012**, 439–440, 74–79; (b) Lang, K.; Park, J.; Hong, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1620–1624; (c) Nitabaru, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1644–1647; (d) White, J. D.; Shaw, S. *Org. Lett.* **2012**, 14, 6270–6273; (e) Lai, G.; Guo, F.; Zheng, Y.; Fang, Y.; Song, H.; Xu, K.; Wang, S.; Zha, Z.; Wang, Z. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 1114–1117; (f) Blay, G.; Domingo, L. R.; Hernandez-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 4725–4730; (g) Xion, Y.; Wang, F.; Huang, X.; Wen, Y.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 829–833.

<sup>11</sup> Sasai, H.; Takeyuki, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4418–4420.

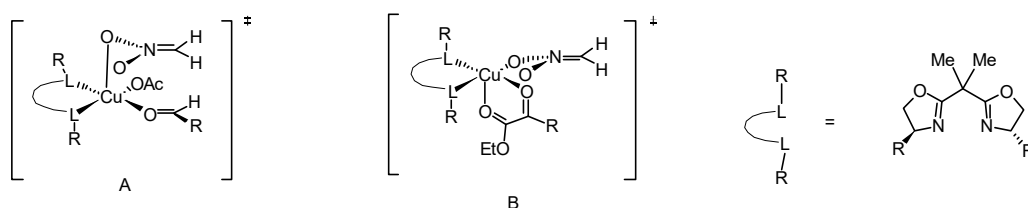
<sup>12</sup> Trost, B.; Yeh, V. S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 861–863. (b) Trost, B.; Yeh, V. S. C.; Ito, H.; Bremeyer, N. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2621–2623.

<sup>13</sup> (a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Antonio Laso, A. *Europ. J. Org. Chem.* **2007**, 2561–2574. (b) Boruwa, J.; Gogoi, N.; Pratim Saikia, P.; Barua, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 3315–3326. (c) Ananthi, N.; Velmanthi, N. *Indian J. Chem.* **2013**, 52B, 87–108.

<sup>14</sup> Wybrane publikacje: (a) Xu, Feng; Lei, Chao; Yan, Lei; Tu, Jingxuan; Li, Gaoqiang. *Chirality*, **2015**, 21, 721–725. (b) Hongjiang Mei, Xiao Xiao, Xiaohu Zhao, Bing Fang, Xiaohua Liu, Lili Lin, and Xiaoming Feng. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 2272–2280. (c) Yao Qiong Ji, Gao Qi, Zaher M. A. Judeh. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 2065–2070. (d) Jin, Wei; Li, Xincheng; wan, Boshun. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 484–491. (e) Lang, K.; Park, J.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6424–6435. (f) Spangler, K. Y.; Christian Wolf, C. *Org. Lett.*, **2009**, 11,



Pionierskie prace nad zastosowaniem chiralnych kompleksów bis(oksazolinowych) z jonami Cu(II) zostały przeprowadzone przez Evansa<sup>15</sup> i Jørgensena.<sup>16</sup> Obaj zaproponowali strukturę stanu przejściowego, dokładny cykl katalityczny i mechanizm stereoindukcji dla swoich reakcji. Evans badał reakcję addycji nitrometanu do aldehydów w obecności kompleksu otrzymanego z Cu(OAc)<sub>2</sub>. Stwierdził, że bis(oksazolina) tworzy z jonami Cu(II) płaski kwadratowy kompleks, w którym dwie pozycje są zajęte przez jony octanowe, a dwie przez dwukleszczowy ligand. Koordynacja substratów do tego kompleksu powoduje zastąpienie jednego jonu octanowego aldehydem. Zgodnie z efektem Jahna-Tellera pozycje ekwatorialne w kompleksie zapewniają lepszą aktywację elektrofila, który zajmuje jedną z tych pozycji, natomiast nukleofil koordynuje w pozycji apikalnej (Rysunek 1). Jest on następnie deprotonowany przez jon octanowy, dlatego reakcja może być bez udziału zewnętrznej zasady.



**Rysunek 1.** Struktury stanu przejściowego Evansa (A) i Jørgensena (B) w reakcji Henry’ego oraz ligand.

Jørgensen opracował system katalityczny na bazie kompleksu Cu(OTf)<sub>2</sub>/bis(oksazolina) dla enancjoselektywnej reakcji addycji nitroalkanów do  $\alpha$ -keto estrów. Ze względu na słabszy charakter zasadowy jonu triflanowego reakcję prowadzono w obecności trietyloaminy. Prace Evansa i Jørgensena stanowią fundamentalne zasady katalizowanej miedzią asymetrycznej reakcji nitroaldolowej.

4724–4727. (g) Xiong, Y.; Wang, F.; Huang, X.; Wen, Y.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 829–833. (h) Qin, Bo; Xiao, Xiao; Liu, Xiaohua; Huang, Jinglun; Wen, Yuehong; Feng, Xiaoming *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9323–9328.

<sup>15</sup> Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Hon Wal Lam, Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12692–12693.

<sup>16</sup> Christensen, C.; Juhl, K.; Hazell, R. G.; Jørgensen, A. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 4875–4881.

## Zakres i cel mojej pracy.

Podstawowym celem mojej pracy habilitacyjnej była synteza chiralnych ligandów oksazolinowych zawierających w cząsteczce sześcioczłonowy pierścień azaheteroaromatyczny i ocena ich zdolności do indukowania enancjoselektywności w katalizowanej miedzią asymetrycznej reakcji nitroaldolowej.

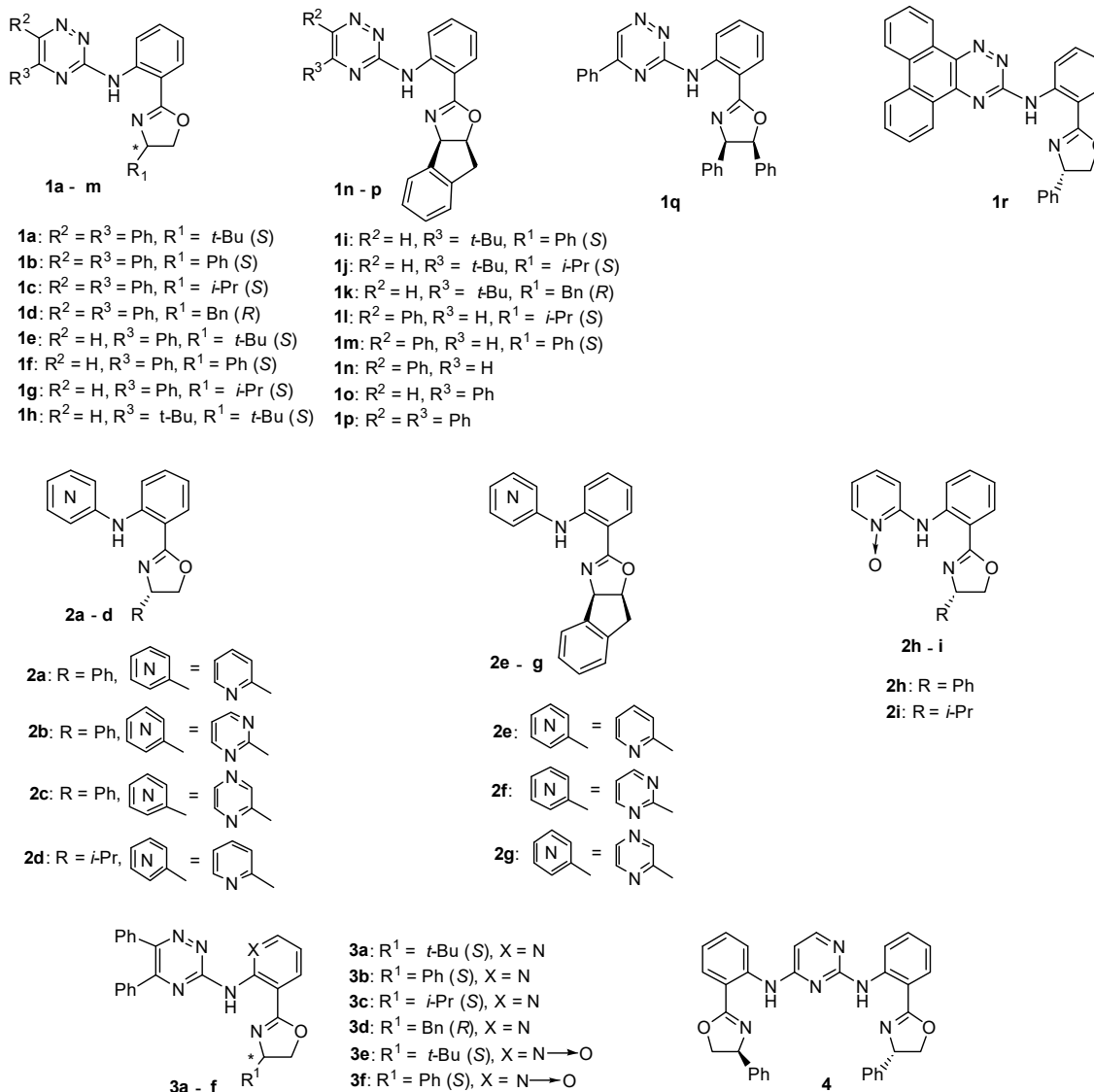
Przedmiotem badań były ligandy zawierające w cząsteczce chiralny pierścień oksazolinowy oraz pierścienie 1,2,4-triazyny lub pirydyny, pirymidyny, pirazyny. Ich struktury przedstawiam na Rysunku 2. W literaturze chemicznej można znaleźć liczne doniesienia na temat strukturalnie różnych ligandów oksazolinowo-pirydynowych, natomiast połączenia oksazolinowy z 1,2,4-triazyną były do tej pory zupełnie nieznanymi. Nieliczne, bądź pojedyncze przypadki dotyczą ligandów z pierścieniem pirydazyny<sup>17</sup> lub pirymidyny.<sup>18</sup> W cząsteczce proponowanych ligandów można wyróżnić trzy kluczowe fragmenty: chiralny pierścień oksazolinowy, drugorzędową grupę aminową i sześcioczłonowy pierścień azaheteroaromatyczny. Projektując ligandy zakładano, że będą one koordynować jony metalu atomami azotu oksazolinowego i grupy aminowej. Wprowadzenie do cząsteczki liganda sześcioczłonowego pierścienia heteroaromatycznego podyktowane było (1) możliwością donorowania jonów metali przez atomy azotu tego pierścienia, co mogłoby zwiększyć trwałość tworzącego się kompleksu lub kompleksu aktywnego w reakcji asymetrycznej, (2) ewentualnym działaniem atomów azotu jako zasad Lewisa, w którym to przypadku utworzone kompleksy miałyby charakter bifunkcyjny. Jakkolwiek znanych jest wiele chiralnych ligandów oksazolinowych wykazujących zdolność równoczesnego aktywowania substratu elektrofilowego i nukleofilowego,<sup>19</sup> to ciągle słabo zbadane są bifunkcyjne ligandy, w których rolę zasady Lewisa pełnią atomy azotu pierścienia heterocyklicznego. Moim celem było zbadanie czy tytułowe ligandy mogą tworzyć kompleksy działające jako bifunkcyjne katalizatory.

---

<sup>17</sup> Zhang, L.; Yang, G.; Shen, C.; Arghib, S.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2375 – 2378.

<sup>18</sup> Fekner, T.; Müller-Bunz, H.; Guiry, P. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5109 – 5112.

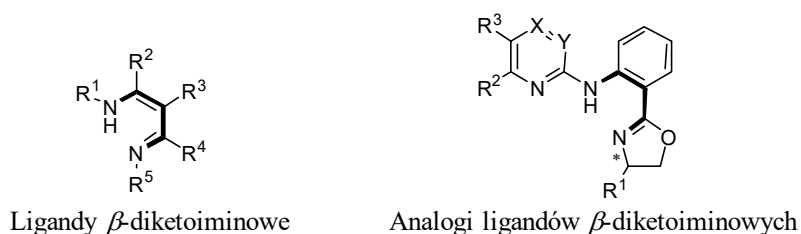
<sup>19</sup> (a) Lang, K.; Park, J.; Hong, S. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 6424 – 6435. (b) Coeffard, V.; Müller-Bunz, H.; Guiry, P. J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1723–1734. (c) Lu, S. F.; Du, D. M.; Xu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2115 – 2118. (d) Takeuchi, K.; Takeda, T.; Fujimoto, T.; Yamamoto, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5319 – 5322. (e) Takacs, J. M.; Reddy, D. S.; Moteki, S. A.; Wu, D.; Palencia, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4494 – 4495. (f) Hanessian, S.; Jnoff, E.; Bernstein, N.; Simard, M. *Can. J. Chem.*, **2004**, *82*, 306 – 313.



**Rysunek 2.** Chiralne ligandy oksazolinowe posiadające sześciocząłkowe pierścienie azaheteroaromatyczne będące przedmiotem badań.

Badane ligandy podzieliłam na kilka typów ze względu na charakterystyczne elementy obecne w ich strukturze. I tak, ligandy typu **1** zawierają w swojej strukturze chiralny pierścień oksazolinowy i 1,2,4-triazyny połączone fragmentem *N*-fenyloaminowym. Ligandy te różnią się rodzajem podstawnika w pierścieniu oksazolinowym i sposobem podstawienia pierścienia 1,2,4-triazyny. Ligandy typu **2** są analogami ligandów typu **1**, w których pierścień 1,2,4-triazyny został zastąpiony pierścieniem pirydyny, pirymidyny lub pirazyny. Rodzaj pierścienia azaheteroaromatycznego obecnego w cząsteczce ligandów typu **1** i **2** wpływa na elektronodonorowe właściwości atomu azotu grupy aminowej, a co za tym idzie na zdolności kompleksujące i stereokontrolujące ligandów.

Zakładając wspomniany wyżej sposób chelatowania jonów metalu przez badane ligandy można przyjąć, że są one analogami ważnych w chemii koordynacyjnej ligandów  $\beta$ -diketoiminowych,<sup>20</sup> które znalazły zastosowanie również w asymetrycznej katalizie<sup>21</sup> (Rysunek 3). Ze względu na obecność pierścienia heterocyklicznego zjawisko rezonansu w szkieletie diketoiminowym jest osłabione w porównaniu do klasycznych ligandów  $\beta$ -diketoiminowych, co powoduje, że donorowe atomy stają się elektronowo różnorodne przez co wzrasta zdolność stereokontroli podczas kompleksowania. Geometria cząsteczki liganda **1a** wykazuje obecność silnego wiązania wodorowego wewnątrzcząsteczkowego pomiędzy grupą aminową i atomem azotu pierścienia oksazolinowego (iminowy atom azotu) [**H1**], które jest typowe dla układu  $\beta$ -diketoiminowego. Obecność tego wiązania dowodzi możliwości przyjętego modelu kompleksowania.



**Rysunek 3.** Badane ligandy jako analogi ligandów  $\beta$ -diketoiminowych.

Ligandy typu **3** charakteryzują się obecnością trzeciego pierścienia heterocyklicznego - pirydyny lub *N*-tlenku pirydyny, który został wprowadzony do struktury w miejsce grupy fenylowej łącznika *N*-fenyloaminowego. Atom azotu lub grupa *N*-tlenkowa w nowym łączniku mogą zmienić właściwości elektronowe chelatujących atomów azotu. Z drugiej strony może nastąpić konkurencja pomiędzy nowym donorem pary elektronowej i atomami azotu grupy aminowej i pierścienia oksazoliny w kompleksowaniu jonów metalu, co może być pewnego rodzaju miarą trwałości dwóch możliwych kompleksów.

*N*-Tlenki amin znane są jako bardzo dobre donory pary elektronowej. Duża liczba chiralnych *N*-tlenków pirydyny została zbadana w reakcjach asymetrycznych z wykorzystaniem substratów krzemoorganicznych,<sup>22</sup> ale rzadkie są przypadki ligandów z

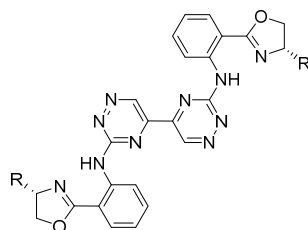
<sup>20</sup> Bourget-Merle, L.; Lappert, M. F.; Severn, J. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3031 – 3066.

<sup>21</sup> (a) Zhou, Y.-B.; Tang, F.-Y.; Xu, H.-D.; Wu, X.-Y.; Ma, J.-A.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 469 – 473. (b) Bertilsson, S. K.; Tedenborg, L.; Alonso, D. A.; Andersson, P. G. *Organometallics*, **1999**, *18*, 1281 – 1286.

<sup>22</sup> (a) Malkov, A. V.; Kocovsky, P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 29 – 36. (b) Pignataro, L.; Benaglia, M.; Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 1458 – 1463. (c) Chelucci, G.; Murineddu, G.; Pinna, G. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1373 – 1389.

pierścieniem oksazoliny i funkcją *N*-tlenkową w cząsteczce. Badania literaturowe doprowadziły do znalezienia dwóch artykułów poświęconych tego typu ligandom.<sup>23</sup> Ma i Andrus przedstawili syntezę i zastosowanie liganda z pierścieniem oksazoliny i *N*-tlenkiem pirydyny w allilowaniu aldehydów allilochlorosilanem.<sup>23a</sup> Inny ligand otrzymał Reiser, ale w literaturze nie ma wzmianki na temat jego zastosowania w asymetrycznej katalizie.<sup>23b</sup> Aby zbadać możliwości katalityczne ligandów łączących w cząsteczce pierścień oksazoliny i funkcję *N*-tlenkową ligandy **2e** i **2f** z funkcją *N*-tlenkową w pierścieniu pirydyny były otrzymane i badane w asymetrycznej katalizie. Najbardziej znane przykłady chiralnych ligandów *N*-tlenkowych to pochodne *N*-tlenku pirydyny, które najczęściej są otrzymywane na drodze wieloetapowych syntez, zwykle z wykorzystaniem metod rozdzielania enancjomerów. W odróżnieniu, ligandy **2e** i **2f** mają ściśle zdefiniowane centrum stereogeniczne, były syntetyzowane na krótkiej drodze z pominięciem etapu rozdzielania mieszaniny racemicznej.

Pochodne bis(oksazoliny) o symetrii  $C_2$  są znane jako jedne z najbardziej efektywnych grup ligandów chiralnych. Dwa pierścienie oksazolinowe w tych ligandach są połączone najczęściej mostkiem metylenowym, ale także pierścieniem benzenowym, pirydynowym lub innym fragmentem strukturalnym. Zaprojektowałam strukturę ligandów bisoksazolinowych wykazujących symetrię  $C_2$ , w których łącznikiem dwóch pierścieni oksazoliny jest układ heterocykliczny 5,5'-bi-1,2,4-triazyny.



Pochodne te mogą potencjalnie służyć jako di-nuklearne ligandy zdolne tworzyć bimetaliczne kompleksy. Równoczesna aktywacja za pomocą dwóch jonów metali niesie wiele korzyści w porównaniu do kompleksów z jednym centrum metalicznym. Zapewnia nie tylko wyższy stopień aktywacji, ale też lepszą kontrolę geometrii stanu przejściowego w danym

---

<sup>23</sup> (a) Chai, Q.; Song, C.; Sun, Z.; Ma, Y.; Chanqin, M.; Dai, Y.; Andrus, M. B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8611 – 8615. (b) Seitz, M.; Kaiser, A.; Tereshchenko, A.; Geiger, C.; Uematsu, Y.; Reiser, O. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9973 – 9980.

procesie stereochemicznym. Przykłady zastosowania bi- lub multimetalicznych kompleksów ligandów oksazolinowych w asymetrycznej katalizie są znane w literaturze.<sup>24</sup>

W odróżnieniu od dobrze poznanych ligandów bisokszazolinowych o symetrii  $C_2$  ich  $C_1$ -symetryczne odpowiedniki są znacznie słabiej zbadane.<sup>5c</sup> Otrzymany przeze mnie ligand **4** z pierścieniem pirymidyny należy do grupy ligandów o symetrii  $C_1$ . Wykazuje symetrię steryczną – ma takie same podstawniki w obu pierścieniach oksazoliny, ale jest niesymetryczny elektronowo – donorowe atomy azotu są elektronowo różne, co może wpływać na stereokontrolę katalizowanego przez takie ligandy procesu.

Cele szczegółowe podjętych badań to między innymi zbadanie: struktury kompleksów miedzi z tytułowymi ligandami, struktury stanu przejściowego i mechanizmu stereokontroli generowanej tymi kompleksami w asymetrycznej reakcji nitroaldolowej.

## Synteza ligandów.

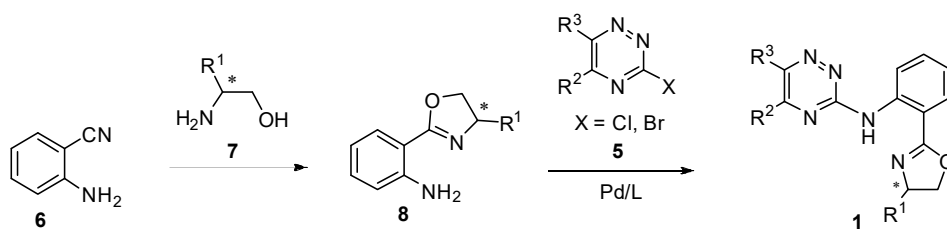
Elektronodeficytowy charakter pierścienia 1,2,4-triazyny sprawia, że 3-halo-1,2,4-triazyny są bardzo podatne na atak różnych czynników nukleofilowych również azotowych.<sup>25</sup> Ligandy typu **1** otrzymałam na drodze syntetycznej opartej na reakcji podstawienia halogenu w 3-halo-1,2,4-triazynach pochodnymi (okszazol-2-ilo)aniliny. 3-Bromo-5,6-difenylo-1,2,4-triazyna łatwo reaguje z alifatycznymi aminami w klasycznych warunkach  $S_NAr$ , jednak podstawienie bromu (okszazol-2-ilo)aniliną wymaga zastosowania katalizowanej palladem reakcji Buchwalda-Hartwiga<sup>26</sup> [**H2**]. Droga syntezy ligandów typu **1** jest przedstawiona na Schemacie 2.

---

<sup>24</sup> (a) Zhang, L.; Yang, G.; Shen, C.; Arghib, S.; Zhang, W.; *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 2375 – 2378. (b) Mal, R.; Mittal, N.; Emge, T. J.; Seidel, D. *Chem. Commun.*, **2009**, 7309 – 7311. (c) Tsukada, N.; Sato, T.; Mori, H.; Sugawara, S.; Kabuto, C.; Miyano, S.; Inoue, Y. *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 627, 121 – 126. (d) Fahrni, C. J.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta*, **1998**, 81, 491 – 506. (e) Fahrni, C. J.; Pfaltz, A.; Neuburger, M.; Zehnder, M. *Helv. Chim. Acta*, **1998**, 81, 507 – 524; (f) Fahrni, C. J. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 5465 – 5470.

<sup>25</sup> Charushin, V. N.; Alekseev, S. G.; Chupakhin, O. N.; Van der Plas, H. C. Behavior of monocyclic 1,2,4-triazines in reactions with C-, N-, O-, and S-nucleophiles. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Katritzky, A. R., Ed. Academic Press, Inc.: New York, 1989; Vol. 46, pp 73–142.

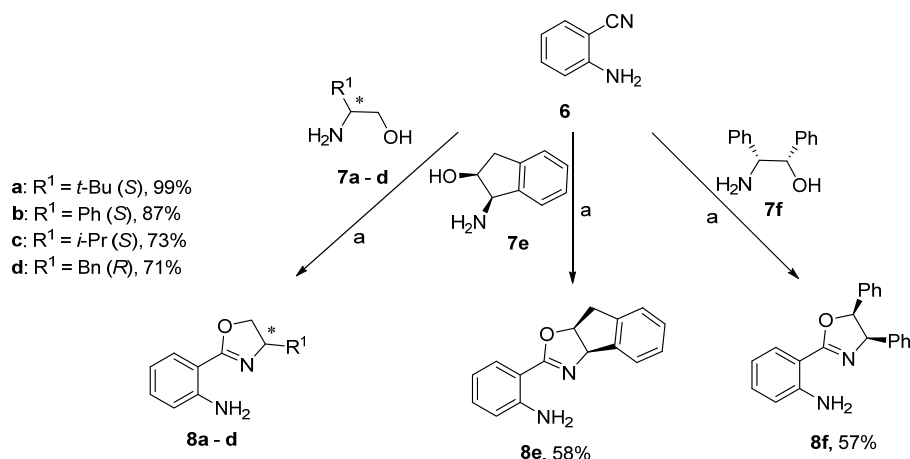
<sup>26</sup> (a) Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 125–146. (b) Hartwig, J. F. *Synlett* **2006**, 1283–1294. (c) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1534–1544. (d) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 6338–6361; (e) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 27–50.



**Schemat 2.** Synteza ligandów typu 1.

W katalizowanych metalem reakcjach łączenia krzyżowego (*cross-coupling*) jodki i bromki arylowe są bardziej aktywne od chlorków. Zasada ta dotyczy również reakcji aminowania Buchwalda-Hartwiga. Wybierając elektrofilowy substrat do reakcji Buchwalda-Hartwiga skupiłam uwagę na pochodnych 3-bromo-1,2,4-triazyny różnie podstawionych w pozycjach C-5 i C-6 pierścienia triazynowego. Związki te nie są handlowo dostępne, więc ich zastosowanie było ograniczone możliwością ich syntezy. Pochodne 3-halogenowe 1,2,4-triazyny otrzymuje się w reakcji odpowiedniego 3-hydroksyprekursora z  $\text{POBr}_3$  lub  $\text{POCl}_3$ . 3-Hydroksy-5,6-1,2,4-triazyna i 3-hydroksy-5-fenyl-1,2,4-triazyna szybko reagują z  $\text{POBr}_3$  w odpowiednich warunkach dając 3-bromo-1,2,4-triazyny. Próby otrzymania innych bromopochodnych 1,2,4-triazyny nie powiodły się, więc w reakcji aminowania stosowane były 3-chloro-1,2,4-triazyny. Substrat nukleofilowy do reakcji aminowania stanowiły pochodne aniliny **8** posiadające w położeniu C-2 chiralny podstawnik 4,5-dihydro-1,3-oksazol-2-ylowy. Były one otrzymane z enancjomerycznych aminoalkoholi na drodze kondensacji z grupą cyjanową 2-aminobenzonitrylu w obecności  $\text{ZnCl}_2$ . Zgodnie z danymi literaturowymi,<sup>27</sup> gdy kwas Lewisa zostanie zastosowany w ilościach katalitycznych, całkowite przereagowanie substratów następuje po kilku dniach. W trakcie prac udowodniłam, że reakcja biegnie szybciej i z wyższą wydajnością w obecności trzykrotnego nadmiaru  $\text{ZnCl}_2$  (Schemat 3).

<sup>27</sup> (a) Fujisawa, T.; Ichianagi, T.; Shimizu, M. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 5031–5034; (b) McManus, H. A.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8566–8573; (c) Ichianagi, T.; Shimizu, M.; Fujisawa, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9599–9610.



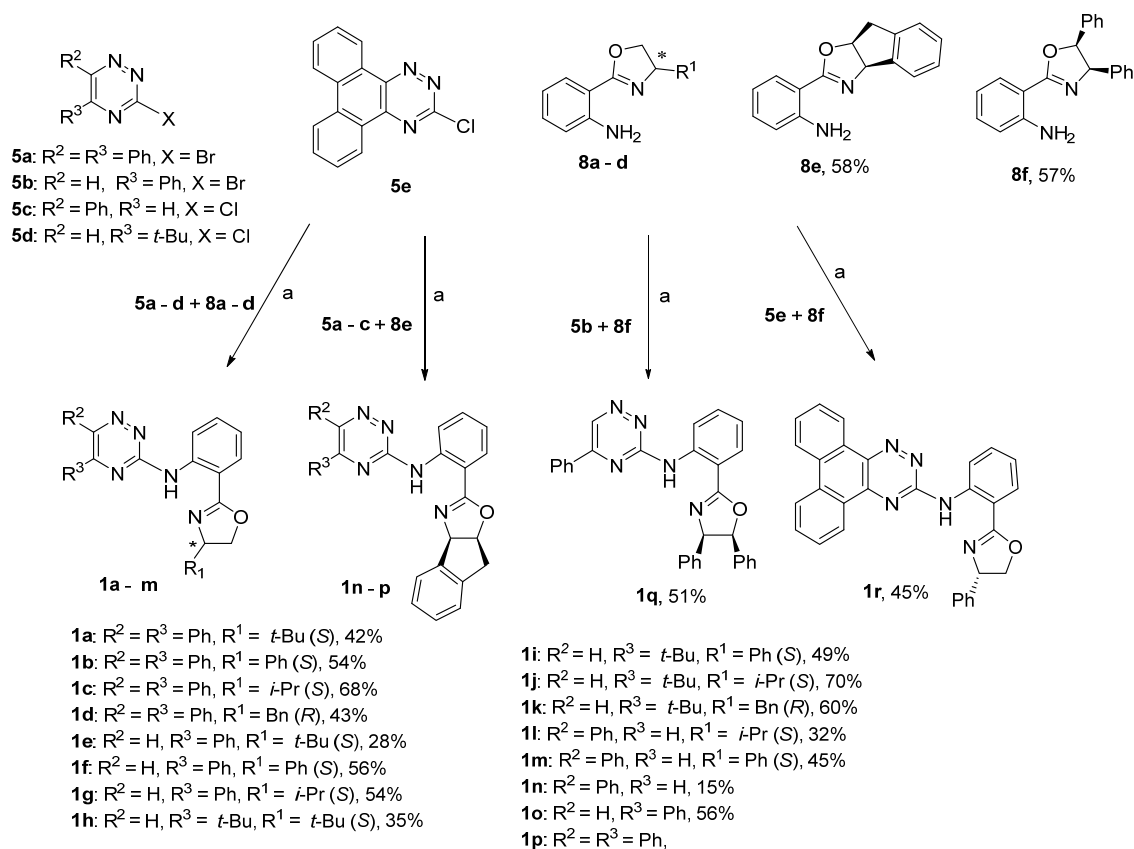
**Schemat 3.** Synteza (4,5-dihydro-1,3-oksazol-2-ilo)anilin **8a** – **f**: (a) ZnCl<sub>2</sub>, chlorobenzen, t. wrzenia.

Wybór prekatalizatora palladowego do reakcji Buchwalda-Hartwiga zależy od natury aminy i elektrofila.<sup>26e</sup> Biorąc to pod uwagę przeprowadziłam badania mające na celu zoptymalizowanie warunków reakcji aminowania. Badania dotyczyły reakcji 3-chloro- i 3-bromo-5,6-difenylo-1,2,4-triazyny z aniliną, trzema izomerycznymi aminopirydynami, aminopirazyną, 2-aminobenzonitrylem i achiralną 2-(4,5-dihydro-1,3-oksazol-2-ilo)aniliną w obecności Pd(OAc)<sub>2</sub> lub tris(dibenzylideneaceton)dipalladu(0) (Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>) [**H2**]. Na podstawie tych badań stwierdziłam, że Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> jest najlepszym źródłem palladu w reakcji krzyżowego łączenia pomiędzy 3-halo-1,2,4-triazynami i aromatycznymi lub heteroaromatycznymi aminami. W reakcjach typu *cross-coupling* katalizowanych palladem czy innym metalem przejściowym równie istotny jest rodzaj liganda, gdyż ma on wpływ na strukturę i reaktywność tworzącego się kompleksu. Buchwald udowodnił, że Xantphos, ligand difosfinowy o dużym kącie kompleksowania (*bite angle*) jest skuteczny w wielu katalizowanych palladem reakcjach aminowania.<sup>28</sup>

Reakcja Buchwalda-Hartwiga pomiędzy 3-halo-1,2,4-triazynami i chiralnymi (oksazol-2-ilo)anilinami została przeprowadzona stosując Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> jako prekatalizator i Xantphos jako ligand we wrzącym dioksanie w obecności K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Osiemnaście ligandów typu **1** różnie podstawionych w pierścieniu 1,2,4-triazyny i z różnymi podstawnikami w pierścieniu oksazolinu zostało otrzymanych stosując tę metodologię (Schemat 4) [**H2**, **H3**, **H4**].

<sup>28</sup> (a) Sadighi, J. P.; Harris, M. C.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5327–5330. (b) Harris, M. C.; Geis, O.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6019–6022

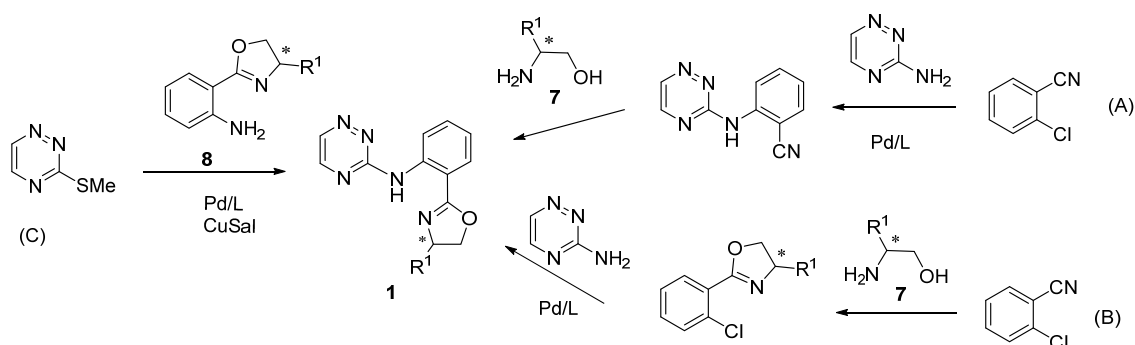




**Schemat 4.** Synteza ligandów typu **1**: (a) Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (10 %mol), Xantphos (20 %mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioksan, t. wrzenia.

Takie podejście syntetyczne nie było skuteczne w przypadku ligandów z niepodstawionym pierścieniem 1,2,4-triazyny. Synteza tych ligandów wg metodologii opisanej wyżej wymagałaby zastosowania 3-halo-1,2,4-triazyn niepodstawionych w pozycjach C-5 i C-6 pierścienia. Takie pochodne są wysoce nietrwałe, ulegają natychmiastowej hydrolizie przy próbie ich otrzymywania. Były badane inne warianty syntezy ligandów z niepodstawionym pierścieniem triazyny oparte na reakcji Buchwalda-Hartwiga (Schemat 5). Pierwsza z nich zakładała zastosowanie substratów o odwróconym charakterze elektronowym: 3-amino-1,2,4-triazyny jako nukleofila i 2-chlorobenzonitrylu (schemat 5A) lub 2-(2-chlorofenyl)-4,5-dihydrooksazolu (Schemat B) jako elektrofila. Chociaż znane są przypadki katalizowanej palladem reakcji 3-amino-1,2,4-triazyny z 2-chloropirydyną,<sup>29</sup> to opisywane próby się nie powiodły ze względu na jej słaby charakter nukleofilowy.

<sup>29</sup> Garnier, E.; Audoux, J.; Pasquinet, E.; Suzenet, F.; Poullain, B. L.; Guillaumont, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7809–7815.

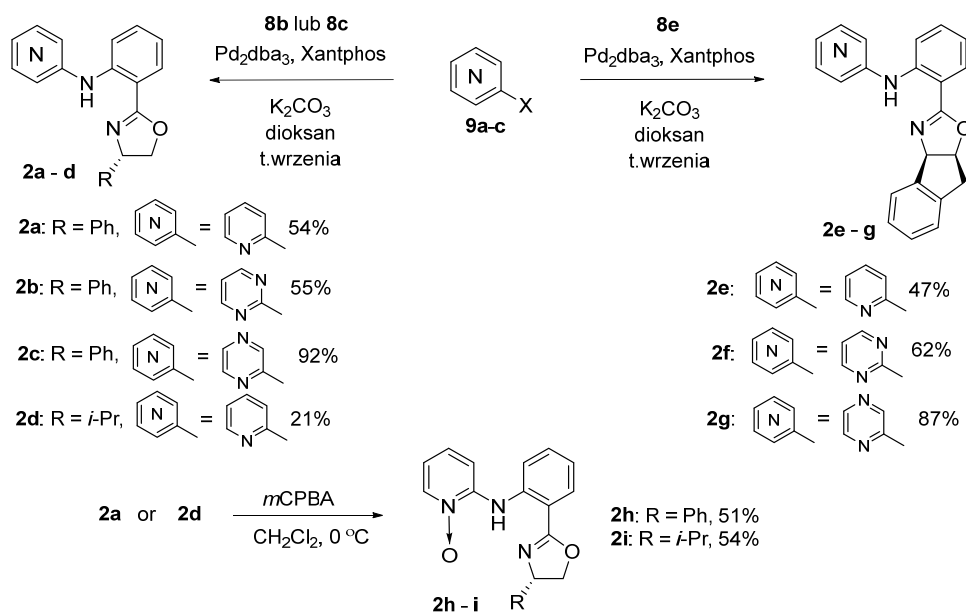


**Schemat 5.** Badane drogi syntezy ligandów z niepodstawionym pierścieniem 1,2,4-triazyny.

Inne podejście syntetyczne było oparte na wykorzystaniu 3-(metylosulfanylo)-1,2,4-triazyny, która reagowała z aminami alifatycznymi i pochodnymi aniliny niepodstawionymi w pozycji *orto* w reakcji Buchwalada-Hartwiga z dodatkiem kokatalizatora miedziowego, co zostało opisane przez Routier'a.<sup>30</sup> Próba aminowania 3-(metylosulfanylo)-1,2,4-triazyny 2-(oksazol-2-ilo)aniliną w obecności Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, 3-metylosalicylanu miedzi(I) i Xantphosu (Schemat 5C) nie powiodła się, prawdopodobnie z powodu obecności dużego podstawnika oksazolilowego w pozycji *orto* aniliny. Ostatecznie ligandy typu **1** z niepodstawionym pierścieniem 1,2,4-triazyny nie zostały otrzymane, a opisane próby ich syntezy nie były publikowane.

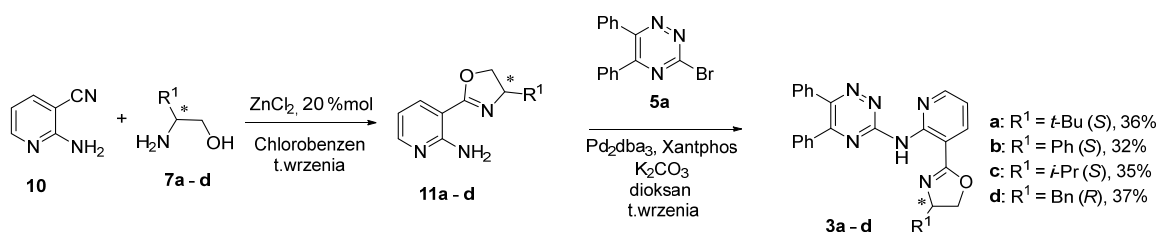
Droga syntezy opracowana dla ligandów **1** została zaadoptowana do otrzymania ligandów typu **2** posiadających pierścień pirydyny, prymidyny i pirazyny zamiast 1,2,4-triazyny. Substratami wyjściowymi do syntezy były 2-bromopirydyna (**9a**), 2-chloropirymidyna (**9b**) i chloropirazyna (**9c**). Siedem ligandów typu **2** zostało otrzymanych z wydajnością 21 – 92% (Schemat 6) [H4]. Z kolei oksazolinowe ligandy z *N*-tlenkiem pirydyny otrzymałam poprzez łagodne utlenianie ligandów **2a** i **2d** za pomocą kwasu *m*-chloronadbenzoesowego (Schemat 6).

<sup>30</sup> Pellegatti, L.; Vedrenne, E.; Leger, J.-M.; Jarry, C.; Routier, S. *Synlett* **2009**, 2137–2142.



Schemat 6. Synteza ligandów typu 2.

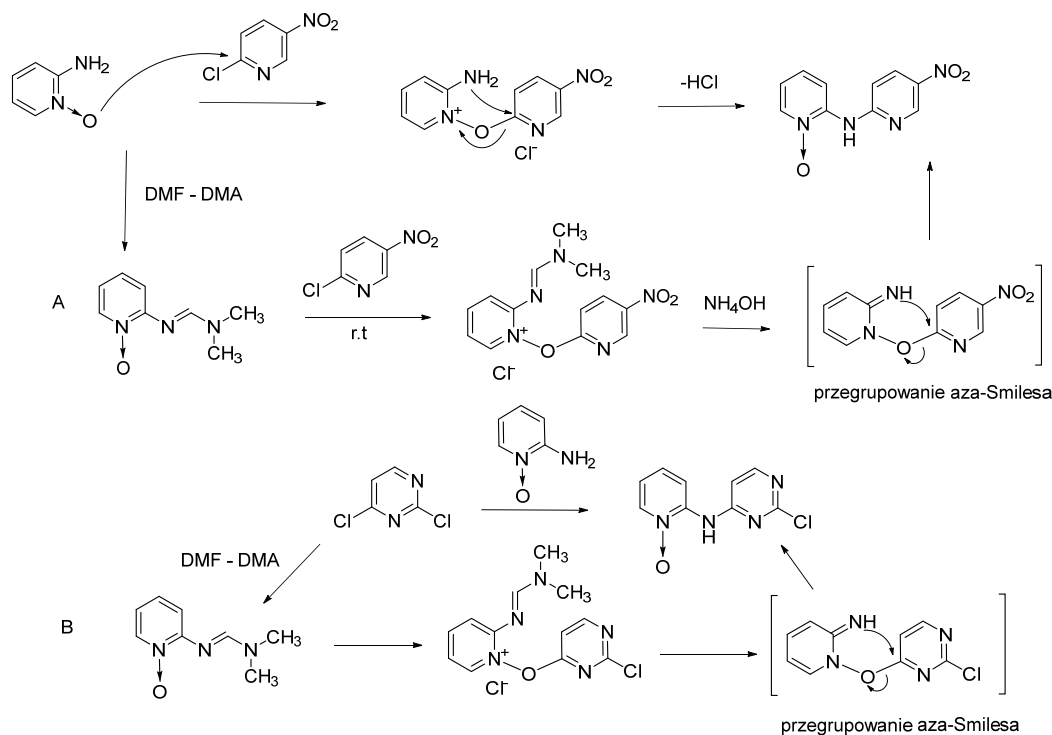
Katalizowane palladem krzyżowe tworzenie wiązania C-N było również kluczowym procesem w syntezie ligandów **3a-d** [H5]. Nukleofilowe substraty do tych reakcji 3-(4,5-dihydro-1,3-oksazol-2-ilo)pirydyno-2-aminy **11a-d** otrzymano z aminoalkoholi **7a-d** i 2-aminopirydyno-3-karbonitrylu (**10**). Reakcje te prowadzone w obecności katalitycznej ilości (20 %mol) chlorku cynku dawały aminy **11a-d** z wydajnością 31–99% (Schemat 7). Kondensacja aminoalkoholi z aminobenzonitrylem opisana wyżej była prowadzona z trzykrotnym nadmiarem ZnCl<sub>2</sub> i trwała 24 godziny. Zastosowanie trzech ekwiwalentów ZnCl<sub>2</sub> w reakcji **10** z **7a-d** pozwoliło na skrócenie czasu reakcji, ale wyizolowanie produktów z mieszaniny poreakcyjnej okazało się trudne. Aminowanie 3-bromo-triazyny **5a** aminami **11a-d** (Schemat 7) przeprowadzone zostało stosując system katalityczny używany w reakcjach syntezy ligandów **1**. Wg tej procedury otrzymano ligandy **3a-d** z wydajnością 32–37%.



Schemat 7. Synteza ligandów 3a – d.

Zupełnie inna metodologia była przewidywana w celu syntezy ligandów **3e – f** z funkcją N-tlenkową w pirydynie. Zakładałam, że ligandy te otrzymam w wyniku aminowania 3-halo-

1,2,4-triazyn *N*-tlenkiem 2-aminopirydyny wykorzystując przegrupowanie aza-Smileasa, które zostało odkryte przez nas w reakcji aminowania chloronitropirydyny *N*-tlenkiem 2-aminopirydyny lub jego formamidynową pochodną [H6, H7] (Schemat 8).

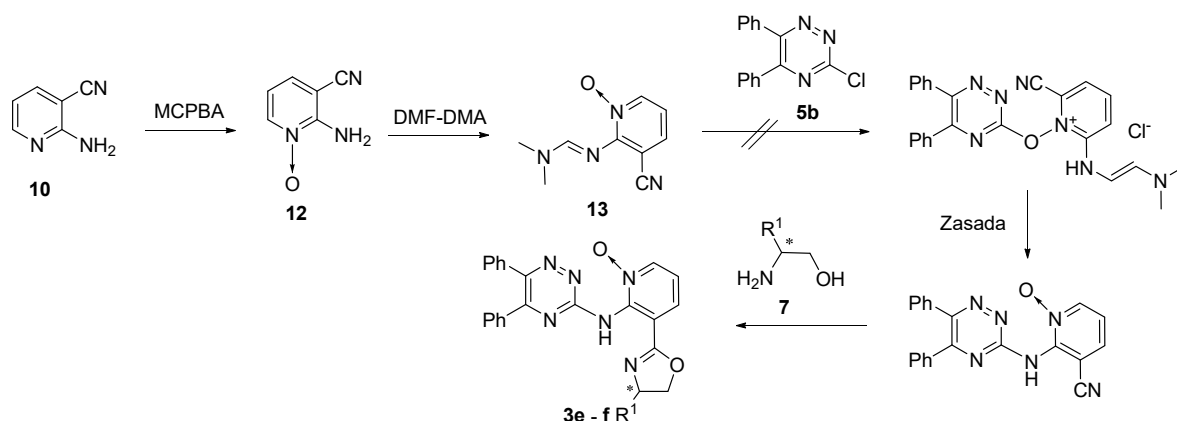


**Schemat 8.** Reakcje 1-tlenku aminopirydyny z halogenkami heteroaromatycznymi.

W trakcie badań stwierdziłam, że aminowanie elektrofilowych chloronitropirydyn 1-tlenkiem 2-aminopirydyny jest efektywną i prostą drogą syntezy nitropochodnych 1-tlenku 2,2'-dipirydyloamin. W taki sam sposób w reakcjach z chloronitropirydynami zachowuje się *N*-tlenek, w którym grupa aminowa jest zabezpieczona w postaci grupy formamidynowej (Schemat 8A). W obu przypadkach tworzą się przejściowe sole 1-pirydyloksypirimidiniowe, które łatwo ulegają katalizowanemu zasadą przegrupowaniu aza-Smileasa do *N*-tlenków 2,2'-dipirydyloaminy z dobrą wydajnością [H6, H7]. Ponadto, mniej elektrofilowe halogenki heteroaromatyczne bez grupy elektronoakceptorowej takie jak 2,4-dichloropirydyna też reagują z pochodnymi *N*-tlenku 2-aminopirydyny (Schemat 8B) [H6].

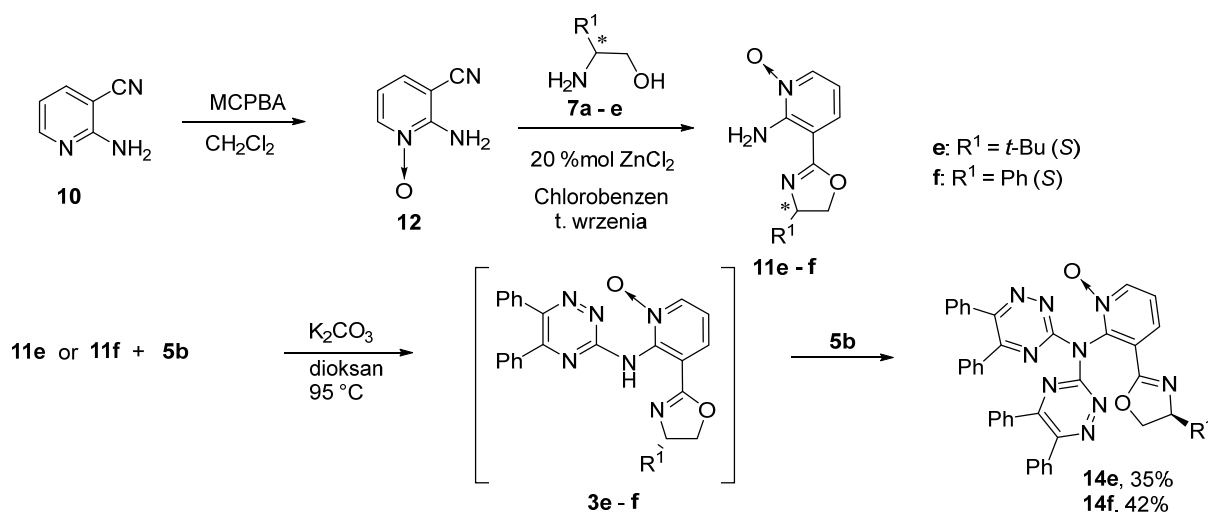
Synteza ligandów **3e – f** zakładająca opisaną wyżej strategię powinna przebiegać w kilku etapach przedstawionych na Schemacie 9. Rozpoczyna ją przygotowanie odpowiednich *N*-tlenków **12**. Następnie były one poddawane reakcji z DMF-DMA w celu zabezpieczenia grupy aminowej, co prowadziło do formamidynowej pochodnej **13**, którą izolowałam z

wydajnością 90%. *N*-tlenek **13** powinien dalej reagować z 3-chloro-1,2,4-triazyną dając przejściową sól pirydyniową. Jednak reakcja ta nie prowadziła do oczekiwanej soli; oba substraty były izolowane w niezmienionej postaci. Z tego powodu przyjęta strategia syntezy ligandów **3e – f** stała się nieskuteczna [H5].



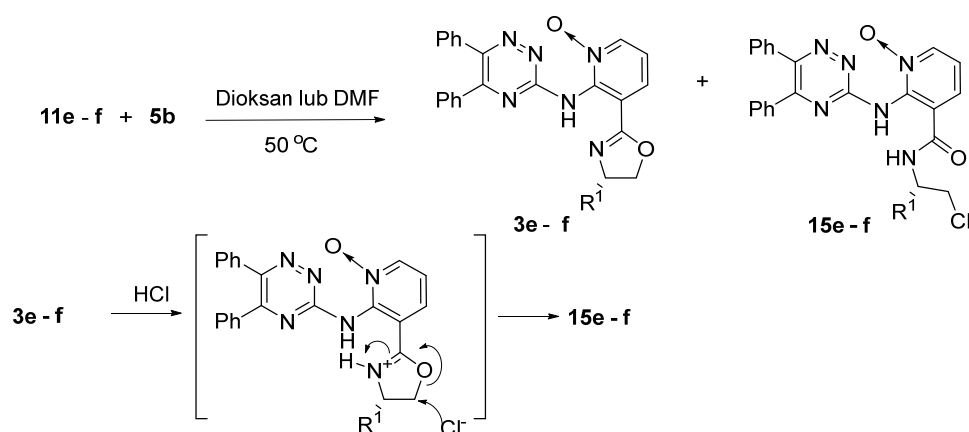
**Schemat 9.** Proponowana droga syntezy ligandów **3e – f**.

Pozornie najprostszy sposób syntezy ligandów **3e – f** oparty na reakcji  $S_NAr$  1-tlenku 2-amino-3-(4,5-dihydrookszazol-2-ilo)pirydyny (**12**) z 3-chloro-5,6-difenylo-1,2,4-triazyną w rzeczywistości okazał się nieskuteczny [H5]. Z jednej strony obecność funkcji *N*-tlenkowej aktywuje aminę **12**, dzięki czemu reaguje ona z chlorotriazyną **5b** bez konieczności stosowania katalizatora metalicznego. Z drugiej strony drugorzędowa grupa NH produktu **3** tej reakcji też jest aktywowana przez grupę *N*-tlenkową. W konsekwencji związek **3** ulega dalszej reakcji z kolejną cząsteczką 3-chlorotriazyny **5b**, dając trzeciorzędową aminę **14** z dwoma pierścieniami 1,2,4-triazyny w cząsteczce jako jedyny produkt (Schemat 10).



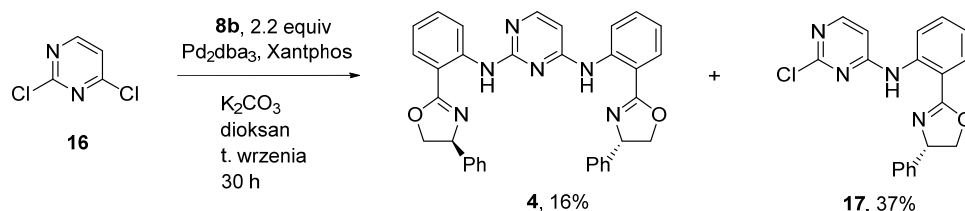
**Schemat 10.** Reakcje of *N*-tlenków **11e** i **11f** z 3-chloro-5,6-difenylo-1,2,4-triazyną (**5b**).

Wyeliminowanie  $K_2CO_3$  z mieszaniny reakcyjnej mające na celu zahamowanie reakcji pomiędzy **3** i **5b** zainicjowało inny niepożądany proces. Wydzielający się chlorowódor protonował atom azotu pierścienia oksazoliny, przez co pierścień ten stawał się podatny na nukleofilowy atak jonu chlorkowego, czemu towarzyszyło jego otwarcie. W efekcie głównymi produktami reakcji były związki **15** powstające z wydajnością 48–54%, a oczekiwane ligandy **3** były izolowane z wydajnością wynoszącą zaledwie 10–22% (Schemat 11). Dodatek słabych zasad organicznych do mieszaniny reakcyjnej nie poprawił wydajności oczekiwanych ligandów **3** [H5].



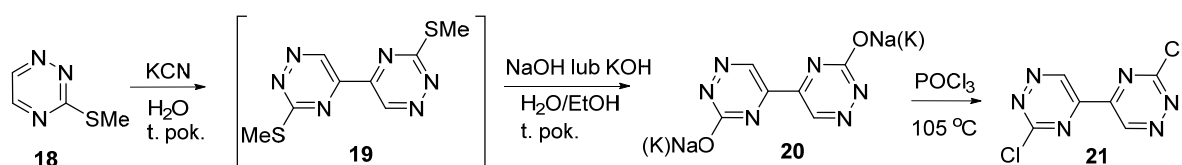
**Schemat 11.** Reakcje *N*-tlenków **11e** i **11f** z 3-chloro-5,6-difenylo-1,2,4-triazyną (**5b**) prowadzone bez obecności zasady.

Synteza dwóch zaprojektowanych ligandów bis(oksazolinowych) opierała się na wykorzystaniu 2,4-dichloropirymidyny i 3,3'-dichloro-5,5'-bis-1,2,4-triazyny jako elektrofili w reakcji Buchwalda-Hartwiga. Tworzeniu liganda **4** z rdzeniem pirymidynowym towarzyszyło powstawanie w znacznej przewadze produktu monopodstawienia w pozycji C-4 pierścienia pirymidyny (Schemat 12). Wydłużanie czasu reakcji pomiędzy **16** i **8b** nie prowadziło do zwiększenia wydajności liganda **4**.



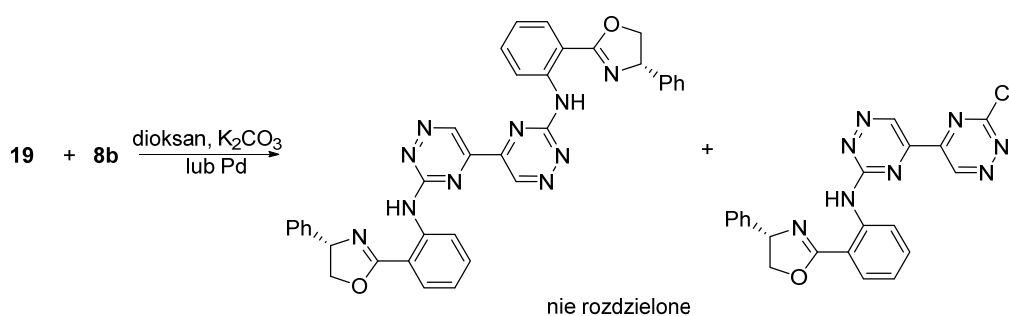
**Schemat 12.** Synteza liganda bis(oksazolinowego) **4**.

Do syntezy liganda z układem 5,5'-bi-1,2,4-triazyny niezbędne było otrzymanie odpowiedniego substratu – dihalogenopochodnej bitriazyny. W tym celu została opracowana prosta i wygodna metoda syntezy 3,3'-dichloro-5,5'-bi-1,2,4-triazyny (**19**) [H8]. Synteza polega na przekształceniu 3-(metylsulfanylo)-1,2,4-triazyny (**18**) do soli disodowej 3,3'-dihydroksy-5,5'-bi-1,2,4-triazyny (**20**), na drodze dwuetapowej syntezy typu *one-pot*, w której najpierw ma miejsce dimeryzacja 3-(metylsulfanylo)-1,2,4-triazyny (**18**) do 3,3'-bis(metylsulfanylo)-5,5'-bi-1,2,4-triazyny (**19**) pod wpływem cyjanku potasu. Bitriazyna **19** nie jest izolowana z mieszaniny reakcyjnej tylko poddawana hydrolizie w wyniku nukleofilowego podstawienia grup metylosulfanylowych wodorotlenkiem sodu lub potasu. Chlorowanie soli **20** za pomocą chlorku fosforylu dało 3,3'-dichloro-5,5'-bi-1,2,4-triazynę (**21**) z wydajnością 70% (Schemat 13).



**Schemat 13.** Synteza 3,3'-dichloro-5,5'-bi-1,2,4-triazyny (**21**).

3,3'-Dichloro-5,5'-bi-1,2,4-triazyna jest bardzo aktywna w reakcjach S<sub>N</sub>Ar. Łatwo ulega podstawieniu atomów chloru aminami alifatycznymi lub aniliną bez dodatku zasad [H8]. Zostały zbadane dwie metody substytucji atomów chloru pochodnymi (oksazol-2-ilo)aniliny: klasyczna reakcja S<sub>N</sub>Ar i aminowanie Buchwalda-Hartwiga (Schemat 14).



**Schemat 14.** Próba syntezy liganda bis(oksazolinowego) z pierścieniem 1,2,4-triazyny.

W obu przypadkach tworzyła się mieszanina dwóch produktów: oczekiwanego liganda i produktu monopodstawionego. Były one izolowane w postaci osadu odsączonego z mieszaniny reakcyjnej. Ich rozdział i oczyszczenie okazało się niemożliwe z powodu ich słabej rozpuszczalności w rozpuszczalnikach powszechnie stosowanych w chromatografii. Struktury

powstałych związków określiłam na podstawie widm NMR mieszaniny obu produktów. Ze względu na to, że otrzymana bis(oksazolina) jest związkiem trudno rozpuszczalnym eliminuje jej zastosowanie w charakterze liganda w asymetrycznej katalizie. W związku z tym dalsze prace nad dogodną metodą syntezy tego związku zostały zaniechane. Opisana próba syntezy nie była publikowana.

### Zastosowanie ligandów w asymetrycznej reakcji nitroaldolowej.

Przewidywany model kompleksowania jonów metali przez badane ligandy zakładał, że będą one koordynować jony miedzi poprzez atom azotu pierścienia oksazoliny i grupy aminowej. Geometria cząsteczek ligandów określona na przykładzie ligandów **1a** i **1f** jest utrwalona poprzez występowanie wiązania wodorowego pomiędzy grupą aminową i atomem azotu oksazoliny [**H1**, **H9**], co wskazuje, że wspomniany wyżej sposób chelatowania jest możliwy. Kompleksy miedzi z N,N-donorującymi ligandami są znane jako bardzo dobre katalizatory enancjoselektywnej reakcji nitroaldolowej, która została wybrana jako reakcja modelowa do badania aktywności przedmiotowych ligandów.

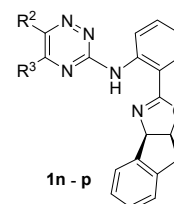
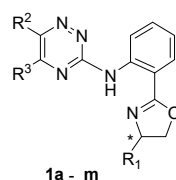
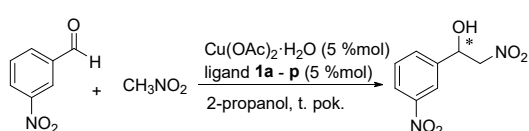
Warunki reakcji nitroaldolowej zostały opracowane na podstawie badań literaturowych oraz eksperymentalnych. Jako źródło miedzi został wybrany jednowodny octan, który znany jest jako dobry prekatalizator w asymetrycznej reakcji nitroaldolowej. Nie było zakładane użycie zasady, ponieważ jednym z celów było zbadanie czy atomy azotu pierścieni heterocyklicznych mogą pełnić rolę zasady. Po przeprowadzeniu testów eksperymentalnych 2-propanol został wybrany spośród innych rozpuszczalników jako najbardziej optymalne medium w badanej reakcji. Reakcje nitroaldolowe były prowadzone w obecności katalizatora tworzącego się poprzez zmieszanie liganda i prekatalizatora w stosunku 1:1 w ilości 5 %mol każdy w stosunku do aldehydu. Reakcje prowadzono w temperaturze pokojowej w atmosferze argonu.

Aktywność ligandów typu **1** z pierścieniem 1,2,4-triazyny w cząsteczce została wstępnie oszacowana w reakcji addycji nitrometanu do *m*-nitrobenzaldehydu. Otrzymane wyniki są przedstawione w tabeli 1. Odpowiednie  $\beta$ -nitroalkohole tworzyły się w tej reakcji z wydajnością do 95% i enancjoselektywnością sięgającą 51% [**H2**, **H3**, **H4**]. Rozpatrując zależność pomiędzy enancjoselektywnością i strukturą liganda widać, że enancjoselektywność jest kontrolowana przez podstawnik w pierścieniu oksazoliny. Ligandy, w których pierścień oksazoliny jest podstawiony grupą fenyłową wykazywały najwyższe właściwości



enancjokontrolujące (Tabela 1, pozycja 2, 6, 9). Obecność dużej grupy *t*-butylowej lub benzylowej w pierścieniu oksazoliny powodowała tworzenie się  $\beta$ -nitroalkoholi o niższym nadmiarze enancjomerycznym (Tabela 1, pozycje 1, 4, 5, 8, 11). Sposób podstawienia pierścienia 1,2,4-triazyny miał z kolei większy wpływ na wydajność reakcji. Najwyższe wydajności zostały uzyskane w przypadku ligandów, w których pierścień 1,2,4-triazyny jest niepodstawiony w pozycji C-6, a w położeniu C-5 posiada grupę fenylovą (Tabela 1, pozycje 5 – 7). Wymiana fenylu w pozycji C-5 triazyny na grupę *t*-butylową spowodowała znaczne obniżenie wydajności reakcji katalizowanych takimi ligandami (Tabela 1, pozycje 8 – 11). Niekorzystny wpływ na wydajność reakcji miała też obecność dwóch podstawników fenylowych w pierścieniu 1,2,4-triazyny w pozycjach C-5 i C-6 (Tabela 1, pozycje 1 – 4).

**Tabela 1.** Aktywność ligandów **1a–p** w asymetrycznej reakcji addycji nitrometanu do *m*-nitrobenzaldehydu.



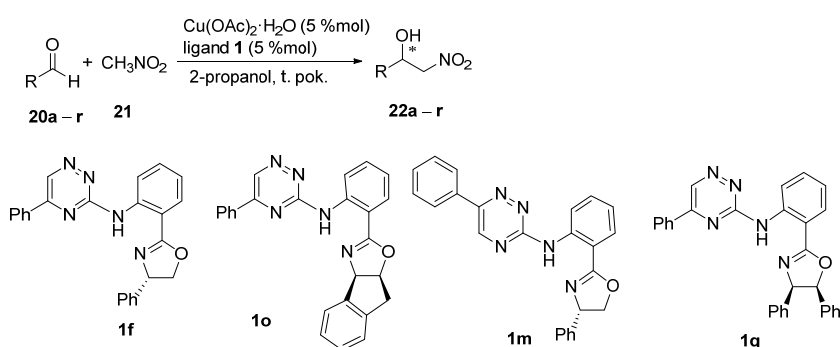
Ligand	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	W %	ee %	Ligand	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	W %	ee %		
1	<b>1a</b>	<i>t</i> -Bu	Ph	Ph	68	27( <i>S</i> )	9	<b>1i</b>	Ph	H	<i>t</i> -Bu	73	51( <i>S</i> )
2	<b>1b</b>	Ph	Ph	Ph	76	40( <i>S</i> )	10	<b>1j</b>	<i>i</i> -Pr	H	<i>t</i> -Bu	71	33( <i>S</i> )
3	<b>1c</b>	<i>i</i> -Pr	Ph	Ph	85	34( <i>S</i> )	11	<b>1k</b>	Bn	H	<i>t</i> -Bu	70	26( <i>R</i> )
4	<b>1d</b>	Bn	Ph	Ph	87	25( <i>R</i> )	12	<b>1l</b>	<i>i</i> -Pr	Ph	H	77	14( <i>S</i> )
5	<b>1e</b>	<i>t</i> -Bu	H	Ph	82	31( <i>S</i> )	13	<b>1m</b>	Ph	Ph	H	88	18( <i>S</i> )
6	<b>1f</b>	Ph	H	Ph	95	46( <i>S</i> )	14 <sup>a</sup>	<b>1n</b>	-	Ph	H	68	17( <i>R</i> )
7	<b>1g</b>	<i>i</i> -Pr	H	Ph	95	35( <i>S</i> )	15	<b>1o</b>	-	H	Ph	71	44( <i>R</i> )
8	<b>1h</b>	<i>t</i> -Bu	H	<i>t</i> -Bu	57	24( <i>S</i> )	16 <sup>a,b</sup>	<b>1p</b>	-	Ph	Ph	69	23( <i>R</i> )

<sup>a</sup> Reakcja prowadzona w mieszaninie *i*-PrOH/THF 1:1; <sup>b</sup> Niepublikowane wyniki.

Do dalszych badań został zakwalifikowany ligand **1f**, którego aktywność została zbadana w reakcjach szeregu aldehydów aromatycznych i alifatycznych. Produkty w tych reakcjach tworzyły się z wydajnością do 95% i różną enancjoselektywnością osiagającą najwyższy poziom 82% (Tabela 2). Wydajność reakcji zależała od charakteru elektronowego podstawnika w pierścieniu benzenowym aldehydu, a enancjoselektywność od jego położenia w tym pierścieniu. Spośród *orto*-, *meta*- i *para*-izomerów różnych pochodnych benzaldehydu w sposób najbardziej enancjoselektywny reagowały izomery *orto*. Ligand **1f** został zmodyfikowany poprzez wprowadzenie do struktury szkieletu indenu skondensowanego z

pierścieniem oksazolinylowym wymuszającego sztywność konformacyjną układu. Otrzymany w ten sposób ligand **1o** miał lepsze zdolności enancjoróżnicujące niż ligand **1f** (Tabela 2) [H3]. Tylko w przypadku trzech izomerycznych nitrobenzaldehydów enancjoselektywności otrzymane zarówno w obecności **1f** jak i **1o** były porównywalne. W reakcjach innych aldehydów powstawały produkty o znacznie większym nadmiarze enancjomerycznym wahającym się w zakresie 60 – 92%.

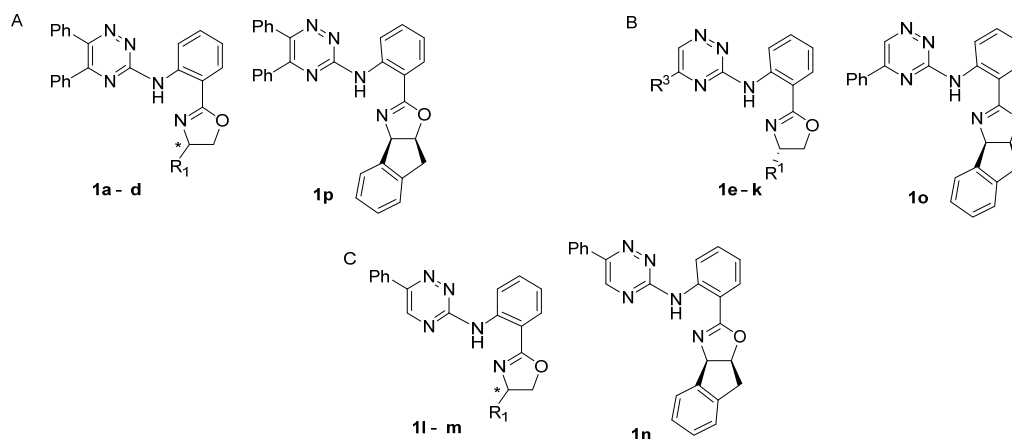
**Tabela 2.** Zakres stosowalności aldehydów w katalitycznej enancjoselektywnej reakcji nitroaldolowej w obecności ligandów **1f**, **1o**, **1m** i **1q**.



R	Aldehyd	Produkt	<b>1f</b>		<b>1o</b>		<b>1m</b>		<b>1q</b>	
			W %	ee %	W %	ee %	W %	ee %	W %	ee %
3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>22a</b>	95	46(S)	71	44(R)	88	18(S)	85	49(R)
Ph	<b>20b</b>	<b>22b</b>	60	52(S)	54	77(R)	35	30(S)	26	53(R)
2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20c</b>	<b>22c</b>	90	69(S)	73	62(R)	85	43(S)	-	-
4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20d</b>	<b>22d</b>	82	46(S)	86	44(R)	93	23(S)	-	-
2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20e</b>	<b>22e</b>	87	75(S)	75	77(R)	63	55(S)	-	-
3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20f</b>	<b>22f</b>	65	58(S)	41	74(R)	41	29(S)	-	-
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20g</b>	<b>22g</b>	0	-	47	78(R)	48	78(R)	61	59(R)
2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20h</b>	<b>22h</b>	76	82(S)	81	77(R)	70	68(S)	69	78(R)
2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20i</b>	<b>22i</b>	47	52(S)	66	92(R)	45	39(S)	65	53(R)
3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20j</b>	<b>22j</b>	59	48(S)	25	76(R)	29	38(S)	30	50(R)
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20k</b>	<b>22k</b>	47	43(S)	57	77(R)	ślady	-	40	49(R)
2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20l</b>	<b>22l</b>	20	67(S)	91	76(R)	16	56(S)	81	68(R)
3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20m</b>	<b>22m</b>	56	48(S)	40	82(R)	33	22(S)	52	54(R)
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20n</b>	<b>22n</b>	ślady	-	20	79(R)	19	30(S)	17	43(R)
3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>20o</b>	<b>22o</b>	16	35(S)	12	70(R)	-	-	-	-
1-naphthyl	<b>20p</b>	<b>22p</b>	41	50(S)	72	75(R)	34	41(S)	55	40(R)
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	<b>20q</b>	<b>22q</b>	13	55(S)	42	60(R)	17	50(S)	-	-
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>20r</b>	<b>22r</b>	20	56(S)	27	65(R)	-	-	-	-

Ligand **1o** posiada dodatkowe centrum stereogeniczne w pierścieniu oksazoliny, które mogło mieć wpływ na stereoselektywność katalizowanych przez ten ligand procesów. Zagadnienie to zostało zbadane poprzez zastosowanie jako liganda pochodnej **1q** będącej analogiem liganda **1f**, który charakteryzuje się obecnością drugiej grupy fenyłowej i centrum stereogenicznego w pierścieniu oksazoliny (Tabela 2). Otrzymane enancjoselektywności były zbliżone do tych generowanych przez ligand **1f**, co dowodzi, że dodatkowe centrum stereogeniczne w pierścieniu oksazoliny nie ma wpływu na stereoselektywność reakcji [H3].

Ligandy 1,2,4-triazynowo-oksazolinowe można podzielić na trzy grupy pod względem sposobu podstawienia pierścienia 1,2,4-triazyny (Rysunek 3). Aktywność ligandów każdej grupy jest inna. Ligandy, w których pierścień 1,2,4-triazyny posiada podstawnik fenyłowy tylko w pozycji C-5 (Rysunek 3B), takie jak **1o** i **1f** okazały się być najbardziej obiecujące w asymetrycznej reakcji nitroaldolowej. Z kolei obecność podstawnika fenyłowego w położeniu C-6 triazyny powoduje obniżenie aktywności ligandów. Obserwacja ta dotyczy obu grup ligandów **1a – 1d** (pierścień triazyny jest podstawiony w pozycjach C-6 i C-5, Rysunek 3A, Tabela 1, pozycje 1 – 4 i 16) [H2] i **1l – n** (triazyna jest podstawiona tylko w pozycji C-6, Rysunek 3C, Tabela 1, pozycje 12 – 14) [H4].

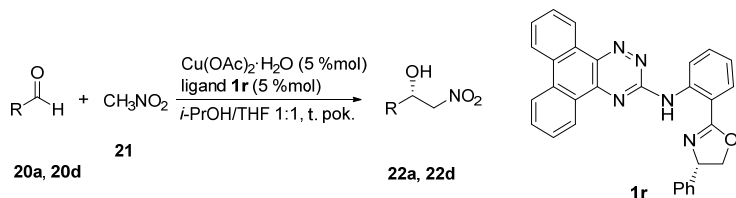


**Rysunek 3.** (A) Ligandy **1a – d** z pierścieniem 1,2,4-triazyny podstawionym grupą fenyłową w pozycjach C-5 i C-6. (B) Ligandy **1e – k** i **1o** z pierścieniem 1,2,4-triazyny podstawionym tylko w pozycji C-5. (C) Ligandy **1l – n** w których pierścień 1,2,4-triazyny jest podstawiony w pozycji C-6 i niepodstawiony w pozycji C-5.

Sposób podstawienia w pierścieniu 1,2,4-triazyny wpływa znacząco zarówno na wydajność katalizowanych reakcji jak i na enancjoselektywność. Efekt ten jest wyraźnie widoczny w przypadku ligandów **1l – n** (Tabela 1, pozycje 12 – 14 i Tabela 2, ligand **1m**). Dwa

czynniki mogą być odpowiedzialne za gorsze właściwości tych ligandów: brak podstawnika w pozycji C-5 i/lub obecność podstawnika w położeniu C-6 triazyny. W celu pełnego zbadania wpływu podstawienia w pierścieniu triazyny na aktywność ligandów rozważane było zastosowanie liganda z niepodstawionym pierścieniem triazyny. Synteza takiego liganda okazała się niemożliwa, co opisałam w rozdziale Synteza ligandów. Badając dalej wpływ podstawników w pierścieniu 1,2,4-triazyny otrzymałam ligand **1r** z pierścieniem triazyny skondensowanym z układem fenantrenu i zastosowałam go w reakcji nitroaldolowej. Układ fenantrenu powoduje zahamowanie swobodnej rotacji podstawników i zapewnia ich koplanarne położenie z pierścieniem 1,2,4-triazyny. Utworzony w ten sposób system skondensowanych wiązań  $\pi$  mógłby mieć wpływ na geometrię kompleksu aktywnego i enancjoselektywny wynik reakcji. Stosowalność liganda **1r** okazała się ograniczona ze względu na jego nierozpuszczalność w 2-propanolu i ograniczoną rozpuszczalność w mieszaninie 2-propanolu i THF, w której przeprowadzono kilka reakcji [**H4**] (Tabela 3). Otrzymano wyniki podobne do tych uzyskanych w obecności liganda **1f** (Tabela 2). Wyższą enancjoselektywność obserwowano tylko w reakcji 2- i 3-metylobenzaldehydu (Tabela 3, pozycje 6 i 7).

**Tabela 3.** Aktywność liganda **1r** w asymetrycznej reakcji nitroaldolowej.



	R	Aldehyd	Produkt	W %	ee %
1	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>22a</b>	92	41 ( <i>S</i> )
2	Ph	<b>20b</b>	<b>22b</b>	55	60 ( <i>S</i> )
3	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20d</b>	<b>22d</b>	87	42 ( <i>S</i> )
4	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>22a</b>	35	65 ( <i>S</i> )
5	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20h</b>	<b>22h</b>	68	77 ( <i>S</i> )
6	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20i</b>	<b>22i</b>	51	63 ( <i>S</i> )
7	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20j</b>	<b>22j</b>	25	61 ( <i>S</i> )

THF lub mieszanina 2-propanol/THF zapewnia lepszą rozpuszczalność niektórych ligandów, ale w wielu przypadkach wywiera negatywny wpływ na enancjoselektywność. Ligandy **1f** i **1o** są dobrze rozpuszczalne w 2-propanolu. Addycja nitrometanu do *m*-nitrobenzaldehydu w obecności liganda **1f** prowadzona w 2-propanolu dała  $\beta$ -nitroalkohol z nadmiarem enancjomerycznym 46%, podczas gdy w tetrahydrofuranie enancjoselektywność wynosiła tylko 20% (Tabela 4, pozycje 1 i 2). Podobnie ta sama reakcja katalizowana przez

ligand **1o** w 2-propanolu biegła z enancjoselektywnością 44%, która sukcesywnie malała wraz z dodatkiem tetrahydrofuranu do 2-propanolu, by w samym tetrahydrofuranie osiągnąć wartość 12% (Tabela 4, pozycje 3 – 6). W takiej sytuacji porównywanie aktywności ligandów **1f** i **1o** z **1r** może prowadzić do błędnych konkluzji. Problem rozpuszczalności pojawił się również w przypadku liganda **1p**, a zwłaszcza **1n**. Ligand **1n** jest zupełnie bezużyteczny w asymetrycznej katalizie ze względu na bardzo słabą rozpuszczalność (Tabela 4, pozycje 12 – 14).

**Tabela 4.** Wpływ rozpuszczalnika na asymetryczną reakcję nitroaldolową.

$$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{H} + \text{CH}_3\text{NO}_2 \xrightarrow[\text{rozpuszczalnik, t. pok.}]{\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O (5 \% mol), \text{ligand (5 \% mol)}}} \text{R}-\text{C}(\text{OH})^*-\text{CH}_2-\text{NO}_2$$

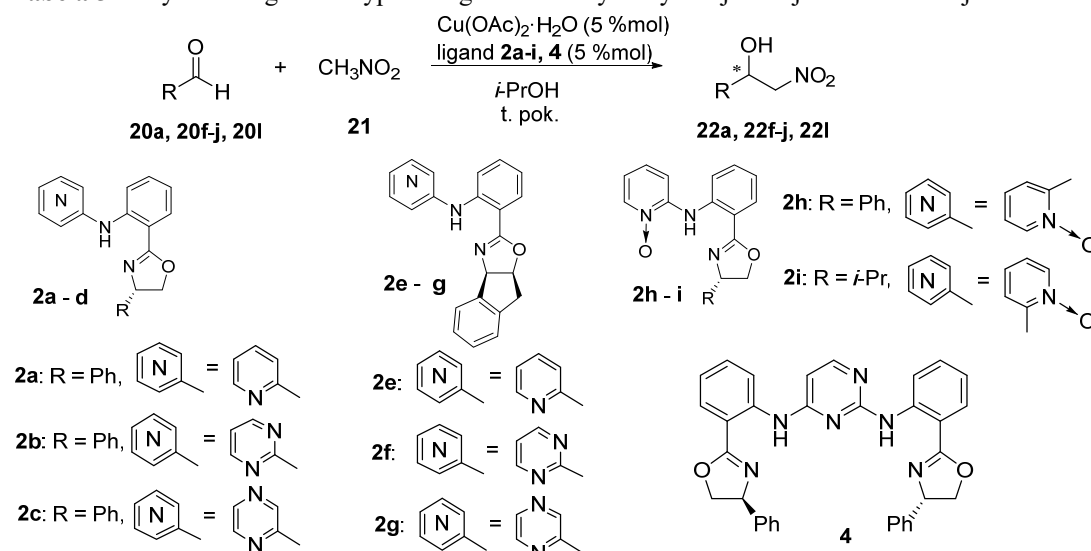
	R	Aldehyd	Produkt	Rozpuszczalnik	Ligand	W %	ee %
		<b>20a, 20d</b>	<b>22a, 22d</b>				
1	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>22a</b>	<i>i</i> -PrOH	<b>1f</b>	95	46 ( <i>S</i> )
2	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>22a</b>	THF	<b>1f</b>	82	20 ( <i>S</i> )
3	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>22a</b>	<i>i</i> -PrOH	<b>1o</b>	71	44 ( <i>R</i> )
4	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>22a</b>	<i>i</i> -PrOH /THF (1:1)	<b>1o</b>	92	38 ( <i>R</i> )
5	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>22a</b>	<i>i</i> -PrOH /THF (1:2)	<b>1o</b>	76	15 ( <i>R</i> )
6	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>22a</b>	THF	<b>1o</b>	82	12 ( <i>R</i> )
7	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>22a</b>	<i>i</i> -PrOH	<b>1r</b>	38	32( <i>S</i> )
8	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>22a</b>	THF	<b>1r</b>	85	13 ( <i>S</i> )
9	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>22a</b>	<i>i</i> -PrOH/THF (2:1)	<b>1r</b>	73	37 ( <i>S</i> )
10	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>22a</b>	<i>i</i> -PrOH/THF (1:2)	<b>1r</b>	87	36 ( <i>S</i> )
11	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>22a</b>	<i>i</i> -PrOH/THF (1:1)	<b>1r</b>	92	41 ( <i>S</i> )
12	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>22a</b>	<i>i</i> -PrOH	<b>1n</b>	51	4 ( <i>R</i> )
13	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>22a</b>	THF	<b>1n</b>	68	rac
14	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>22a</b>	<i>i</i> -PrOH/THF (1:1)	<b>1n</b>	68	17( <i>R</i> )
15	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20d</b>	<b>22d</b>	<i>i</i> -PrOH	<b>1p<sup>a</sup></b>	32	62 ( <i>R</i> )
16	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20d</b>	<b>22d</b>	THF	<b>1p<sup>a</sup></b>	85	57 ( <i>R</i> )
17	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20d</b>	<b>22d</b>	<i>i</i> -PrOH/THF (1:1)	<b>1p<sup>a</sup></b>	69	23 ( <i>R</i> )

<sup>a</sup> Niepublikowane rezultaty.

Enancjoselektywność omawianych reakcji jest wynikiem stereokontrolującej roli kompleksów tworzonych przez ligandy i jon miedzi. Wolne ligandy, które mogą być obecne w mieszaninie reakcyjnej nie działają jak organokatalizatory. W reakcjach prowadzonych w obecności katalitycznych ilości liganda **1f** bez dodatku jonów miedzi tworzyły się racemiczne β-nitroalkohole [**H9**].

Ligandy typu **2** posiadające pierścień pirydyny, pirymidyny i pirazyny zamiast 1,2,4-triazyny są znacznie mniej aktywne w enancjoselektywnej reakcji nitroaldolowej w prównaniu z ligandami **1** [H4]. Zastosowanie ligandów **2a – c** w tej reakcji pozwoliło otrzymać  $\beta$ -nitroalkohole o nadmiarze enancjomerycznym nie wyższym niż 34% z wydajnością 10 – 80% (Tabela 5).

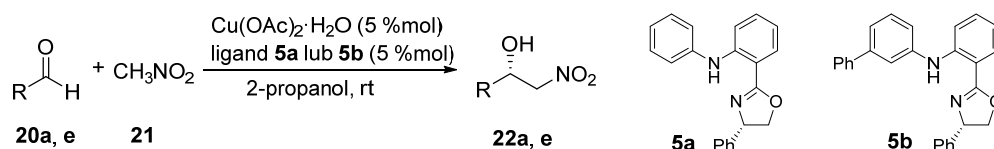
**Tabela 5.** Aktywność ligandów typu **2** i liganda **4** w asymetrycznej reakcji nitroaldolowej.



	R	Aldehyd	Ligand	Produkt	W %	ee %
1	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>2a</b>	<b>22a</b>	37	4 ( <i>S</i> )
2	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>2b</b>	<b>22a</b>	63	11 ( <i>S</i> )
3	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>2c</b>	<b>22a</b>	57	8 ( <i>S</i> )
4	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>2e</b>	<b>22a</b>	80	23 ( <i>S</i> )
5	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>2f</b>	<b>22a</b>	71	29 ( <i>S</i> )
6	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>2g</b>	<b>22a</b>	58	11 ( <i>S</i> )
8	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>4</b>	<b>22a</b>	87	12 ( <i>S</i> )
9	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20g</b>	<b>2a</b>	<b>22g</b>	15	23 ( <i>S</i> )
10	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20f</b>	<b>2b</b>	<b>22f</b>	35	34 ( <i>S</i> )
11	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20j</b>	<b>2b</b>	<b>22j</b>	9	17 ( <i>S</i> )
12	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20l</b>	<b>2b</b>	<b>22l</b>	39	34 ( <i>S</i> )
13	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20h</b>	<b>2e</b>	<b>22h</b>	44	64 ( <i>R</i> )
14	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20i</b>	<b>2e</b>	<b>22i</b>	22	63 ( <i>R</i> )
15	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20h</b>	<b>2f</b>	<b>22h</b>	22	67 ( <i>R</i> )
16	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>2h</b>	<b>22a</b>	81	14 ( <i>S</i> )
17	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>2i</b>	<b>22a</b>	88	11 ( <i>S</i> )

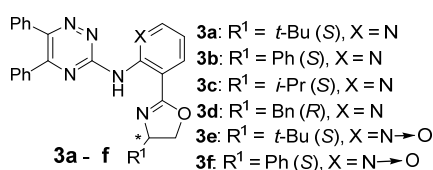
Pośród ligandów **2**, ligandy **2e** i **2f** wykazywały najwyższą enancjoselektywność w reakcjach pochodnych benzaldehydu podstawionych w pozycji *orto*. W reakcjach tych odpowiednie  $\beta$ -nitroalkohole powstawały z enancjoselektywnością 63 – 67%, ale z bardzo niską wydajnością wynoszącą 22 – 44% (Tabela 5, pozycje 4, 5, 13–15). Bis(oksazolina) **4** o symetrii  $C_1$  nie wykazywała dobrych właściwości enancjokontrolujących w reakcji addycji do *m*-nitrobenzaldehydu i w związku z tym nie była badana w reakcjach z innymi aldehydami. Ligandy **2h–i** z funkcją *N*-tlenkową w pirydynie nie spełniły roli dobrych katalizatorów asymetrycznej reakcji nitroaldolowej. Funkcja *N*-tlenkowa nie bierze udziału w tworzeniu z miedzią aktywnego kompleksu, ale raczej konkuruje z atomem azotu oksazoliny w kompleksowaniu jonów miedzi. Wyniki reakcji katalizowanych ligandami typu **2** wskazują, że obecność pierścienia 1,2,4-triazyny w strukturze liganda ma kluczowe znaczenie w generowaniu enancjoselektywności i wydajności reakcji. Twierdzenie to potwierdzają dodatkowo rezultaty otrzymane w reakcjach prowadzonych w obecności pochodnych **5a** i **5b** (Tabela 6), w których 1,2,4-triazyna została zastąpiona pierścieniem fenylowym. Reakcje biegły z bardzo niską enancjoselektywnością sięgającą maksymalnie 33% i wydajnością nie przekraczającą 44% [**H2**].

**Tabela 6.** Reakcja Henry’ego prowadzona w obecności pochodnych **5a** i **5b** jako ligandów.



	Ligand	R	Aldehyd	Produkt	W %	ee %
1	<b>5a</b>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>22a</b>	21	27 ( <i>S</i> )
2	<b>5b</b>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20a</b>	<b>22a</b>	44	33 ( <i>S</i> )
3	<b>5b</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20e</b>	<b>22e</b>	ślady	-

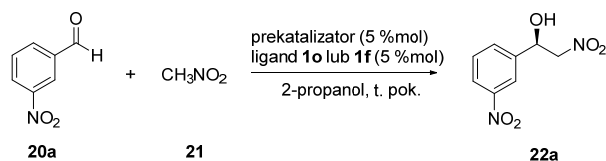
Kolejną badaną grupą ligandów były ligandy typu **3** różniące się od omawianych wcześniej ligandów triazynowych obecnością fragmentu 2-aminopirydynowego lub *N*-tlenku 2-aminopirydyny, które zastąpiły łącznik *N*-fenyloaminowy.



W reakcjach nitroaldolowych katalizowanych kompleksami **3**-Cu powstawały racemiczne produkty, ale z dosyć dobrą wydajnością sięgającą 83% [**H5**]. Wprowadzenie do struktury liganda dodatkowego heteroatomu zmieniło model kompleksowania. Atom azotu pierścienia okazoliny w ligandach **3** nie uczestniczy w kompleksowaniu jonu miedzi. Atom azotu pierścienia pirydyny lub funkcja *N*-tlenkowa koordynują do jonu miedzi prawdopodobnie razem z atomem azotu 1,2,4-triazyny tworząc kompleks bardziej trwały niż ten odpowiedzialny za indukowanie stereoselektywności.

Wszystkie badane reakcje były prowadzone bez dodatku zewnętrznej zasady. Zakładano, że rolę zasady mogą pełnić atomy azotu sześciocłonowych pierścieni heteroaromatycznych. Okazało się jednak, że produkty nitroaldolowe tworzyły się tylko wtedy, gdy kationowi miedzi towarzyszył stosunkowo mocno zasadowy anion karboksylanowy – octanowy, 3-metylosalicylowy lub tiofeno-2-karboksylowy (Tabela 7). Sole takie jak Cu(OTf)<sub>2</sub>, CuCl lub CuCl<sub>2</sub> były zupełnie nieefektywne [**H2**, **H3**].

**Tabela 7.** Wpływ przeciwjonu na asymetryczną reakcję nitroaldolową.



	Prekatalizator	Ligand	W %	ee %
1	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	<b>1f</b>	95	46 ( <i>S</i> )
2	CuTC	<b>1f</b>	91	39 ( <i>S</i> )
3	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	<b>1o</b>	71	44 ( <i>R</i> )
4	CuTC	<b>1o</b>	61	44 ( <i>R</i> )
5	CuSal	<b>1o</b>	36	61 ( <i>R</i> )

Wyniki te jednoznacznie dowodzą, że atomy azotu sześciocłonowych pierścieni heteroaromatycznych nie pełnią roli zasady w reakcji nitroaldolowej. Rozważając zasadowość atomów azotu czterech pierścieni aromatycznych obecnych w ligandach **1** i **2**, należy zauważyć, że najmniej zasadowe są atomy azotu w pierścieniu 1,2,4-triazyny.<sup>31</sup> Skoro ligandy typu **1** z najmniej zasadowym pierścieniem 1,2,4-triazyny wykazują najwyższe zdolności enancjokontrolujące, to atomy azotu pierścienia heterocyklicznego nie mogą odpowiadać za deprotonowanie nitrometanu. Dodatek zewnętrznej zasady ma negatywny wpływ na

<sup>31</sup> Katritzky, A. R. Handbook of heterocyclic chemistry, Pergamon Press: New York, 1985.



enancjoselektywność [**H9**]. Wpływ ten jest mniejszy w przypadku słabszych zasad i wzrasta z ich mocą. Stosując DABCO ( $pK_a = 8.8$ ) i DMAP ( $pK_a = 9.2$ ) uzyskano produkt addycji nitrometanu do *m*-nitrobenzaldehydu o nadmiarze enancjomerycznym odpowiednio 16% i 14%. DIPEA ( $pK_a = 11.4$ ) i DBU ( $pK_a = 12.5$ ) kierowały reakcję w stronę produktu racemicznego. Mocniejsze niż jon octanowy zasady mogą deprotonować nitrometan zanim nastąpi jego koordynacja do jonu miedzi, co aktywuje nioselektywny kierunek reakcji lub konkurują z ligandem w procesie kompleksowania jonów miedzi.

**Tabela 8.** Katalityczna reakcja nitroaldolowa w obecności zewnętrznej zasady.

	Zasada	$pK_a$	W %	ee %
1	NMM	7.4	66	41
2	DABCO	8.8	80	16
3	DMAP	9.2	79	14
4	TEA	10.8	82	8.5
5	DIPEA	11.4	56	6
6	DBU	12.5	74	racemat

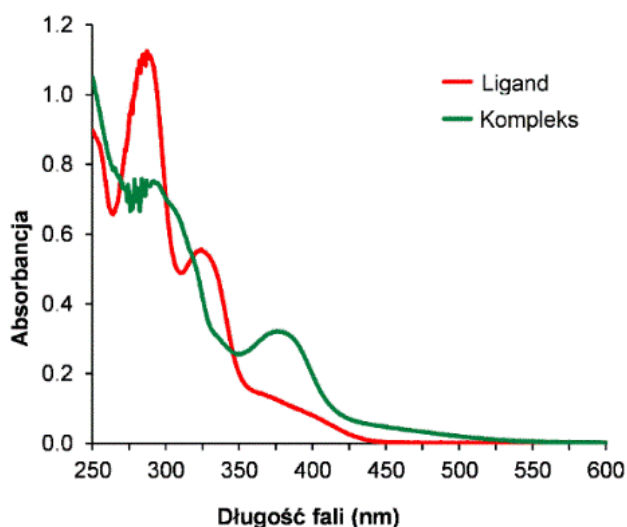
Struktura kompleksów miedzi z chiralnymi ligandami 1,2,4-triazynowo-oksazolinowymi.

Wszystkie wysiłki zmierzające do otrzymania kryształu kompleksu odpowiedniego do badań krystalograficznych zakończyły się niepowodzeniem. Aby ustalić stechiometrię kompleksu i jego geometrię podjęłam badania metodami UV-VIS, NMR, spektroskopii mas z jonizacją metodą elektrorozpylania (ESI HR MS) kompleksu tworzącego się *in situ*, jak również obliczenia teoretyczne metodą mechaniki molekularnej. Analiza krystalograficzna kilku ligandów wykazała możliwość chelatowania jonów metalu poprzez atom azotu oksazoliny i drugorzędowej grupy aminowej [**H1**, **H9**].

W widmach  $^1\text{H}$  NMR próbek otrzymanych po zmieszaniu liganda i  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  widoczny jest zestaw dwóch rodzajów sygnałów: sygnałów wolnego liganda i sygnałów kompleksu przesuniętych w kierunku niższych pól [**H9**]. I tak, w widmie  $^1\text{H}$  NMR **1f**-Cu diagnostyczne sygnały protonów pierścienia oksazoliny wolnego liganda występują przy 4.26,

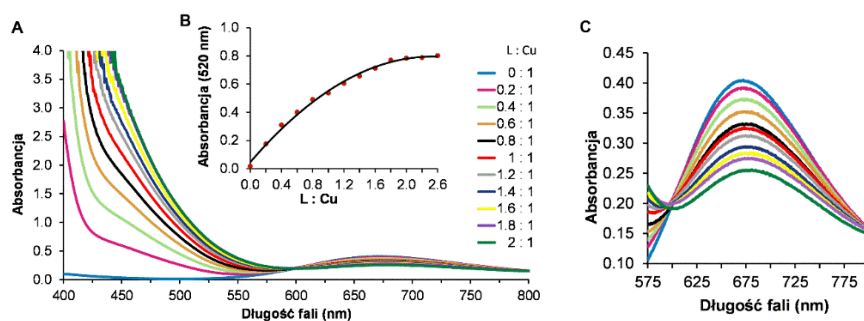
4.83 i 5.66 ppm. Sygnały protonów pierścienia oksazoliny kompleksu **1f**-Cu znajdują się przy 5.95, 6.52, 6.70 ppm. Przesunięcie w kierunku niższych pól jest wynikiem odsłaniania spowodowanego transferem pary elektronowej azotu do jonu miedzi. Obserwowane zjawisko jest typowe dla kompleksów z innymi ligandami typu **1**, ale widma są z reguły trudne do analizy ze względu na paramagnetyczne poszerzenie sygnałów. Tak znaczące przesunięcie nie jest obserwowane w widmie kompleksu **3a**-Cu. W tym przypadku sygnały protonów oksazoliny wolnego liganda i kompleksu nakładają się, co świadczy o tym, że atom azotu oksazoliny nie uczestniczy w kompleksowaniu jonu miedzi. Ligandy typu **3** chelatuja jon miedzi prawdopodobnie poprzez atomy azotu pirydyny i 1,2,4-triazyny tworząc nieaktywny stereochemicznie kompleks z centrum Lewisa oddalonym od centrum stereogenicznego.

Widmo UV-VIS liganda **1f** wykazuje obecność pasma absorpcji przy długościach fali 288 i 325 nm odpowiadające przejściom  $\pi^*$  i  $n-\pi^*$  (Rysunek 4) [**H9**]. W obecności miedzi pasmo przy 325 nm przesuwane się do 377 nm w utworzonym kompleksie. Temu pasmu towarzyszy słabo wykształcone pasmo położone powyżej 420 nm (Rysunek 4).



**Rysunek 4.** Widmo UV-VIS liganda **1f** ( $4 \times 10^{-5}$  M) w THF i kompleksu **1f**-Cu utworzonego *in situ* przez zmieszanie **1f** i  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  w THF.

Badania UV-VIS pozwoliły na ustalenie składu i stechiometrii kompleksów tworzących się pomiędzy ligandami typu **1** i jonami miedzi. Stosując metodę stałych stosunków molowych stwierdziłam, że ligand **1f** i jon miedzi tworzą kompleks o stechiometrii 2:1 (L:Cu) (Rysunek 5A, 5B).



**Rysunek 5.** (A) Badanie stechiometrii kompleksu **1f**-Cu przy długości fali 520 nm stosując stężenie miedzi  $2 \times 10^{-3}$  M i zmieniające się stężenie (0.0 M do  $5.2 \times 10^{-3}$  M) liganda **1f**. (B) Zależność absorpcji mierzonej przy 520 nm od stosunku molowego L:Cu. (C) Spadek absorpcji pasma d-d jonu Cu(II) ze wzrostem stężenia liganda **1f**.

Ponadto badania te wykazały, że absorpcja przy 669 nm odpowiadająca przejściom d-d jonu Cu(II) zmniejsza się wraz ze zwiększającym się stężeniem liganda przy czym nie towarzyszy temu przesunięcie pasma (Rysunek 5C). Wskazuje to jednoznacznie na wystąpienie zjawiska redukcji jonów Cu(II) do Cu(I) w wyniku przeniesienia ładunku od liganda do metalu (LMCT) w powstającym kompleksie. W widmie kompleksu (Rysunek 4) niskoenergetyczne ( $>420$  nm) szerokie pasmo można przypisać przeniesieniu ładunku od metalu do liganda (MTLCT) charakterystycznemu dla kompleksów Cu(I).<sup>32</sup> Ligand **1f** tworzy kompleks z jonami Cu(I) o stechiometrii 2:1 czego dowodzą powyższe badania.

Fakt tworzenia przez ligandy typu **1** kompleksów miedzi(I) o stechiometrii 2:1 (L:Cu) został dodatkowo potwierdzony stosując spektroskopię mas z jonizacją metodą elektrorozpylania (ESI HR MS) [H9]. W widmach kompleksów ligandów typu **1** obecne są jony o składzie  $[2L+Cu(I)]^+$ . Obserwowano także jony  $[2(L-H)+Cu(II)+H]^+$  odpowiadające kompleksom miedzi(II), ale ich intensywność była znacznie niższa i różniła się w zależności od liganda. W odróżnieniu, widmo kompleksu **2e**-Cu wskazuje na występowanie w przewodzie kompleksu Cu(II) o czym świadczy jon  $[2(2e-H)+Cu(II)+H]^+$ . W odróżnieniu od ligandów typu **1** ligandy typu **2** posiadające w strukturze pierścień pirydyny, pirymidyny i pirazyny zamiast 1,2,4-triazyny preferują tworzenie kompleksów z jonami Cu(II). Obserwowane kompleksy na pewno nie są trwałe, równowaga pomiędzy kompleksem i ligandem jest przesunięta w kierunku liganda. Intensywność jonów odpowiadających kompleksom jest mała w porównaniu z intensywnością jonów ligandów  $(L+H)^+$ , które są najbardziej intensywne w całym widmie.

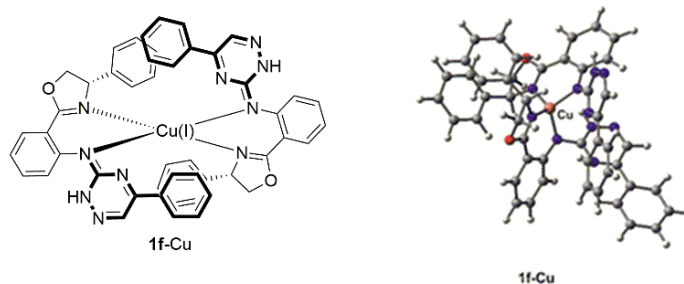
<sup>32</sup> Mara, M. W.; Fransted, K. A.; Chen, L. X. *Coord. Chem. Rev.*, **2015**, 282–283, 2–18.

Kompleksy **1**-Cu(I) o stechiometrii 2:1 (L:Cu) mogą być właściwym katalizatorem w asymetrycznej reakcji nitroaldolowej. Reakcje nitroaldolowe, które prowadzone były w obecności liganda **1f** i Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O użytych w stosunku molowym 2:1 dały β-nitroalkohole o nadmiarze enancjomerycznym porównywalnym do tego uzyskanego przy zastosowaniu liganda i Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O w stosunku 1:1. Prawdopodobnie w obu przypadkach tworzy się taki sam katalityczny kompleks w ilości pozwalającej katalizować proces z podobną efektywnością. Katalityczna aktywność kompleksów miedzi(I) w reakcji nitroaldolowej jest udowodniona i opisana w wielu publikacjach.<sup>14</sup> Również w reakcjach prowadzonych w obecności ligandów **1f** i **1o** aktywne okazały się sole miedzi(I) takie jak tiofeno-2-karboksylan (CuTC) i 3-metylosalicylan (CuSal) (Tabela 7) [**H1**, **H2**]. Zastosowanie CuSal i liganda **1o** w reakcji addycji do *m*-nitrobenzaldehydu pozwoliło otrzymać nitroaddukt z nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym 61%, wyższym niż w reakcji katalizowanej przez Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, w której obserwowano enancjoselektywność na poziomie 44%. CuTC wykazywał aktywność porównywalną z octanem miedzi(II).

Na podstawie badań <sup>1</sup>H NMR, UV-VIS i MS została zaproponowana struktura kompleksów tworzących się pomiędzy ligandami typu **1** i jonem Cu(I). Kiedy ligand i Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O zostaną zmieszane, dwie cząsteczki liganda koordynują do jonu Cu(II) poprzez atomy azotu grupy aminowej i pierścienia oksazoliny. Początkowo utworzony sterycznie zatłoczony płaski kompleks kwadratowy ulega redukcji jonu Cu(II) do Cu(I) i następuje zmiana geometrii na tetraedryczną, typową dla kompleksów Cu(I).<sup>32, 33</sup> Procesowi towarzyszy przeniesienie protonu od drugorzędowej grupy aminowej do atomu azotu 1,2,4-triazyny. Przesunięcie jest bardziej korzystne w przypadku ligandów z pierścieniem 1,2,4-triazyny, w którym najbardziej prawdopodobnymi akceptorami protonu są dwa atomy azotu N-2 i N-4. Ze względu na brak kryształu kompleksu odpowiedniego do pomiarów rentgenowskich, wykorzystane zostały obliczeniowe metody teoretyczne w celu potwierdzenia zakładanej struktury. Obliczenia potwierdziły możliwość tworzenia kompleksu 2(**1f**)-Cu, w którym fragment CuN<sub>4</sub> przyjmuje lekko zdeformowaną geometrię tetraedryczną (Rysunek 6) [**H9**].

---

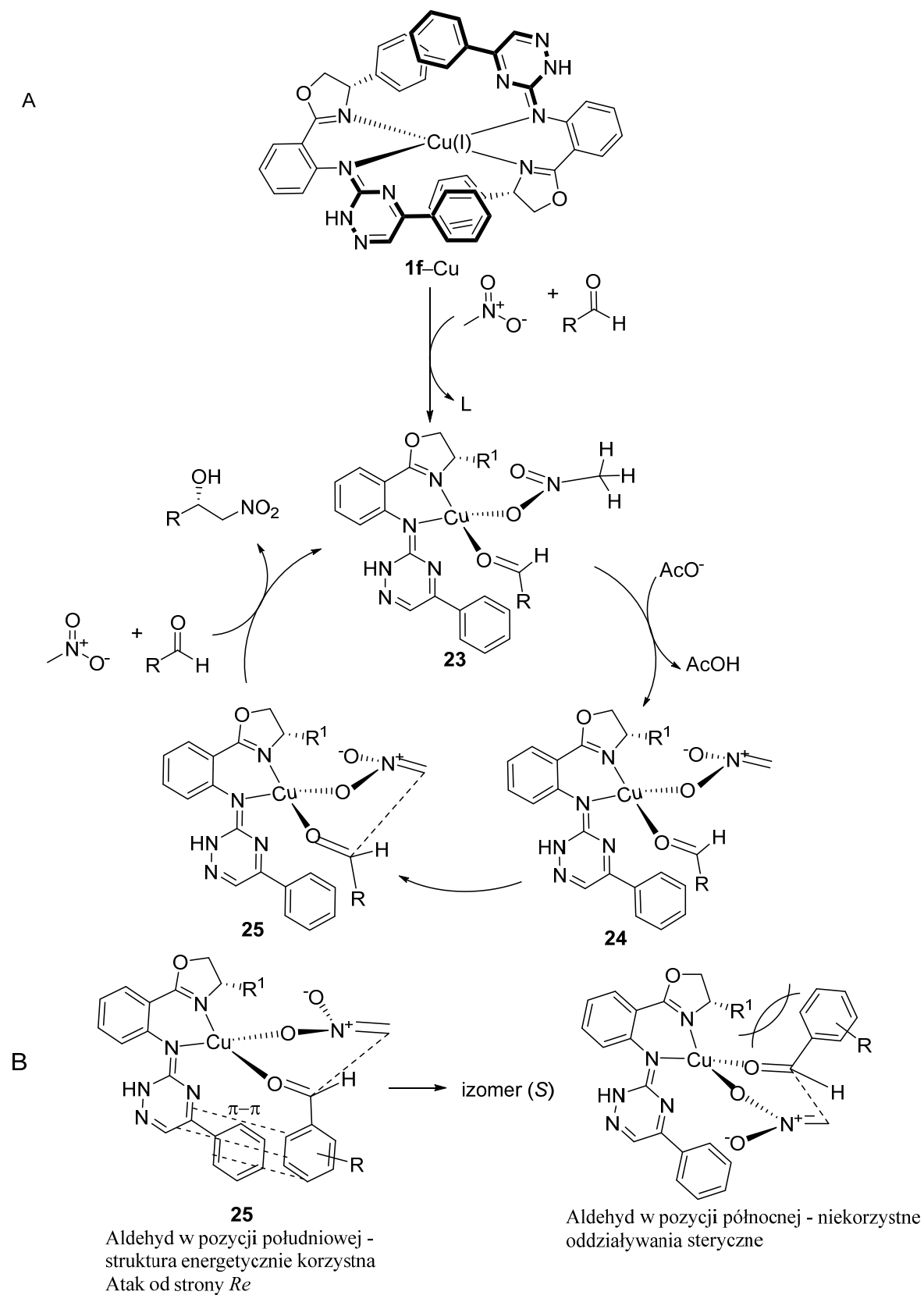
<sup>33</sup> Munakata, M.; Wu, L. P.; Kuroda-Sowa, T. Toward the construction of functional solid-state supramolecular metal complexes containing copper(I) and silver(I). In *Advances in Inorganic Chemistry*, Sykes, A. G. Ed., Academic Press: San Diego, 1999; Vol. 46, pp 174–303.



**Rysunek 6.** Struktura kompleksu **1f-Cu** otrzymana na drodze teoretycznych obliczeń metodami mechaniki molekularnej.

Badania MS wskazują na istnienie dwóch typów kompleksów, w których miedź jest na +1 lub +2 stopniu utlenienia. Ligandy typu **1** bardziej wymagające sterycznie ze względu na obecność podstawników w pierścieniu 1,2,4-triazyny mają tendencję do tworzenia tetraedrycznych czterokoordynacyjnych kompleksów z jonem Cu(I). Pomimo tego, że obliczenia teoretyczne wskazują na możliwość formowania przez ligand **2e** tetraedrycznego kompleksu **2e-Cu(I)**, to z danych eksperymentalnych uzyskanych na drodze spektrometrii mas wynika, że ligand ten tworzy kompleks z jonami Cu(II) [**H9**]. Mniej przestrzennie zatłoczone ligandy typu **2**, z niepodstawionym sześcioczłonowym pierścieniem heterocyklicznym prawdopodobnie preferują tworzenie z jonami Cu(II) płaskich kompleksów kwadratowych. Nie udało się sprawdzić czy ligandy z niepodstawionym pierścieniem 1,2,4-triazyny tworzyłyby kompleksy z jonem Cu(I) czy Cu(II), ze względu na problemy z syntezą takich ligandów. Tworzenie przez ligandy typu **2** płaskich kompleksów z jonami Cu(II) może być powodem ich niższych zdolności enancjoróżnicujących w porównaniu do ligandów **1** stabilizujących tetraedryczne kompleksy miedzi(I). Różnicę w aktywności ligandów typu **1** i **2** można również tłumaczyć rozpatrując kwasowość jonu miedzi w tworzonych przez nie kompleksach **1-Cu** i **2-Cu**. Bardziej elektronoakceptorowy pierścień 1,2,4-triazyny sprawia, że jon miedzi w kompleksie **1-Cu** jest bardziej kwaśny, co zapewnia lepszą aktywację koordynującego aldehydu. Ligandy typu **2** o słabszym charakterze elektronoakceptorowym zapewniają mniejszą aktywację.

Zaproponowany na podstawie badań  $^1\text{H}$  NMR, UV-VIS, MS i obliczeń teoretycznych model kompleksu **1-Cu** był podstawą do rozważań dotyczących cyklu katalitycznego stanu przejściowego reakcji nitroaldolowej. Proponowany stan przejściowy i cykl katalityczny są przedstawione na Schemacie 15 [**H9**].



**Schemat 15.** Proponowany cykl katalityczny (A) i stan przejściowy (B).

Kompleksy miedzi(I) łatwo ulegają wymianie ligandów.<sup>34</sup> W kompleksie **1f**-Cu dochodzi do wymiany jednej cząsteczki liganda na aldehyd i nitrometan dając kompleks **23**. Dalej, nitrometan jest deprotonowany przez jon octanowy, co prowadzi poprzez indywiduum **24** do stanu przejściowego **25**. W końcu następuje uwolnienie produktu nitroaldolowego i regeneracja kompleksu **23** poprzez koordynowanie następnej cząsteczki aldehydu i nitrometanu. Wiązanie aldehydu w pozycji południowej jest energetycznie bardziej korzystne, ponieważ zapobiega to wystąpieniu oddziaływań sterycznych pomiędzy grupą fenyłową aldehydu i podstawnikiem w pierścieniu oksazolinu. W reakcjach katalizowanych ligandami o konfiguracji *S* centrum stereogenicznego powstają w nadmiarze enancjomery *S* β-nitroalkoholi. Aby zapewnić taką streoindukcję nitrometan musi atakować aldehyd od strony *Re* (Schemat 1B). Możliwe oddziaływania π-π pomiędzy aldehydem i pierścieniem 1,2,4-triazyny oraz podstawnikiem fenyłowym przy węglu C-5 tego pierścienia utrzymują aldehyd w pozycji umożliwiającej podejście nitrometanu od strony *Re*. Występowanie oddziaływań π-π, w których bierze udział podstawnik fenyłowy w pozycji C-5 triazyny wyjaśnia większą aktywność ligandów z pierścieniem 1,2,4-triazyny podstawionych w pozycji C-5 grupą fenyłową w porównaniu do ligandów **1l–n** bez podstawnika w tym położeniu (Tabele 1 i 2) i do ligandów **1h–k** posiadających podstawnik *t*-butylowy w pozycji C-5 (Tabela 1).

Za najważniejsze osiągnięcia mojej pracy uważam:

- Opracowanie syntezy ponad 30 chiralnych ligandów oksazolinowych posiadających w swojej strukturze różne sześciocłonowe pierścienie azaheteroaromatyczne.
- Ocena zdolności enancjokontrolujących tych ligandów w katalizowanej jonami miedzi asymetrycznej reakcji nitroaldolowej i wykazanie, że ligandy typu **1** z pierścieniem 1,2,4-triazyny w cząsteczce mają lepsze właściwości enancjoróżnicujące niż ligandy typu **2** z pierścieniem pirydyny, pirymidyny i pirazyny.
- Wyjaśnienie pozytywnego wpływu pierścienia 1,2,4-triazyny na aktywność ligandów w porównaniu z innymi badanymi pierścieniami heterocyklicznymi.

---

<sup>34</sup> (a) Riesgo, E.; Yi-Zhen Hu, Y.-Z.; Bouvier, F.; Thummel, R. P. *Inorg. Chem.*, **2001**, *40*, 2541–2546. (b) Hebbe-Viton, V.; Desvergnés, V.; Jodry, J. J.; Dietrich-Buchecker, Ch.; Sauvage, J.-P.; Lacour, J. *Dalton Trans.*, **2006**, 2058–2065.

- Określenie stechiometrii 2:1 (L:Cu) i tetraedrycznej geometrii kompleksów utworzonych z jonami Cu(I) przez ligandy typu 1.
- Zaproponowanie cyklu katalitycznego, struktury stanu przejściowego i mechanizmu stereoidukcji w asymetrycznej reakcji nitroaldolowej katalizowanej kompleksami 1-Cu(I).
- Wkład do ogólnie pojętej syntezy organicznej, głównie chemii 1,2,4-triazyn polegający na: (i) zastosowaniu po raz pierwszy pochodnych 3-halo-1,2,4-triazyn w reakcji Buchwalda-Hartwiga, (ii) zbadanie przegrupowania aza-Smilea – nowej wersji przegrupowania Smilea, (iii) opracowanie prostej i wydajnej metody syntezy 3,3'-dichloro-5,5'-bi-1,2,4-triazyny - pochodnej, która znalazła już zastosowanie w syntezie.<sup>35, 36</sup>

## 5. Opis innych osiągnięć naukowo-badawczych (nie wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego).

### 5.1 Przed uzyskaniem stopnia doktora.

Po uzyskaniu dyplomu magistra chemii w 1995 roku zostałam zatrudniona na etacie asystenta na Wydziale Chemiczno-Matematycznym Wyższej Szkoły Rolniczo-Pedagogicznej w Siedlcach (Obecnie Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny) w zespole profesora Andrzeja Rykowskiego, gdzie prowadziłam badania będące podstawą rozprawy doktorskiej. Ich tematyka dotyczyła transformacji pierścienia 1,2,4-triazyny do innych układów heterocyklicznych pod wpływem karboanionów i była inspirowana wcześniejszymi badaniami profesora van der Plasa z Holandii nad reakcją ANRORC (*Addition of Nucleophile, Ring Opening, Ring Closure*) inicjowaną nukleofilami azotowymi.

---

<sup>35</sup> Ławecka, J.; Olender, E.; Karczmarzyk, Z.; Wysocki, W.; Branowska, D.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Kalicki, P. *Heterocyclic Comm.*, **2014**, *20*, 5 – 9.

<sup>36</sup> Branowska, D.; Olender, E.; Wysocki, W.; Karczmarzyk, Z.; Bancerz, I.; Ledwon, P.; Lapkowski, M.; Mirosław, B.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Kalicki, P. *Electrochim. Acta* **2016**, *214*, 19 – 30.



W toku tych prac stwierdziłam, że pochodne 1,2,4-triazyny podstawione w pozycji C-6 grupą fenyłową, w pozycji C-3 dobrą grupą opuszczającą, ale niepodstawione w pozycji C-5 mogą ulegać przekształceniu pierścienia triazyny do pirydazyny lub pirazolu w zależności od rodzaju karboanionu stosowanego w reakcji. Zbadałam, że w reakcjach 3-chloro-6-fenyl-1,2,4-triazyny z karboanionami stabilizowanymi grupą cyjanową, których prekursorami były pochodne acetonitrylu następuje transformacja pierścienia 1,2,4-triazyny do pirydazyny.<sup>37, 38</sup> Procesowi nie towarzyszyło powstawanie produktów podstawienia atomu chloru karboanionem, co świadczyło o wysokiej regiospecyficzności reakcji. Reakcja ma charakter ogólny – zbadałam szeroki zakres karboanionów udowadniając, że jest ona użyteczna w syntezie funkcjonalizowanych w położeniu C-4 pochodnych 3-amino-6-fenylpirydazyny. Inaczej w omawianej reakcji zachowywały się pochodne 1,2,4-triazyny posiadające w pozycji C-3 słabsze grupy odchodzące metylosulfanyłową, fenylosulfanyłową lub fenylosulfonyłową. Reakcje tych pochodnych z fenylacetonytrylem zatrzymywały się na etapie  $\sigma^H$ -adduktów tworzących się w wyniku ataku karboanionu na atom węgla C-5 pierścienia 1,2,4-triazyny izolowanych w postaci 2,5-dihydro-1,2,4-triazyn.<sup>39</sup> Reakcja transformacji 1,2,4-triazyny do pirydazyny będzie według mechanizmu typu ANRORC. Mechanizm transformacji pierścienia 1,2,4-triazyny do pirydazyny zbadałam stosując metodę znaczonych atomów. Badanie zawartości izotopów <sup>15</sup>N w substratach i produktach były wykonane w laboratorium profesora H. C. van der Plasa w Holandii. Dodatkowo mechanizm został potwierdzony poprzez wyizolowanie i spektroskopowe scharakteryzowanie produktów pośrednich tworzących się w reakcji: sprotonowanych  $\sigma^H$ -adduktów po ataku karboanionu na atom węgla C-5 pierścienia 1,2,4-triazyny i łańcuchowego produktu otwarcia pierścienia triazyny.

Karboaniony z grupą odchodzącą przy centrum nukleofilowym reagowały z 3-halo-6-fenyl-1,2,4-triazynami dając pochodne pirazolu jako produkty transformacji pierścienia 1,2,4-triazyny.<sup>40</sup> W reakcji tworzyły się również produkty zastępczego podstawienia wodoru (ZPW). Obie konkurencyjne reakcje rozpoczyna atak nukleofila na atom węgla C-5 pierścienia 1,2,4-triazyny. Możliwe okazało się zatrzymanie reakcji na etapie  $\sigma^H$ -adduktu i wyizolowanie go w postaci 2,5-dihydro pochodnej 1,2,4-triazyny jako jedyne produktu reakcji z bardzo dobrą

---

<sup>37</sup> Rykowski, A.; Wolińska, E. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5795.

<sup>38</sup> Rykowski, A.; Wolińska, E.; van der Plas, H. C. *J. Heterocycl. Chem.*, **2000**, 37, 879.

<sup>39</sup> Rykowski, A.; Wolińska, E.; van der Plas, H. C. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2001**, 37, 1418.

<sup>40</sup> Rykowski, A.; Wolińska, E.; Branowska, D.; van der Plas, H. C. *Arkivoc*, **2004**, part iii, 74.

wydajnością. Świadczyło to o dużym stężeniu  $\sigma^H$ -adduktu w mieszaninie reakcyjnej i było podstawą badań dotyczących konkurencji pomiędzy reakcją ANRORC - kontrakcji pierścienia triazyny do pirazolu - a reakcją ZPW. Prace te doprowadziły do opracowania warunków reakcji, w których pochodna pirazolu powstaje jako jedyny produkt. Powodzenie reakcji transformacji pierścienia 1,2,4-triazyny do pirazolu uwarunkowane było obecnością dobrej grupy odchodzącej jaką jest halogen. 3-Fenylosulfonylo-, 3-metylosulfonylo- i 3-fenylosulfonylo-1,2,4-triazyny nie ulegały procesowi kontrakcji pierścienia. Produktami ich reakcji były odpowiednio 2,5-dihydropochodne 1,2,4-triazyny i produkty ZPW.

Jednym z celów mojej pracy było zbadanie zachowania się pochodnych 1,2,4-triazyny niepodstawionych w pozycjach C-3 i C-5 w reakcjach z karboanionami. Zadanie to zrealizowałam poddając 4-tlenek 6-fenylo-1,2,4-triazyny działaniu karboanionów z grupą odchodzącą. Kierunek ataku nukleofila w tym przypadku zależał od temperatury reakcji. W temp.  $-75\text{ }^\circ\text{C}$  atak następował na atom węgla C-5 pierścienia triazyny, a utworzony addukt przekształcał się do produktu ZPW. W temperaturze pokojowej nukleofil przyłączał się do węgla C-3, co inicjowało reakcję ANRORC prowadzącą do pochodnej 1,2,3-triazolu.<sup>41</sup>

Część w/w badań opisanych w pracy doktorskiej wykonałam w Instytucie Chemii Organicznej PAN w zespole profesora Mieczysława Mąkoszy, gdzie przebywałam w ramach dwóch pięciomiesięcznych staży w latach 1998 i 1999. W trakcie tych staży badałam reakcje utleniania  $\sigma^H$ -adduktów tworzących się w wyniku ataku karboanionu stabilizowanego grupą cyjanową na atom węgla C-5 pierścienia 1,2,4-triazyny, a także konkurencję pomiędzy reakcją transformacji pierścienia triazyny do pirazolu a reakcją ZPW.

Na podstawie przeprowadzonych badań przygotowałam pracę doktorską zatytułowaną „Transformacje pierścienia 1,2,4-triazyny do innych układów heterocyklicznych w reakcjach z karboanionami”, na podstawie której w 2003 roku otrzymałam stopień naukowy doktora nauk chemicznych. Wyniki badań będących podstawą doktoratu zostały opublikowane w pięciu artykułach naukowych. Jeden z tych artykułów ukazał się już po uzyskaniu stopnia doktora. Wyniki były też prezentowane na dwóch konferencjach międzynarodowych i jednej krajowej.

5.2. Po uzyskaniu stopnia doktora.

---

<sup>41</sup> Kozhevnikov, D. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Mąkosza, M.; Rykowski, A.; Wolińska, E. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 1412.

W latach 2003 – 2005 przebywałam na dwuletnim stażu podoktorskim w Georgia State University w Atlancie, USA w zespole profesora Lucjana Strekowskiego. Zakres prac badawczych w jakich brałam udział był zróżnicowany, dotyczył syntezy organicznej różnego typu połączeń heterocyklicznych o potencjalnych właściwościach biologicznych, barwników cyjaninowych oraz badań mechanistycznych.

Zajmowałam się syntezą aminowych pochodnych chinoliny, akrydyny, terahydroakrydyny oraz tetrahydrobenzonaftyrydyny, które były badane jako potencjalne selektywne interkalatory trójnicowego DNA.<sup>42</sup> Niektóre z nich wykazywały dużą zdolność selektywnego stabilizowania tripleksu DNA w obecności dupleksu. Zainteresowanie tymi pochodnymi wynikało również z faktu, że mogą one posiadać różne właściwości biologiczne, między innymi indukować remisję reumatoidalnego zapalenia stawów. Pochodne chinoliny otrzymywałam z 2-trifluorometyloaniliny albo odpowiadających jej ketoimin. Reakcje te oparte były na zjawisku anionowej aktywacji grupy trifluorometylowej, która ma miejsce w obecności odpowiedniej nukleofilowej zasady. W analogiczny sposób aktywowana jest pozycja benzyłowa w 2-perfluoroalkiloanilinach, które w reakcjach z halogenkami arylomagnezowymi podstawionymi w pozycji *orto* grupą alkilową dawały pochodne akrydyny.<sup>43, 44</sup> Byłam zaangażowana w intensywne prace mające na celu poznanie mechanizmu tej ostatniej reakcji.<sup>45</sup>

Ponadto prowadziłam badania z zakresu chemii barwników cyjaninowych.<sup>46</sup> Moja główna działalność w tym zakresie skupiała się na syntezie dimerycznych barwników cyjaninowych, w których dwa chromoforowe fragmenty są połączone łańcuchem eterowym lub oligoeterowym.<sup>47</sup> W rozcieńczonych roztworach wodnych barwniki te nie wykazują lub wykazują niską fluorescencję, co jest spowodowane ich występowaniem w tych roztworach

---

<sup>42</sup> (a) Strekowski, L.; Hojjat, M.; Wolińska, E.; Parker, A. N.; Paliakov, E.; Gorecki, T.; Taniou, F. A.; Wilson, W. D. *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **2005**, *15*, 1097. (b) E. Wolińska, E. Paliakov, L. Strekowski, *Heterocyclic Comm.*, **2006**, *12*, 171. (c) E. Wolińska, E. Paliakov, L. Strekowski, *Heterocyclic Comm.*, **2009**, *15*, 63.

<sup>43</sup> Jianguo Zhang, Sączewski, J.; Wolińska, E.; Strekowski, L. *Heterocyclic Commun.* **2013**, *19*, 245.

<sup>44</sup> Strekowski, L.; Jianguo Zhang, Sączewski, J.; Wolińska, E. *Heterocyclic Commun.*, **2015**, *21*, 145.

<sup>45</sup> Strekowski, L.; Jianguo Zhang, Sączewski, J.; Wolińska, J. *Aust. J. Chem.*, **2015**, *68*, 196.

<sup>46</sup> Salon, J.; Wolińska, E.; Raszkievicz, A.; Ptonay, G.; Strekowski, L. *J. Heterocyclic Chem.*, **2005**, *42*, 959.

<sup>47</sup> (a) Wolińska, E.; Strekowski, L. *Heterocyclic Commun.* **2009**, *15*, 407. (b) Wolińska, E.; Henary, M.; Paliakov, E.; Strekowski, L. *J. Heterocyclic Chem.*, **2009**, *46*, 925.

w postaci wewnątrzcząsteczkowych foldamerów typu *calm-shell*, w których oba fragmenty chromoforowe znajdują się w biskim sąsiedztwie dzięki występowaniu oddziaływań wodorowych. W obecności materiału biologicznego lub rozpuszczalników organicznych następuje otwarcie wewnątrzcząsteczkowego kompleksu barwnika, czego konsekwencją jest znaczny wzrost wydajności kwantowej fluorescencji w porównaniu do formy zamkniętej. Ta właściwość dimerycznych barwników cyjaninowych jest podstawą wykorzystania ich jako niekowalencyjnych znaczników kwasów nukleinowych i protein oraz odczynników do ujawniania odcisków palców.

Wyniki badań prowadzonych przeze mnie w czasie stażu zostały opublikowane w dziewięciu artykułach w czasopismach z listy filadelfijskiej. Ponadto były prezentowane na konferencjach w USA, Kanadzie i Rosji. Po opuszczeniu Georgia State University nadal współpracowałam z grupą profesora Strekowskiego współuczestnicząc w przygotowywaniu manuskryptów wyżej wspomnianych artykułów, które sukcesywnie ukazywały się przez szereg lat po moim wyjeździe. W czasie mojego pobytu w grupie profesora Strekowskiego i po powrocie do macierzystej uczelni brałam udział w przygotowaniu dwóch prac monograficznych dotyczących selektywnych interkalatorów stabilizujących trójniciowy DNA w obecności dwuniciowego DNA oraz właściwości biologicznych pochodnych chinolin.<sup>48, 49</sup> Współuczestniczyłam w badaniach literaturowych jak też w pracach nad przygotowaniem manuskryptów tych monografii.

Po powrocie ze stażu w 2005 roku najpierw pracowałam na etacie starszego wykładowcy, a w 2006 zostałam zatrudniona na etacie adiunkta w Instytucie Chemii macierzystej uczelni. W tym czasie uczestniczyłam w badaniach prowadzonych w grupie profesora Andrzeja Rykowskiego, które koncentrowały się na syntezie makrocyclicznych eterów tiokoronowych zawierających układ 2,2'-bipirydyny i ich chiralnych sulfotlenków. Opracowana droga syntezy tych połączeń oparta była na procesie katalizowanego cyjankiem potasu *homo-couplingu* bis-sulfidów 1,2,4-triazyny w warunkach dużych rozcieńczeń. Otrzymane w ten sposób tiomakrocylke zawierające układ 5,5'-bi-1,2,4-triazyny dalej były

---

<sup>48</sup> Strekowski, L.; Wolińska, E.; Mojzych, M. DNA triple-helix stabilizing agents in "Synthetic and biophysical studies of DNA binding compounds", ed by M. Lee and L. Strekowski, Transworld Research Network, Kerala **2007**, p.263.

<sup>49</sup> Strekowski, L.; Wolińska, E. 4-Substituted 2-arylquinolines: Triplex-DNA selective compounds and antagonists of immunostimulatory DNA containing CpG motifs in Serija monografij INTERBIOSCREEN, Izbrannyje metody sinteza i modifikacii heterociklow. Chinoliny: Chimija i biologičeskaja aktywnost, ed. by W. G. Karcew, vol.6, ICSPP Press, Moskwa, **2007**, p.279.

przekształcane do tiomakrocyklicznych 2,2'-bipirydyn w reakcji Dielsa Aldera/retro Dielsa Aldera z odwróconymi wymaganiami elektronowymi. Chiralne makrocykliczne sulfotlenki były otrzymywane poprzez utlenienie oksazyrydyną Davisa i badane pod kątem zastosowania w asymetrycznej katalizie. Wynikiem tych prac są cztery artykuły w czasopismach z listy filadelfijskiej<sup>50</sup> oraz wystąpienia na konferencjach.

Równolegle prowadziłam badania nad syntezą chiralnych ligandów oksazolinowych z pierścieniem 1,2,4-triazyny lub innym pierścieniem azaheteroaromatycznym w cząsteczce i ich zastosowaniem w asymetrycznej katalizie, które stanowią osiągnięcie naukowe będące podstawą habilitacji opisane w punkcie 4.

Mój sumaryczny dorobek naukowy obejmuje 30 artykułów z czego 28 opublikowanych w czasopismach z bazy Journal Citation Reports (JCR), a także dwa rozdziały w książkach. 26 artykułów zostało opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora. Dziewięć z tych artykułów (H1–H9) stanowi jednotematyczny cykl publikacji będący osiągnięciem naukowym przedstawionym w celu otrzymania stopnia doktora habilitowanego. Jestem autorką lub współautorką wystąpień na 18 konferencjach, w tym dwóch ustnych. Ponadto, jestem współautorką trzech przyznanych patentów.

*Ewa Wolińska*

---

<sup>50</sup> (a) Ławecka, J.; Karczmarzyk, Z.; Wolińska, E.; Branowska, D.; Rykowski, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4868. (b) Karczmarzyk, Z.; Wolińska, E.; Ławecka, J.; Cyrta, M.; Rykowski, A. *Heterocyclic Commun.* **2010**, *16*, 253. (c) Ławecka, J.; Karczmarzyk, Z.; Olender, E.; Wolińska, E.; Branowska, D.; Rykowski, A. *Arkivoc* **2011**, IX, 155. (d) Ławecka, J.; Karczmarzyk, Z.; Wolińska, E.; Olender, E.; Branowska, D.; Rykowski, A. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 3098.