

# Autoreferat

---

(Załącznik nr 2)

**Alicja Wzorek**  
2018

**1. Imię i Nazwisko:** Alicja Wzorek

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

1996 r. - technik chemik, Technikum Chemiczne w Kielcach

2001 r. - mgr chemii, Akademia Świętokrzyska w Kielcach (obecnie Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach); temat: Badania reakcji diaminopirdyn ze związkami 1,3-dikarbonyłowymi w obecności i bez udziału jonów Ni(II); promotor: dr Ewa Opozda

2009 r.- doktor nauk chemicznych; Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego; temat: Synteza, struktura, stereochemia oraz właściwości katalityczne nowych, optycznie czynnych borowych pochodnych rezorcynoarenu; promotor: prof. dr hab. Waldemar Iwanek

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

2002 r.-doktorant, Akademia Rolnicza we Wrocławiu (obecnie Uniwersytet Przyrodniczy)

2003 r.- asystent, Akademia Świętokrzyska w Kielcach;

od 2009 r. adiunkt, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach.

4. Wskazanie osiągnięcia\* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

**a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego,**

**Zjawisko samo-dysproporcjonowania enancjomerów (ang. self-disproportionation of enantiomers) SDE towarzyszące achiralnej chromatografii kolumnowej jako metoda enancjomerycznego wzbogacania związków**

**b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy),**

**H1.** A. Wzorek, K.D. Klika, J. Drabowicz, A. Sato, J. L. Aceña, V.A. Soloshonok, The self-disproportionation of the enantiomers (SDE) of methyl *n*-pentyl sulfoxide via achiral, gravity-driven column chromatography: a case study, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2014, 12, 4738–4746.

**IF<sub>2014</sub> 3,562 (35 pkt)**

**H2.** A. Wzorek, A. Sato, J. Drabowicz, V.A. Soloshonok, K.D. Klika, Enantiomeric enrichments via the self-disproportionation of enantiomers (SDE) by achiral, gravity-driven column chromatography: a case study using *N*-acetyl-1-(phenyl)ethylamine for optimizing the enantiopure yield and magnitude of the SDE, *Helvetica Chimica Acta*, 2015, 98, 1147–1159.

**IF<sub>2015</sub> 1,11 (20 pkt)**

**H3.** A. Wzorek, A. Sato, J. Drabowicz, V.A. Soloshonok, K.D. Klika, Remarkable magnitude of the self-disproportionation of enantiomers (SDE) via achiral chromatography; application to the practical-scale enantiopurification of  $\beta$ -amino acid esters, *Amino Acids*, 2016, 48, 605–613.

**IF<sub>2016</sub> 3,173 (25 pkt)**

**H4.** A. Wzorek, A. Sato, J. Drabowicz, V.A. Soloshonok, Self-Disproportionation of Enantiomers via achiral gravity-driven column chromatography: a case study of *N*-Acyl- $\alpha$ -Phenylethylamines, *Journal of Chromatography A*, 2016, 1467 270–278.

**IF<sub>2016</sub> 3,981 (40 pkt)**

**H5.** A. Wzorek, A. Kamizela, Azusa Sato, V.A. Soloshonok, Self-Disproportionation of Enantiomers (SDE) via achiral gravity-driven column chromatography of *N*-fluoroacyl-1-phenylethylamines, *Journal of Fluorine Chemistry*, 2017, 196, 37–43.

**IF<sub>2017</sub> 1,879 (30 pkt)**

**H6.** S. Terada, M. Hirai, A. Honzawa, O. Kitagawa, A. Kamizela, A. Wzorek, V.A. Soloshonok, Possible case of halogen bond-driven self-disproportionation of enantiomers (SDE) via achiral chromatography, *Chemistry A-European Journal*, 2017, 23, 14631–14638.

**IF<sub>2017</sub> 5,18 (40 pkt)**

**H7.** J. Han, V.A. Soloshonok, K.D. Klika, J. Drabowicz, A. Wzorek, Chiral sulfoxides: advances in asymmetric synthesis and problems with the accurate determination of the stereochemical outcome, *Chemical Society Review*, 2018, 47, 1307–1350.

**IF<sub>2017</sub> 40,182 (50 pkt)**

**H8.** J. Han, O. Kitagawa, A. Wzorek, K.D. Klika, V.A. Soloshonok, The self-disproportionation of enantiomers (SDE): a menace or an opportunity?, *Chemical Science*, 2018, 9 1718–1739.

**IF<sub>2017</sub> 9,063 (40 pkt)**

**H9.** T. Hosaka, T. Imai, A. Wzorek, M. Marcinkowska, A. Kolbus, O. Kitagawa, V.A. Soloshonok, K.D. Klika, The self-disproportionation of enantiomers (SDE) of  $\alpha$ -amino acid derivatives; facets of steric and electronic properties, *Amino Acids*, 2018, DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2664-x>.

**IF<sub>2017</sub> 2,906 (30 pkt)**

**Summaryczna wartość IF (dane z roku wydania) - 71,036**

**Suma punktów uzyskanych za cykl publikacji (dane z roku wydania) - 310 pkt MNiSW**

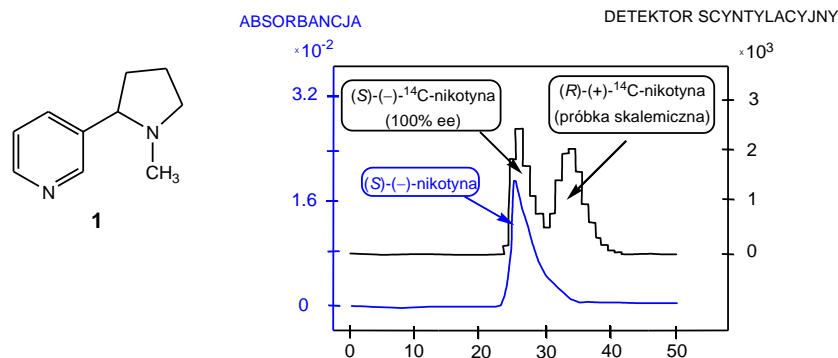
**c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.**

Pozyskiwanie enancjomerycznie czystych związków odgrywa obecnie kluczową rolę w chemii, medycynie i farmacji, a także w wielu gałęziach przemysłu, m.in. kosmetycznym i agrochemicznym. Enancjomery danego związku wykazują identyczne właściwości fizykochemiczne w warunkach achiralnych, jednakże zmieniają się one diametralnie w warunkach chiralnych, w których przykładowo mogą wykazywać różnice w szybkości reakcji asymetrycznej, a także we właściwościach biologicznych. W ostatnich latach nastąpił duży postęp w rozwoju reakcji asymetrycznych związanych z zastosowaniem efektywnych katalizatorów, jednak w wielu przypadkach w dalszym ciągu niezbędny jest etap enancjomerycznego wzbogacania powstających związków skalemicznych. Jak dotąd, jedyną wciąż stosowaną metodą pozostaje krystalizacja i chromatografia z zastosowaniem chiralnych faz stacjonarnych. Istotnym ograniczeniem krystalizacji jest możliwość zastosowania jej tylko dla związków stałych, przy czym dobór odpowiedniego rozpuszczalnika, jeśli możliwy, często jest czasochłonny. Z tego też względu możliwość zastosowania zjawiska samo-dysproporcjonowania enancjomerów (*ang. self-disproportionation of enantiomers*, SDE) towarzyszącego standardowej, achiralnej chromatografii kolumnowej do enancjomerycznego wzbogacania związków chiralnych może mieć duże znaczenie praktyczne. Kolejnym ważnym aspektem badań nad zjawiskiem SDE jest wyjaśnienie mechanizmu jego powstawania. Jest to o tyle znaczące, że zjawisko SDE jest rozpatrywane jako jeden z możliwych mechanizmów powstawania homochiralności, a zatem ma związek z powstaniem życia na Ziemi.[1]

Zjawisko samo-dysproporcjonowania enancjomerów dotyczy każdego procesu w warunkach achiralnych, w którym następuje spontaniczny rozdział chiralnego związku skalemicznego {t.j takiego, w którym nadmiar enancjomeryczny (ee) zawiera się w przedziale  $0% < ee < 100%$ } na frakcje różniące się proporcją enancjomerów w porównaniu z wyjściową próbką.[2,3,H8] Co ważne, chiralność nie jest tworzona ani tracona podczas procesu i po połączeniu zebranych frakcji otrzymuje się próbkę o tym samym nadmiarze enancjomerycznym (ee), co w oryginalnej próbce przed procesem. Zjawisko SDE obserwowane jest podczas procesów fizykochemicznych, takich jak krystalizacja, sublimacja czy nawet destylacja, a także w warunkach chromatograficznych.[H8]

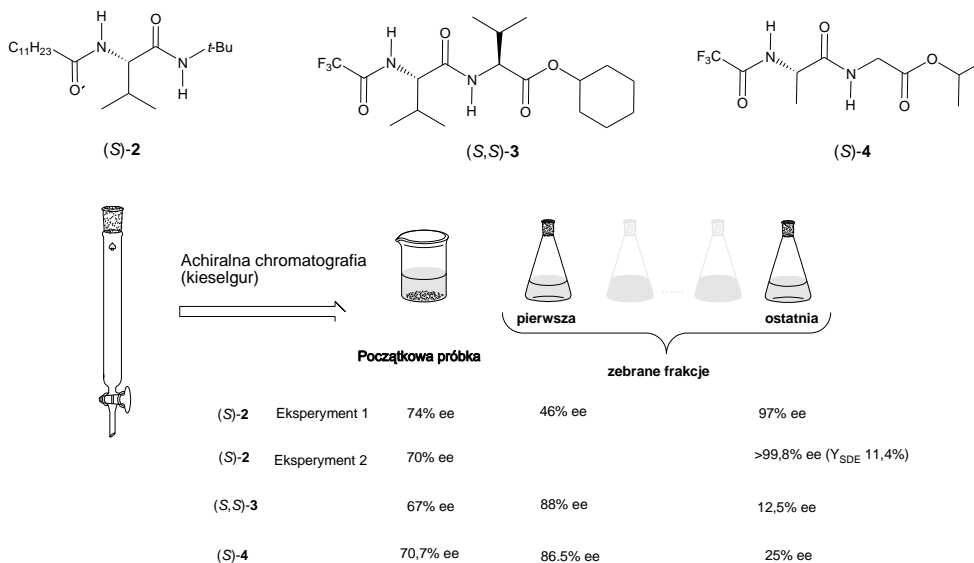
Pierwszą publikacją na temat procesu SDE podczas chromatografii kolumnowej była praca z 1983 roku,[4, H8] w której autorzy opisali rozdział nadmiaru enancjomeru znakowanej izotopem

węgla  $^{14}\text{C}$  (*S*)-(-)-nikotyny (**1**) od porcji racemicznej dokonany w warunkach achiralnej wysokosprawnej chromatografii cieczerwowej (HPLC) (Rysunek 1).



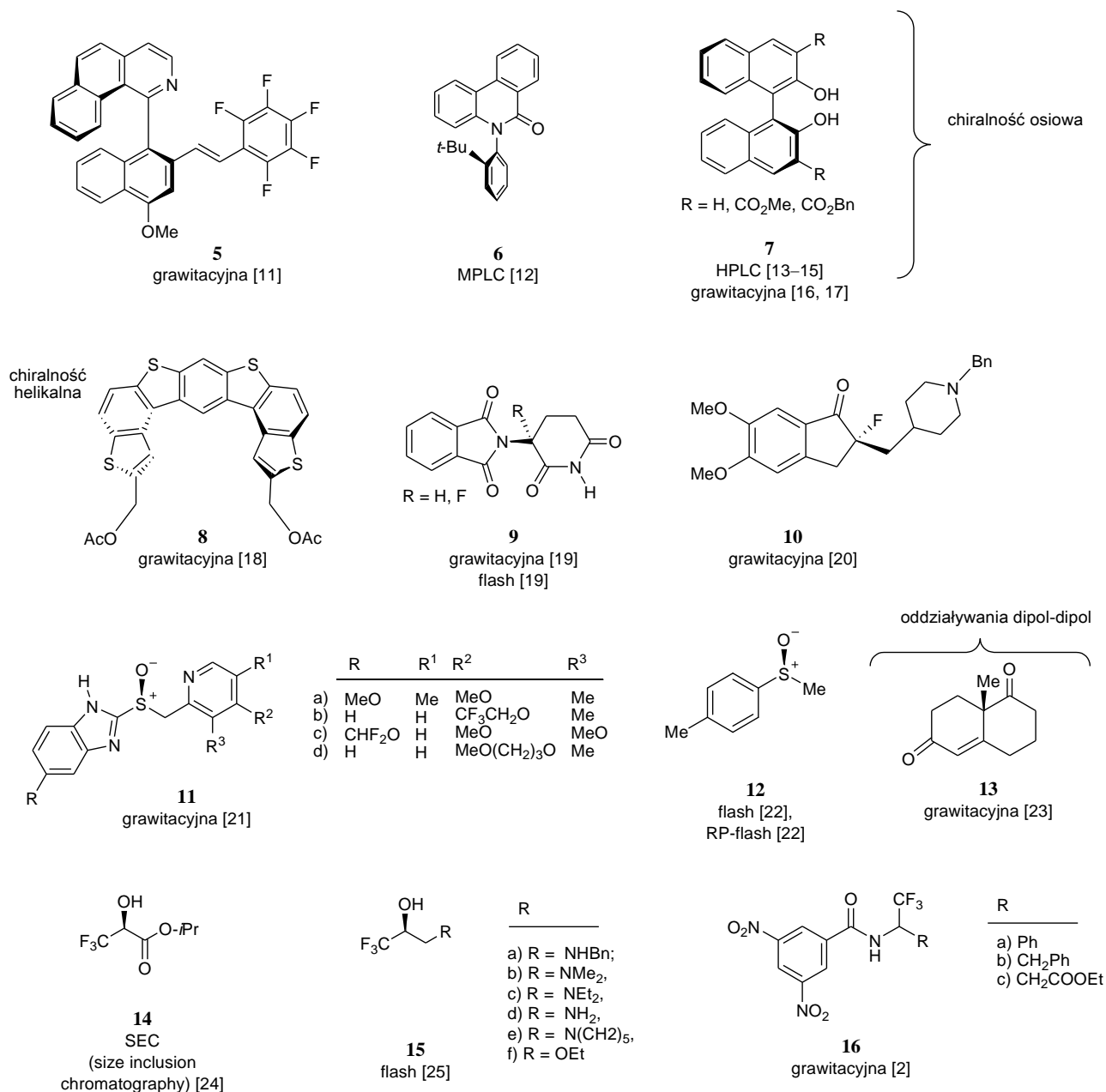
**Rysunek 1** Chromatogram HPLC otrzymany dla  $^{14}\text{C}$  (*S*)-(-)-nikotyny, pokazujący rozdział nadmiaru enancjomeru od porcji racemicznej.[H8]

Zjawisko SDE towarzyszy nie tylko chromatografii HPLC, ale także podczas mniej efektywnej, średniociśnieniowej chromatografii cieczerwowej (MPLC), chromatografii typu flash, jak również chromatografii napędzanej grawitacyjnie, stosowanej w każdym laboratorium chemicznym do standardowego rozdzielania lub oczyszczania związków organicznych. [H8, 2, 5–9] Pierwsze doniesienie literaturowe o SDE towarzyszące achiralnej napędzanej grawitacyjnie chromatografii kolumnowej na dezaktywowanym żelu krzemionkowym pochodzi z 1984 roku dla trzech związków: amidu (*S*)-**2** i dwóch dipeptydów: (*S,S*)-**3**, (*S*)-**4** (Rysunek 2).[10] Interesującą obserwacją było to, że w przypadku amidu (*S*)-**2** frakcja racemiczna była wmywana jako pierwsza, natomiast dla pozostałych dipeptydów to frakcje enancjomerycznie wzbogacone były wmywane jako pierwsze.



**Rysunek 2** Struktura związków (*S*)-**2**, (*S,S*)-**3**, (*S*)-**4** i wyniki SDE otrzymane podczas grawitacyjnej chromatografii kolumnowej.

Zjawisku SDE ulegają nie tylko związki posiadające asymetryczny atom węgla, ale również związki z innymi centrami stereogenicznymi, a także związki z chiralnością cząsteczkową (Rysunek 3).[H8, 2]

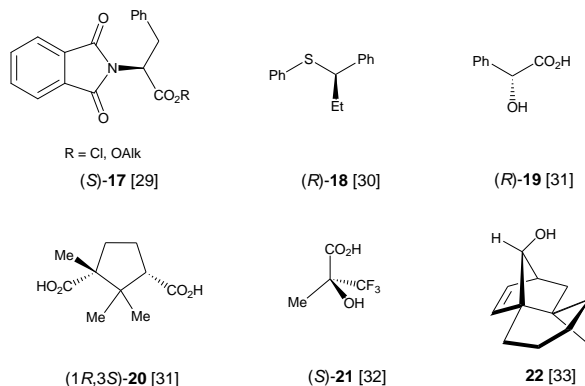


**Rysunek 3** Przykłady związków chiralnych ulegających SDE w warunkach chromatografii kolumnowej.

Jak wspomniałam wcześniej, zjawisko SDE towarzyszy również przemianom fizykochemicznym, takim jak destylacja czy sublimacja.[H8]

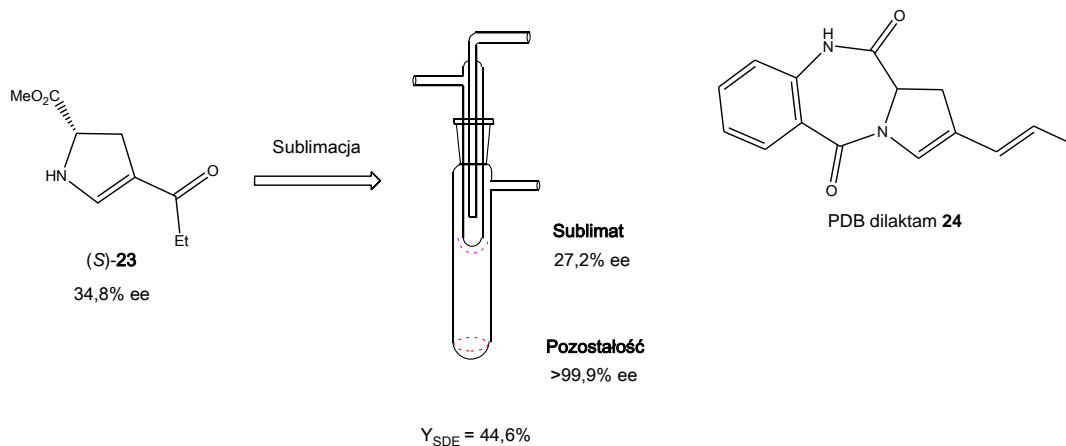
Z powodu różnic w sieciach krystalicznych kryształy racemiczne i enancjomerycznie czyste posiadają różne właściwości fizykochemiczne, takie jak: gęstość, temperatura topnienia, rozpuszczalność, a także ulegają sublimacji z różną szybkością, co jest podstawą możliwości

pojawiania się SDE podczas tego procesu.[26] Przykłady związków, dla których obserwowano SDE zostały zebrane i opisane w kilku pracach przeglądowych.[27, 28] SDE towarzyszące sublimacji po raz pierwszy zostało opisane w 1959 przez Pracejusa.[29] Rysunek 4 przedstawia wybrane związki, które ulegały SDE podczas sublimacji.



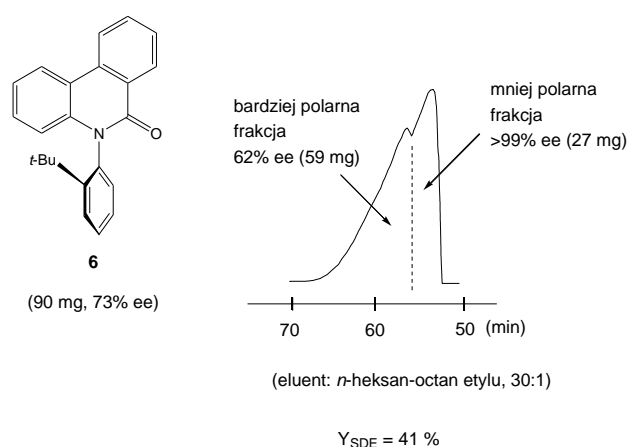
**Rysunek 4** Przykłady związków, dla których zaobserwowano SDE podczas sublimacji.

Za wyjątkiem dobrze znanej i powszechnie stosowanej krystalizacji, w literaturze naukowej opisanych jest jak dotąd tylko kilka przykładów praktycznego zastosowania zjawiska SDE jako metody enancjomerycznego wzbogacania związków chiralnych. W wyniku sublimacji estru metylowego kwasu 4-propionylo-2,3-dihydro-1H-pirol-2-karboksylowego (**23**), związku pośredniego w syntezie pirolo[2,1-c][1,4]benzodiazepiny (PBD, **24**), o właściwościach antybakteryjnych i cytostatycznych względem komórek rakowych, zastosowano proces sublimacji do otrzymania enancjomerycznie czystej próbki. Jak zaprezentowałam na rysunku 5, proces sublimacji próbki skalemicznej estru **23** o początkowym nadmiarze enancjomerycznym 34,8% prowadził do otrzymania dwóch frakcji: pozostałości o czystości optycznej powyżej 99,9% ee i enancjomerycznie zubożonego sublimatu (27,2% ee). Zastosowanie efektu SDE towarzyszącemu sublimacji pozwoliło na otrzymanie enancjomerycznie czystego, finalnego dilaktamu PDB **24**. [34]



**Rysunek 5** Enancjomeryczne wzbogacanie estru (S)-**23** związku przejściowego w syntezie PBD dilaktamu **24** w procesie sublimacji.

Kolejnym przykładem praktycznego zastosowania zjawiska SDE jest enancjomeryczne wzbogacanie chiralnego osiowo laktamu **6** podczas średniociśnieniowej chromatografii kolumnowej (MPLC) na żelu krzemionkowym jako fazie stacjonarnej i zastosowaniem mieszanki heksanu i octanu etylu jako eluentu. Na otrzymanym chromatogramie, zarejestrowanym dla próbki skalemicznej o 73% ee, zaobserwowano wyraźną granicę rozdziału pików. Analiza frakcji, odpowiadających pikom za pomocą HPLC (wysokosprawna chromatografia kolumnowa) na kolumnie chiralnej potwierdziła, że pierwszą wmywaną frakcją jest frakcja zawierająca enancjomerycznie czysty związek (>99,9% ee) z wydajnością 41%, natomiast druga, bardziej polarna frakcja była enancjomerycznie zubożona w porównaniu z wyjściową próbką (Rysunek 6). [12]



**Rysunek 6** Chromatogram MPLC laktamu **6** z 73% ee.

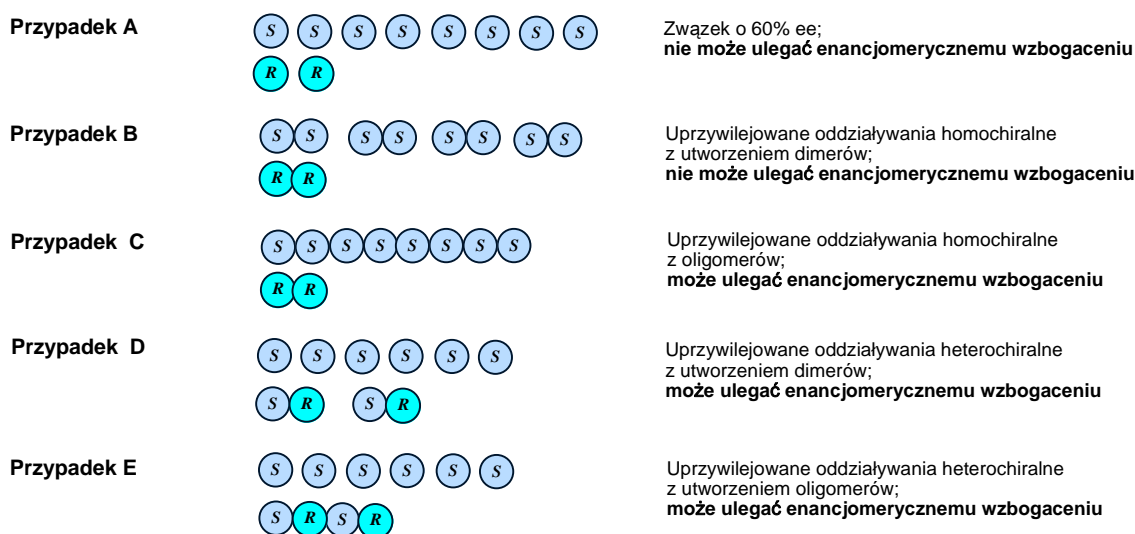
**Głównym celem badań** będących przedmiotem dysertacji naukowej było opracowanie metody enancjomerycznego oczyszczania związków za pomocą prostej i powszechnie stosowanej do oczyszczania lub rozdzielania mieszanin, chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, tak grawitacyjnej, jak i MPLC. Do swoich badań jako związki modelowe wyselekcjonowałam takie, które mogą tworzyć silne oddziaływania międzycząsteczkowe, np.: związki zawierające wiązanie amidowe; sulfotlenki, związki z centrum stereogenicznym na atomie siarki, jak również związki chiralne osiowo z możliwością tworzenia wiązania halogenowego. Dokonałam analizy wpływu różnych czynników, tj. budowa związku czy warunki chromatograficzne na obserwowany efekt SDE.

Zaprezentowane wyniki są częścią badań prowadzonych przez międzynarodową grupę badawczą pomiędzy naukowymi ośrodkami krajowymi i ośrodkami naukowymi z następujących krajów: Hiszpania, Niemcy, Japonia. We wspólnych badaniach uczestniczyli również studenci w ramach porozumienia pomiędzy uniwersytetami, jak również w ramach programu Erasmus + KA107.



## 1. Wiadomości wstępne

Podstawą występowania zjawiska SDE w warunkach chromatograficznych jest tworzenie homo-/hetero-chiralnych supramolekularnych struktur poprzez wiązania międzycząsteczkowe, takie jak silne wiązanie wodorowe, halogenowe oraz oddziaływania dipolowe, a także słabsze oddziaływania typu van der Waalsa lub typu  $\pi$ - $\pi$ . Możliwości takich oddziaływań prowadzące do asocjatów o różnej rzędowości w roztworze związku skaleticznego o nadmiarze enancjomerycznym 60% przedstawione są na rysunku 7.[35]

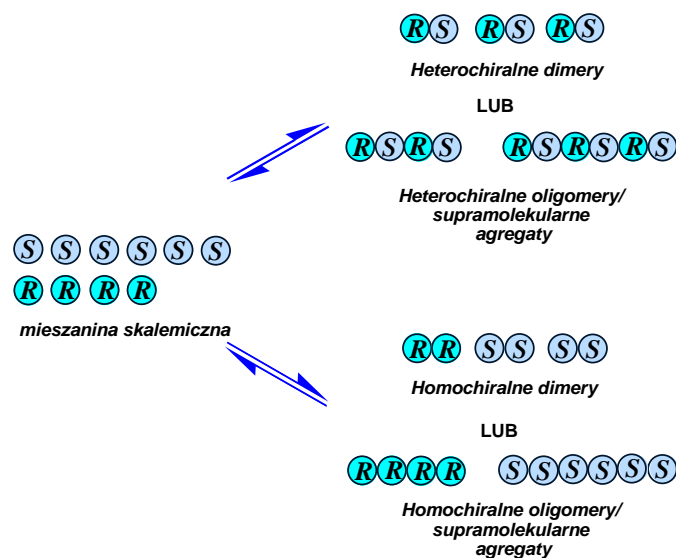


**Rysunek 7** Możliwości oddziaływań w roztworze związku skaleticznego o 60% ee.

Przypadek A dotyczy sytuacji, gdy cząsteczki nie oddziałują ze sobą w roztworze, proces ich asocjacji nie następuje i w związku z tym enancjomeryczne wzbogacenie na drodze chromatografii kolumnowej nie może mieć miejsca.

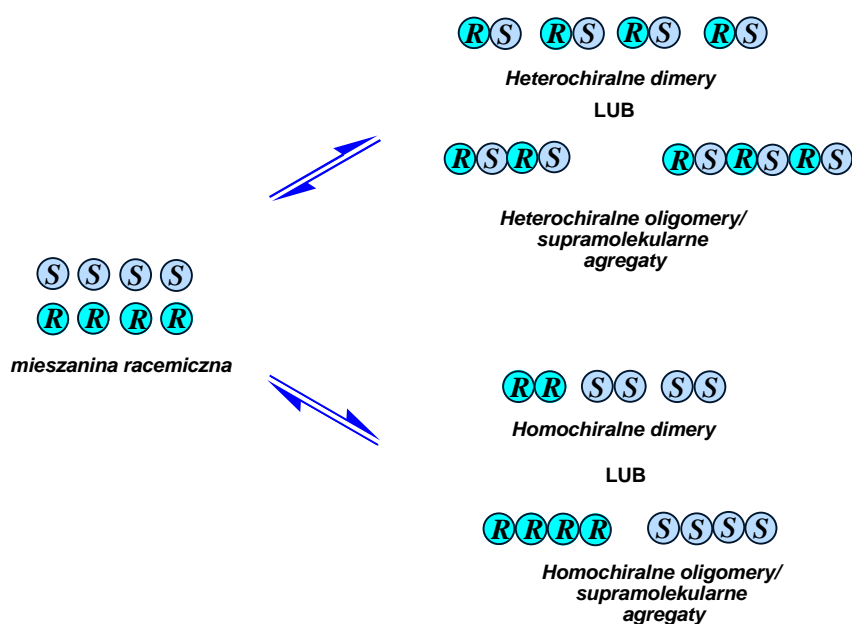
Przypadek B przedstawia sytuację, w której preferowane jest tworzenie wiązań homochiralnych z wytworzeniem homochiralnych dimerów. Powstałe homochiralne dimery nie różnią się masą, w związku z tym nie mogą ulec enancjomerycznemu wzbogaceniu. W kolejnym modelu (Przypadek C) uprzywilejowane są również oddziaływania homochiralne, ale z wytworzeniem wyżej rzędowych oligomerów. Oligomery te różnią się masą cząsteczkową, a zatem mieszanina taka może ulec enancjomerycznemu wzbogaceniu. Przypadki D i E przedstawiają sytuację, w której cząsteczki oddziałują ze sobą poprzez uprzywilejowane wiązania heterochiralne z utworzeniem odpowiednio dimerów lub wyżej rzędowych oligomerów. W obu przypadkach powstają asocjaty, które różnią się masą i mogą ulegać enancjomerycznemu wzbogaceniu w warunkach chromatograficznych.

W warunkach rzeczywistych mamy do czynienia z równowagą dynamiczną pomiędzy monomerami i strukturami wyżej rzędowymi: hetero-/homo-chiralnymi dimerami i oligomerami w zależności od trwałości wytworzonych oddziaływań i asocjatów (Rysunek 8).



**Rysunek 8** Równowaga dynamiczna w roztworze związku skalemicznego (60% ee).

Dla porównania na rysunku 9 przedstawiłam równowagę dynamiczną ustalającą się w roztworze racemicznym. Jak widać, bez względu na to jakie oddziaływania są preferowane, w każdym przypadku powstają tożsame pod względem masy asocjaty i w warunkach achiralnych (bez obecności zewnętrznej chiralności np. w postaci chiralnego pomocnika) rozdział nie jest możliwy.[2]



**Rysunek 9** Równowaga dynamiczna w roztworze związku racemicznego.

Tworzenie asocjatów w roztworach związków skalemicznych dla wybranych związków potwierdzono za pomocą spektroskopii NMR.[36]

### Terminologia związana z SDE

Dla porównania efektu SDE wykazywanego przez różne związki, w różnych warunkach chromatograficznych (rodzaj eluentu, fazy stacjonarnej, stężenia związku) wprowadzono parametr "Wzmocnienie SDE" (ang. magnitude of the SDE) opisywane symbolem  $\Delta ee$ , definiowane jako różnica pomiędzy frakcjami o największym i najmniejszym ee.[H2]

$$\text{Wzmocnienie SDE } (\Delta ee) = ee \text{ frakcji o najwyższym ee} - ee \text{ frakcji o najniższym ee}$$

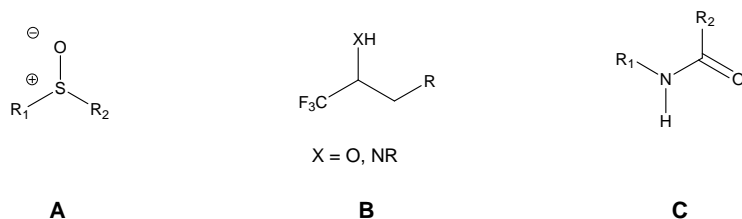
Dla większości związków, zwykle pierwsza zebrana frakcja charakteryzuje się największym nadmiarem enancjomerycznym, a ostatnia - najmniejszym ee. W przypadku związków zawierających atomy fluoru w strukturze obserwuje się "odwrócony" profil elucji, tzn. początkowo zebrane frakcje są enancjomerycznie zubożone (bardziej racemiczne), a frakcje zbierane jako ostatnie – enancjomerycznie wzbogacone. Dla tych przypadków parametr  $\Delta ee$  przyjmuje znak "-".

Kolejny parametr to wydajność procesu SDE ( $Y_{SDE}$ ), definiowana jako iloraz masy wyizolowanej enancjomerycznie czystej próbki do maksymalnej wydajności ( $Y_{max}$ ), ograniczonej wartością nadmiaru enancjomerycznego wyjściowej próbki, ponieważ teoretycznie możliwe jest tylko wyizolowanie nadmiaru enancjomeru od racematu.[H2, H8]

$$\text{Wydajność SDE } (Y_{SDE}) = \frac{\text{masa enancjomerycznie czystej próbki}}{Y_{max}} \times 100\%$$

Całkowite oddzielenie nadmiaru enancjomerycznego od porcji racemicznej może być obserwowane podczas chromatografii HPLC i MPLC.

Biorąc pod uwagę dane literaturowe, jak również wyniki moich badań celowe było również wprowadzenie pojęcia "grup SDE-forycznych" (ang. SDE-phoric groups), do których jak do tej pory, zaliczyłam wiązanie sufinyłowe, amidowe a także grupę  $-CF_3$  przyłączoną do asymetrycznego atomu węgla w alkoholach i aminach.[H4] Obecność takich ugrupowań w cząsteczce sugeruje, że podczas chromatografii kolumnowej może być generowany silny efekt SDE.

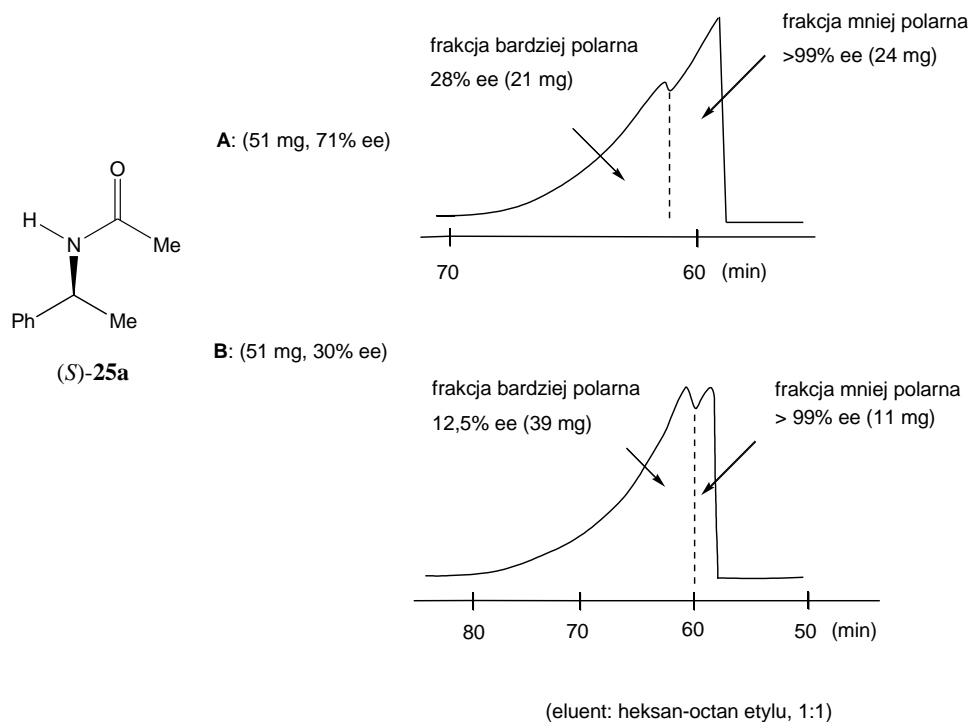


**Rysunek 10** Grupy SDE-foryczne.[H4]

Badania nad efektem SDE z udziałem innych klas związków trwają i jest wysoce prawdopodobne, że inne wiązania czy ugrupowania wiązań będą zaliczone do grup SDE-forycznych. Dodatkowym celem wprowadzenia pojęcia grup SDE-forycznych było zachęcenie naukowców do przeprowadzania testów na obecność SDE zwłaszcza tam, gdzie produkty reakcji asymetrycznych są oczyszczane za pomocą achiralnej chromatografii kolumnowej, tak aby mieć pewność, że efekt SDE nie miał wpływu na końcowy stereochemiczny wynik reakcji.[37]

### Badania SDE z udziałem związków z wiązaniem amidowym

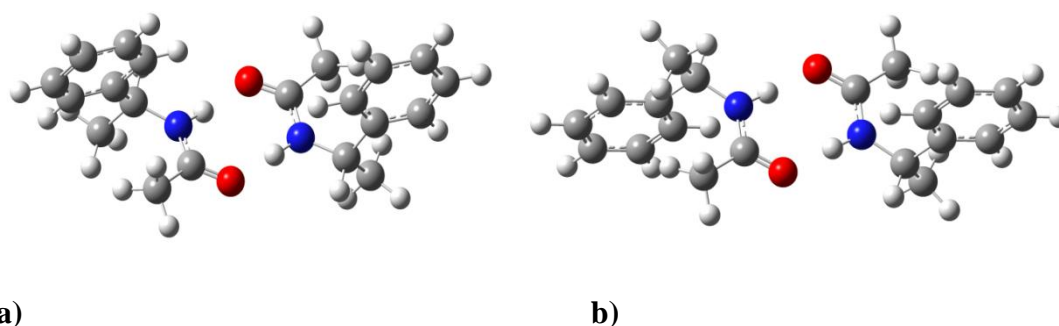
Badania nad efektem SDE na drodze grawitacyjnej chromatografii kolumnowej z udziałem związków zawierających grupę amidową rozpoczęłam wybierając *N*-acetylofenyloetyloaminę jako związek modelowy. Amid ten ulegał silnemu efektowi SDE podczas chromatografii MPLC na żelu krzemionkowym.[38]



**Rysunek 11** MPLC otrzymane dla amidu **25a**.[38]

I tak, podczas chromatografii próbki amidu o początkowym nadmiarze enancjomerycznym 71 % ee otrzymałam enancjomerycznie czysty związek z 66% wydajnością SDE. Ponadto, jak zaprezentowałam na rysunku 11, również chromatografia MPLC próbki amidu o względnie niskiej początkowej wartości nadmiaru enancjomerycznego równej 30% ee dostarczyła enancjomerycznie czysty **25a**. Warto zauważyć, że na otrzymanych chromatogramach w obu przypadkach obserwuje się wyraźne rozdzielenie pików odpowiadających enancjomerycznie czystym frakcjom (mniej polarna) i enancjomerycznie zubożonym frakcjom (frakcje bardziej polarne).[38]

Obliczenia kwantowo-chemiczne metodą DFT (ang. Density Functional Theory) potwierdzają, że dla założonego modelu asocjacji, heterochiralne dimery są bardziej trwałe od dimerów homochiralnych o 0,06 kcal/mol.



**Rysunek 12** Modele DFT otrzymane dla dimerów homo- (a) i heterochiralnych (b). Obliczona wartość energii swobodnej Gibbsa ( $\Delta G$ ) wskazuje, że heterochiralny dimer jest trwalszy o 0,06 kcal/mol od dimeru homochiralnego.[H2]

W pierwszym etapie badań zajęłam się optymalizacją warunków chromatograficznych, biorąc pod uwagę takie czynniki jak rodzaj eluentu i stężenie żelu krzemionkowego, definiowane jako ilość mmoli związku do masy fazy stacjonarnej.

**Tabela 1** Optymalizacja warunków chromatograficznych dla amidu **25a**<sup>a</sup>

L.p.	Początkowe %ee ( <i>S</i> )	Eluent	%ee		$\Delta ee$	$Y_{SDE}$ (%)
			Pierwsza frakcja	Ostatnia frakcja		
1	72,3	<i>n</i> -heksan/AcOEt (1:1) <sup>[b]</sup>	92,8	53,0	39,8	-
2	69,6	<i>n</i> -heksan /AcOEt (1:1)	88,8	46,2	42,6	-
3	70,2	<i>c</i> - heksan /AcOEt (1:1)	99,8	55,4	44,4	-
4	69,4	<i>c</i> - heksan /Et <sub>2</sub> O (1:4) <sup>[b]</sup>	99,9	34,4	65,5	0,3
5	69,9	<i>c</i> - heksan /Et <sub>2</sub> O (1:4)	99,9	49,2	50,7	4,5
6	70,0	<i>c</i> - heksan /MTBE (1:2)	99,9	45,4	54,5	3,6
7	71,6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /AcOEt (10:1)	91,2	62,4	28,8	-

<sup>[a]</sup> Stężenie: 1 mmol PEA na 30 g żelu krzemionkowego; <sup>[b]</sup> Stężenie: 1 mmol PEA na 20 g żelu krzemionkowego;  $R_f \approx 0,2$ ; AcOEt - octan etylu; MTBE - eter tert-butylowo metylowy.

Jak wynika z danych zawartych w Tabeli 1, związek modelowy ulegał silnemu efektowi SDE we wszystkich zastosowanych warunkach, we wszystkich eluentach, jak i w testowanym zakresie stężeń. Najsilniejsze wzmocnienie SDE zaobserwowałam podczas chromatografii kolumnowej w mieszaninie *c*-heksanu i eteru *tert*-butyloowo-metylowego (MTBE) oraz mieszaninie *c*-heksanu i eteru dietylowego jako eluentów, przy stężeniu 1 mmol amidu na 30 gramów fazy stacjonarnej (L.p = 5 i 6), gdzie parametr  $\Delta ee$  wyniósł odpowiednio 50,7 % i 54,5%.

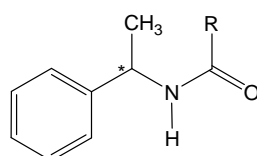
Dalsze badania z udziałem związku modelowego **25a** potwierdziły, że tak jak chromatografia MPLC, również i rutynowa chromatografia kolumnowa może być nową, a jednocześnie prostą i powszechnie dostępną metodą wzbogacania enancjomerycznego związków chiralnych. W szczególności, efektywność tej metody potwierdzono w przypadku związków o stosunkowo niskim nadmiarze enancjomerycznym. Jak wynika z danych zawartych w Tabeli 2, chromatografia kolumnowa związku modelowego o ~30% ee dostarczyła enancjomerycznie czystej frakcji, co w porównaniu z konwencjonalną metodą oczyszczania związków chiralnych, jaką jest krystalizacja, stanowi bardzo dobry wynik. Następnie chromatografia kolumnowa próbki o 90,4% ee dostarczyła enancjomerycznie czystą frakcję z wydajnością 58,2%, co również nie jest osiągalne poprzez krystalizację.

**Tabela 2** Wydajność frakcji enancjomerycznie czystych otrzymanych podczas chromatografii kolumnowej amidu **25a**.

Entry	Starting %ee (S)	Eluent	Wydajność frakcji		
			>95% ee	>99% ee	>99,9 % ee
1	90,4	<i>c</i> -heksan/MTBE (1:2)	95,9	80,3	58,2
2	78,9	<i>c</i> -heksan /MTBE (1:2)	49,8	24,0	9,2
3	70,0	<i>c</i> -heksan /MTBE (1:2)	21,3	8,7	3,6
4	52,2	<i>c</i> -heksan /MTBE (1:2)	13,8	10,1	7,4
5	27,6	<i>c</i> -heksan /MTBE (1:2)	2,2	1,6	1,4
6	13,8	<i>c</i> -heksan /MTBE (1:2)	-	-	-
7	69,9	<i>c</i> -heksan /Et <sub>2</sub> O (1:4)	11,9	5,8	4,5
8	47,6	<i>c</i> -heksan /Et <sub>2</sub> O (1:4)	8,8	5,7	3,4
9	29,6	<i>c</i> -heksan /Et <sub>2</sub> O (1:4)	2,3	0,8	0,6

<sup>[a]</sup> Stężenie: 1 mmol PEA na 30 g żelu krzemionkowego;

W kolejnym etapie badań nad efektem SDE postanowiłam sprawdzić, w jaki sposób budowa przestrzenna i właściwości elektronowe podstawników w grupie acylowej wpłyną na asocjację cząsteczek, a tym samym na wielkość efektu SDE. Wyniki te zostały opublikowane w czasopiśmie: H4 i H5.

**25**

a) Me, b) Et, c) *i*-Pr, d) *t*-Bu, e) Ph, f) OMe, g) O-*t*-Bu, h) CH<sub>2</sub>F, i) CHF<sub>2</sub>, j) CF<sub>3</sub>, k) C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, l) C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>

**Rysunek 13** Struktura amidów otrzymanych w reakcjach z udziałem 1-fenyletyloaminy **25**.

W celu zbadania wpływu przestrzennego podstawników na efekt SDE zsyntezowałam pochodne **25b–e**, zawierające grupy alkilowe takie jak grupa etylowa, propylowa, *tert*-butylowa, a także pierścień fenyłowy. Amidy **25f–g** zostały wybrane w celu określenia zależności SDE od właściwości elektronowych podstawników. Dodatkowo, postanowiłam zbadać wpływ obecności silnie elektroujemnych atomów fluoru na proces asocjacji i efekt SDE. W tym celu zsyntezowałam amidy zawierające jeden i dwa atomy fluoru w grupie acylowej (**25h,i**), a także amidy **25j,k,l** zawierające grupy perfluoroalkilowe. W moich badaniach postanowiłam zastosować najbardziej optymalne warunki chromatograficzne jak dla amidu **25a**, w których efekt SDE był najsilniejszy, tj. eluent: mieszaninę *c*-heksanu i MTBE, stężenie: 1 mmol amidu na 30 gramów żelu krzemionkowego. W celu porównania efektu SDE powyższych związków postanowiłam dobrać polarność eluentu tak, aby współczynnik retencji na płytkach TLC wynosił ~0,2.

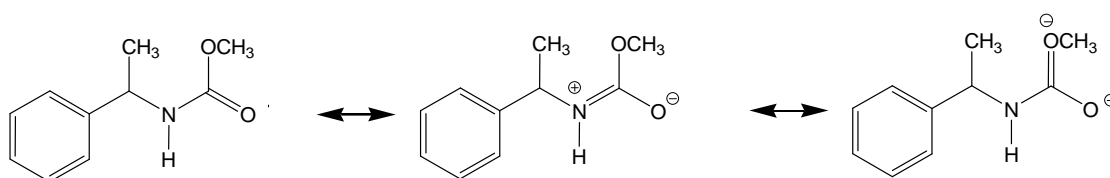
Otrzymane wyniki zebrałam w Tabeli 3.

**Tabela 3** Wpływ podstawników w grupie acylowej na efekt SDE.<sup>[a]</sup>

L.p.	Amid	R	Początkowy %ee (R)	%ee		Δee
				Pierwsza frakcja	Ostania frakcja	
1	<b>25b</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	63,4	84,8	44,0	40,8
2	<b>25c</b>	<i>i</i> Pr	69,2	80,4	52,6	27,8
3	<b>25d</b>	<i>t</i> Bu	66,0	70,8	53,6	17,2
4	<b>25e</b>	Ph	66,6	77,7	60,4	17,3
5	<b>25f</b>	OCH <sub>3</sub>	65,6	75,6	55,4	20,2
6	<b>25g</b>	O- <i>t</i> Bu	68,8	77,8	62,2	15,6
7	<b>25h</b>	CH <sub>2</sub> F	62,4	67,2	57,4	9,8
8	<b>25i</b>	CHF <sub>2</sub>	64,9	68,6	60,6	8,0
9	<b>25j</b>	CF <sub>3</sub>	63,2	46,6	67,6	-21,0
10	<b>25k</b>	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	71,2	57,0	92,0	-35,0
11	<b>25l</b>	C <sub>3</sub> F <sub>7</sub>	65,0	61,0	72,0	-11,0

<sup>[a]</sup> Stężenie: 1 mmol PEA na 30 g żelu krzemionkowego; (0,040-0,063 mm); eluent: mieszanina *c*-heksanu i MTBE, polarność eluentu dobrana tak, aby współczynnik dla danego związku  $R_f \sim 0,2$ .

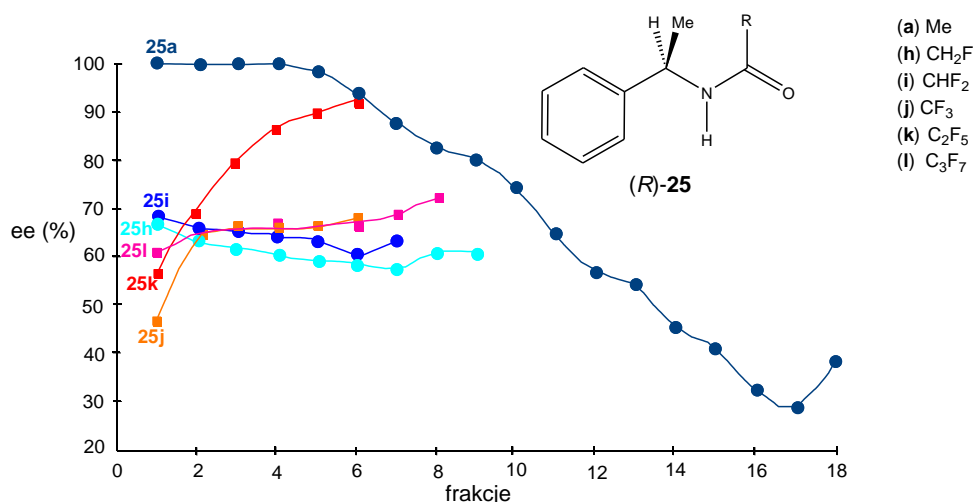
Otrzymane wyniki potwierdzają, że wszystkie testowane pochodne amidowe ulegały efektowi SDE, jednak zgodnie z przypuszczeniami budowa przestrzenna i własności elektronowe podstawników miały znaczący wpływ na proces asocjacji i trwałość homo- i hetero- chiralnych asocjatów, a tym samym na obserwowaną wielkość zjawiska SDE. W przypadku amidów **25b–e** obecność rozbudowanych przestrzennie podstawników w grupie acylowej powoduje, że proces asocjacji jest utrudniony, natomiast w przypadku amidów **25f–g** posiadających dodatkowe grupy elektronodonorowe (OMe i *t*-Bu), pojawia się dodatkowa struktura rezonansowa, w której atom tlenu z grupy alkoksylowej posiada ładunek dodatni. Zarówno wielkość podstawnika, jak i obecność podstawników elektronodonorowych powodowały znaczne obniżenie zjawiska SDE.



**Rysunek 14** Struktury rezonansowe amidu **25f**

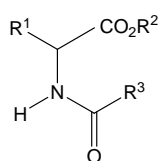
Ciekawe wyniki otrzymałam dla amidów zawierających atomy fluoru w grupie acylowej. I tak, obecność jednego lub dwóch atomów fluoru w grupie acylowej spowodowało znaczące zmniejszenie efektu SDE w porównaniu ze związkiem modelowym, amidem **25a**, wartość  $\Delta e_e$  wyniosła jedynie 9,8 dla **25h** i 8,0 dla **25i**. Jednak amidy te charakteryzowały się takim samym profilem elucji, co amid **25a**, tzn. początkowe frakcje były enancjomerycznie wzbogacone, a frakcje końcowe enancjomerycznie zubożone. Taki sam profil elucji sugeruje, że jakkolwiek proces asocjacji zostaje zaburzony w roztworach amidów **25h,i**, to sposób asocjacji pozostaje ten sam co w przypadku amidu **25a**. W przypadku amidów zawierających grupy perfluoroalkilowe **25j,k,l**, otrzymane profile elucyjne były przeciwne do profilu elucji związku modelowego **25a**, to znaczy pierwsze zebrane frakcje były bardziej racemiczne, podczas gdy ostatnie, bardziej polarne, charakteryzowały się większymi nadmiarami enancjomerycznymi (ujemny znak parametru  $\Delta e_e$  w Tabeli 3). Oznacza to, że w przypadku amidów z grupami perfluoroalkilowymi zmienia się sposób asocjacji cząsteczek w roztworze, cząsteczki muszą przyjąć takie ułożenie, aby silnie elektroujemne grupy perfluoroalkilowe były oddalone od siebie tak, aby nie występowały odpychające oddziaływania destabilizujące supramolekularny twór.



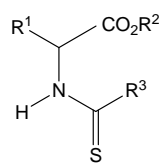


**Rysunek 15** Porównanie profili elucji dla związku modelowego **25a** i amidów zawierających atomy fluoru w grupie acylowej **25h–l**.

W kolejnym etapie postanowiłam zbadać, czy efekt SDE jest obecny podczas chromatografii kolumnowej pochodnych  $\alpha$ -aminokwasów – w postaci *N*-acetylowanych estrów metylowych i etylowych, a także na ile chromatografia kolumnowa może być wykorzystana jako enancjomeryczna metoda wzbogacania tej niezwykle ważnej z punktu widzenia właściwości biologicznych i zastosowania w syntezie asymetrycznej grupy związków. Ponadto, związki modelowe do swoich badań tak dobrałam, aby zweryfikować wpływ podstawników a) grupy acylowej, syntezując pochodne zawierające odpowiednio podstawniki: Me, OMe, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F; b) grupy estrowej, na przykładzie estrów etylowych i metylowych. Dodatkowo porównałam wyniki SDE amidów z ich siarkowymi analogami, syntezując odpowiednie tioamidy.[H9]



**26**



**27**

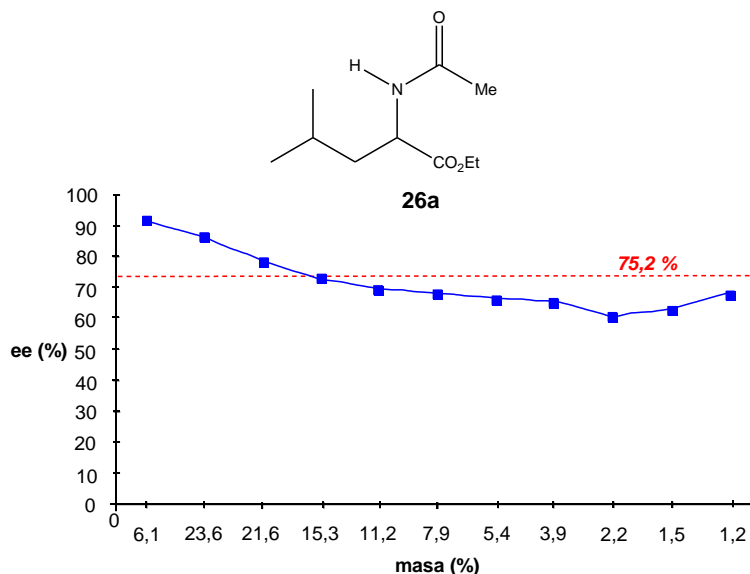
- a) R<sup>1</sup> = *i*Bu, R<sup>2</sup> = Et, R<sup>3</sup> = Me  
 b) R<sup>1</sup> = *i*Bu, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = Me  
 c) R<sup>1</sup> = *i*Bu, R<sup>2</sup> = Et, R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>O  
 d) R<sup>1</sup> = *i*Bu, R<sup>2</sup> = Et, R<sup>3</sup> = CF<sub>3</sub>  
 e) R<sup>1</sup> = *i*Bu, R<sup>2</sup> = Et, R<sup>3</sup> = CHF<sub>2</sub>  
 f) R<sup>1</sup> = *i*Bu, R<sup>2</sup> = Et, R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>F  
 g) R<sup>1</sup> = *i*Pr, R<sup>2</sup> = Et, R<sup>3</sup> = Me  
 h) R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = Me  
 i) R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = Me

- a) R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = Et, R<sup>3</sup> = Me  
 b) R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = Me

**Rysunek 16** Struktura pochodnych  $\alpha$ -aminokwasów **26** i tioamidów **27**.

Na początku badań z udziałem tej grupy związków, podobnie jak w przypadku badań z udziałem amidów otrzymanych z fenyloetyloaminy, przeprowadziłam optymalizację warunków chromatograficznych, biorąc pod uwagę rodzaj eluentu i stężenie, tak aby zaobserwować jak największy efekt SDE. Do tego celu wybrałam ester etylowy *N*-acetyloleucyny **26a** jako związek modelowy. Największe wzmocnienie efektu SDE zaobserwowałam dla eluentów *c*-heksan/MTBE i *n*-heksan/MTBE. Biorąc pod uwagę ekonomiczny aspekt badań, dalsze prace prowadziłam stosując *n*-heksan jako komponent eluentów. W przypadku tej klasy związków również stężenie nieznacznie tylko powodowało wzmocnienie efektu SDE.

Na rysunku 17 przedstawiłam w sposób graficzny wynik chromatografii kolumnowej dla związku **26a** w najbardziej optymalnych warunkach tj. eluent *n*-heksan/MTBE, stężenie 1 mmol **26a**/40 gramów żelu krzemionkowego, jako zmianę nadmiarów enancjomerycznych zebranych frakcji (oś odciętych) od % masy związku (oś rzędnych). Jak widać na wykresie, początkowe zebrane frakcje podczas eksperymentu próbki skalemicznej o początkowym nadmiarze enancjomerycznym 72,7% były enancjomerycznie wzbogacone, z maksymalną wartością 91,4% ee, a następnie nadmiar enancjomeryczny malał stopniowo do wartości 61,0%. Na rysunku widoczny jest również wzrost nadmiarów enancjomerycznych dwóch zebranych końcowych frakcji. Może to świadczyć o tym, że przy mniejszym stężeniu, proces asocjacji cząsteczek jest zaburzony.



**Rysunek 17** Profil elucyjny otrzymany dla związku **26a** (eluent *n*-heksan/MTBE, stężenie 1 mmol **26a** /40 gramów żelu krzemionkowego).[H9]

W dalszym etapie przeprowadziłam badania SDE dla pozostałych związków, stosując optymalne warunki, w których efekt SDE był zwiększony dla związku modelowego **26a**. Wyniki zawarte są w Tabeli 4.

**Tabela 4** SDE dla związków **26a–j** i **27a–b** w porównywalnych warunkach.<sup>a</sup>

L.p.	$\alpha$ -AA	$R_f$	Początkowy %ee	%ee		$\Delta ee$
				Pierwsza frakcja	Ostania frakcja	
1	<b>26a</b>	0,20	75,2	92,0	68,4	31,0
2	<b>26b</b>	0,19	73,3	94,0	46,0	48,0
3	<b>26c</b>	0,22	67,1	65,2	63,0	6,0
4	<b>26d</b>	0,22	73,0	71,0	71,5	-3,1
5	<b>26e</b>	0,19	70,5	74,6	64,6	10,0
6	<b>26f</b>	0,21	65,6	67,0	58,4	9,2
7	<b>26g</b>	0,18	65,2	77,2	47,4	29,8
8	<b>26h</b>	0,21	75,0	91,0	56,4	42,2
9	<b>26i</b>	0,18	72,6	80,3	77,9	12,6
10	<b>26j</b>	0,18	73,4	88,4	59,0	29,4
11	<b>27a</b>	0,22	75,3	99,9	56,2	43,7
12	<b>27b</b>	0,22	68,1	79,4	67,6	14,2

<sup>a</sup> Stężenie, 1 mmol  $\alpha$ -AA /40 g żelu krzemionkowego; eluent: mieszanina *n*-heksanu i MTBE, polarność eluentu dobrana tak, aby współczynnik dla danego związku  $R_f = 0,2$ .

Dane zawarte w Tabeli 4 potwierdzają, że znaczący efekt SDE podczas achiralnej chromatografii kolumnowej jest obserwowany również i dla tej klasy związków. Jego wielkość zależy jednak od struktury pochodnych, budowy obu grup funkcyjnych: grupy acylowej jak i grupy estrowej. Efekt SDE estrów etylowych jest mniejszy w porównaniu z efektem SDE obserwowanym dla estrów metylowych. Tak na przykład, parametr  $\Delta ee$  dla estru etylowego *N*-acetyloleucyny wynosił 31,0%, podczas gdy dla jego analogu metylowego był znacznie większy i wynosił 48,0 %. Szczególnie widoczny spadek wzmocnienia SDE jest w przypadku estrów metylowego i etylowego *N*-acetylofenyloalaniny - **26h** oraz **26i**. Dla estru metylowego **26h** parametr  $\Delta ee$  przyjął wartość 42,2%, a dla estru etylowego tylko 12,6%.

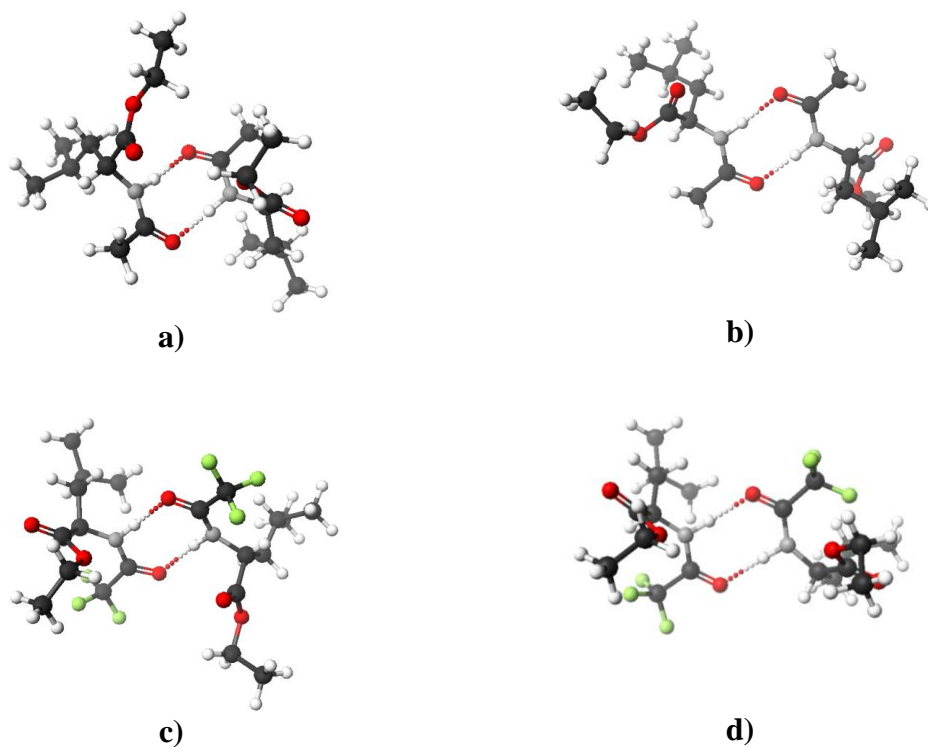
Istotny wpływ na SDE mają również podstawniki w grupie acylowej. Tak na przykład zastąpienie grupy metylowej grupami  $\text{CH}_3\text{O}$ - lub wprowadzając atomy fluoru do grupy acylowej (pochodne **26c**, **26d**, **26e** i **26f**) spowodowało obniżenie parametru  $\Delta ee$  do wartości odpowiednio 6,0% -3,1%, 10% oraz 9,2%. W przypadku pochodnej **26d**, zawierającej grupę trifluorometylową zaobserwowałam nie tylko największe zmniejszenie wartości parametru  $\Delta ee$ , ale również odwrócenie profilu elucji. Z tego względu postanowiłam wykonać obliczenia metodą kwantowo-chemiczną DFT dla dimerów utworzonych z cząsteczek homochiralnych i heterochiralnych związków **26a** i **26d**. Otrzymane wybrane wartości zawarte są w Tabeli 5.

Na podstawie porównania wartości Energii swobodnej Gibbsa ( $\Delta G$ ) widać, że w przypadku związku **26a**, dimer heterochiralny jest trwalszy od dimeru homochiralnego o 0,11 kcal/mol, natomiast w przypadku pochodnej **26d**, dimer utworzony z jednostek homochiralnych jest trwalszy aż o 5,95 kcal/mol od dimeru heterochiralnego. Wyniki obliczeń kwantowo-chemicznych sugerują, że pochodne te w warunkach chromatograficznych ulegają procesowi asocjacji w odmienny sposób.

**Tabela 5** Wybrane parametry fizykochemiczne dla struktur zoptymalizowanych metodą DFT. Do obliczeń parametrów wykorzystano pół-empiryczną metodę PM6, natomiast wartości energii swobodnej Gibbsa podano na podstawie obliczeń DFT.

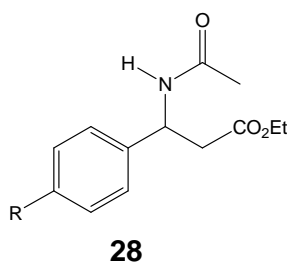
Struktura	Energia swobodna Gibbsa, $\Delta G$ (kcal/mol) <sup>a</sup>	Polaryzowalność, $\alpha$ ( $\text{\AA}^3$ )	Powierzchnia dostępna dla rozpuszczalnika, SASA ( $\text{\AA}^2$ )	Współczynnik podziału woda – oktanol, $\log P$
homochiralna <b>26a</b>	0,11	27,2	424,8	1,725
heterochiralna <b>26a</b>	0,00	27,7	462,5	1,725
homochiralna <b>26d</b>	0,00	30,4	478,8	3,948
heterochiralna <b>26d</b>	5,95	30,3	477,9	3,948

<sup>a</sup> z obliczeń DFT.



**Rysunek 18** Struktury dimerów homochiralnych **26a** (a), heterochiralnych **26a** (b), homochiralnych **26d** (c), and heterochiralnych **26d** (d) zoptymalizowane za pomocą obliczeń DFT przy użyciu programu SCIGRESS. Kolorami szarym, białym, czerwonym i zielonym oznaczono odpowiednio atomy węgla, wodoru, tlenu i fluoru.

W kolejnym etapie badań postanowiłam poddać badaniom na obecność SDE w warunkach chromatografii kolumnowej  $\beta$ -aminokwasu **28**, o strukturze przedstawionej na rysunku 19.[H3]



R = a) H, b) Me, c) F, d) Cl, e) MeO, f) 4-O-CH<sub>2</sub>-O-3

**Rysunek 19** Struktura pochodnych  $\beta$ -aminokwasów **28**.

Inspiracją do podjęcia badań z tą grupą związków był silny efekt SDE w warunkach chromatografii kolumnowej napędzanej grawitacyjnie obserwowany dla  $\beta$ -aminokwasów, zawierających grupę CF<sub>3</sub>- przyłączoną do asymetrycznego atomu węgla **16** (Rysunek 3).[2] Między innymi w oparciu o te wyniki badań, grupę CF<sub>3</sub>- sklasyfikowano jako grupę SDE-foryczną.[H4]

W pierwszym etapie badań również przeprowadziłam optymalizację warunków chromatograficznych dla związku modelowego **28a**, biorąc pod uwagę rodzaj eluentu, stężenie i rodzaj fazy stacjonarnej. Jak wynika z danych zawartych w Tabeli 6, najsilniejszy efekt SDE obserwowany był dla chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym dla mieszaniny *c*-heksanu i MTBE jako eluentu i przy stężeniu 1 mmol związku na 40 gramów żelu krzemionkowego. Dla tych warunków wydajność SDE osiągnęła wartość 21,7%. Ciekawy wynik otrzymałam dla chromatografii kolumnowej przeprowadzonej z zastosowaniem tlenku glinu jako fazy stacjonarnej. Efekt SDE nie tylko uległ znacznemu zmniejszeniu, ale również zaobserwowałam odwrócenie kolejności elucji, jako pierwsza, mniej polarna ulegała wymywaniu frakcja bardziej racemiczna i parametr  $\Delta e_e$  przyjął ujemną wartość (-7,8%). Taki wynik oznacza, że na proces asocjacji w warunkach chromatograficznych istotny wpływ ma również rodzaj fazy stacjonarnej.

**Tabela 6** SDE dla związku **28a** podczas chromatografii kolumnowej napędzanej grawitacyjnie.<sup>a</sup>

L.p.	Początkowe %ee ( <i>R</i> )	Eluent	%ee		$\Delta$ ee	$Y_{SDE}$
			Pierwsza frakcja	Ostatnia frakcja		
1	66,6	<i>c</i> -heksan/AcOEt (2 : 1)	75,4	26,6	48,8	-
2	66,6	<i>c</i> -heksan/AcOEt (1 : 1)	71,2	43,8	27,4	-
3	71,6	MTBE/ <i>c</i> -heksan (2 : 1)	>99,9	50,6	49,3	7,9
4	61,0	MTBE/ <i>c</i> -heksan (2 : 1)	>99,9	44,4	55,4	3,5
5	69,4	MTBE/ <i>c</i> -heksan (2 : 1) <sup>b</sup>	>99,9	33,2	66,7	21,7
6	69,4	Et <sub>2</sub> O/ <i>c</i> -heksan (4 : 1)	97,0	44,4	52,6	-
7	69,4	Toluen/ACN (10 : 1)	84,0	61,8	22,2	-
8	71,6	Toluen/ACN (5 : 1)	74,6	65,4	9,2	-
9	73,0	<i>c</i> -heksan/AcOEt (2 : 1) <sup>c</sup>	69,0	76,8	-7,8	-
10	69,2	Toluen/ACN (10 : 1) <sup>c</sup>	73,0	62,4	10,6	-

<sup>a</sup> żel krzemionkowy, 230-400 mesh jako faza stacjonarna; stężenie 1 mmol związku/30 g żelu krzemionkowego;

<sup>b</sup> stężenie 1 mmol związku/40 g żelu krzemionkowego

<sup>c</sup> tlenek glinu (neutralny I) jako faza stacjonarna

MTBE - eter *tert*-butylowo metylowy, ACN - acetonitryl

W kolejnym etapie przeprowadziłam chromatografię kolumnową dla pozostałych pochodnych  $\beta$ -aminokwasów **28b–f**, zawierających różne podstawniki w położeniu *para* w pierścieniu fenylowym. Otrzymane wyniki zebrałam w Tabeli 7. Jak widać, wszystkie pochodne w tych warunkach ulegały silnemu efektowi SDE. Na podstawie wysokich wartości wydajności SDE ( $Y_{SDE}$ ) można zakwalifikować chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym jako prostą i wydajną metodę w enancjomerycznym oczyszczaniu tej grupy związków. Wyniki te również potwierdzają, że SDE jest zjawiskiem ogólnym dla tej grupy związków.

**Tabela 7** SDE związków **28** w warunkach achiralnej chromatografii kolumnowej<sup>a</sup>

L.p.	$\beta$ -AA	Początkowe %ee ( <i>R</i> )	%ee		$\Delta$ ee	$Y_{SDE}$
			Pierwsza frakcja	Ostatnia frakcja		
1	<b>28a</b>	69,4	>99,9	33,2	66,7	21,7
2	<b>28a</b>	94,4	>99,9	69,4	30,5	70,8
3	<b>28b</b>	74,0	>99,9	51,0	48,9	14,4
4	<b>28c</b>	79,8	>99,9	36,6	63,3	37,1
5	<b>28d</b>	71,7	>99,9	27,4	72,5	27,6
6	<b>28e</b>	61,8	>99,9	38,6	61,3	23,4
7	<b>28f</b>	69,4	>99,9	33,6	66,3	31,3

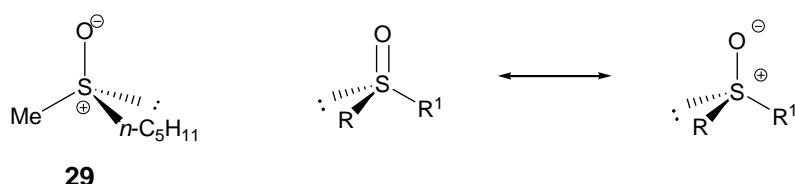
<sup>a</sup> stężenie - 1 mmol związku/40 g żelu krzemionkowego (230-400 mesh); eluent - MTBE-*c*-heksan (2 : 1).

We wszystkich przypadkach otrzymałam z dużą wydajnością enancjomerycznie czyste frakcje. W porównaniu do krystalizacji, gdzie rodzaj podstawników może istotnie zmieniać rozpuszczalność, metoda chromatograficznego wzbogacania związków jest metodą bardziej uniwersalną, gdzie raz znalezione warunki mogą być zastosowane do innych pochodnych tej samej klasy związków chemicznych.

### SDE związków zawierających wiązanie sulfinylowe

W moich badaniach nad zjawiskiem SDE w warunkach chromatografii kolumnowej uwzględniłam również związki zawierające centrum chiralne na atomie innym niż węgiel, jak również związki o innym typie chiralności.

I tak, interesujące były badania z udziałem związków zawierających w swojej strukturze wiązanie sulfinylowe. Sulfotlenki mają budowę piramidalną i w przypadku obecności dwóch różnych podstawników mogą występować w postaci dwóch enancjomerów, w których rolę czwartego podstawnika pełni para elektronowa. Obecność struktury rezonansowej, w której ujemny ładunek obecny jest na atomie tlenu, podczas gdy atom siarki przyjmuje ładunek dodatni sugeruje, że związki te mogą tworzyć w roztworze asocjaty poprzez wytworzenie silnego oddziaływania dipolowego.[H1]

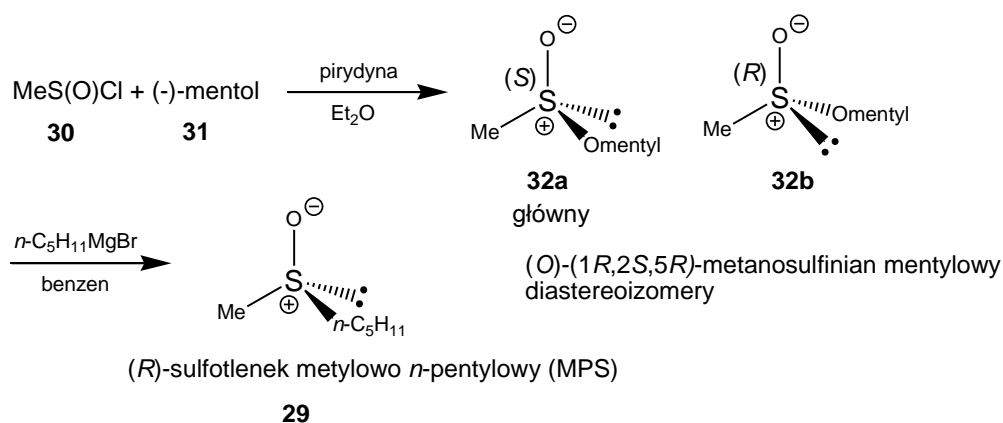


**Rysunek 20** Struktura sulfotlenku metylo-*n*-pentyloвого (**29**, MPS) (a) i struktury rezonansowe wiązania sulfinylowego (b).

W literaturze naukowej dostępne są dwa artykuły na temat efektu SDE wykazywanego przez związki zawierające wiązanie sulfinylowe.[21, 22] W pierwszym z artykułów autorzy napotkali na problem stereochemicznej odtwarzalności wyników podczas reakcji asymetrycznego utleniania siarczków alkilowo-arylowych, na skutek obecności efektu SDE podczas oczyszczania produktów utleniania za pomocą chromatografii typu "flash". Na podstawie analizy chromatograficznej na kolumnie chiralnej stwierdzono, że poszczególne frakcje różniły się proporcją enancjomerów. Efekt SDE obserwowany był również podczas chromatografii "flash" na tlenku glinu, jak również na fazie odwróconej. [22]

W kolejnym artykule badaniom na obecność efektu SDE podczas grawitacyjnej chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym poddano prazole **11** (rysunek 3), stosowane jako leki z grupy inhibitorów pompy protonowej.[21] Stwierdzono, że w przypadku tej grupy związków efekt SDE zależał od rodzaju eluentu, największe wzmocnienie SDE zaobserwowano dla MTBE, a także dla mieszaniny octanu etylu z chlorkiem metylenu. Natomiast efekt SDE był znikomy podczas chromatografii kolumnowej w eluencie zawierającym metanol – parametr  $\Delta e_e$  wyniósł tylko 2%. Analiza struktury krystalograficznej omeprazolu wykazała, że cząsteczki tworzą heterochiralne dimery lub homochiralne oligomery za pomocą wiązań wodorowych.[21, H7] Tak więc dodatek polarnego, protycznego rozpuszczalnika wpływa na asocjację cząsteczek zaburzając ten proces.

Do badań nad efektem SDE wybrałam sulfotlenek metylowo *n*-pentyłowy (MPS), o stosunkowo prostej budowie w porównaniu z sulfotlenkami opisanymi powyżej, bez dodatkowych grup funkcyjnych, czy pierścieni aromatycznych, mogący tworzyć asocjaty tylko i wyłącznie poprzez wiązanie typu dipol–dipol. Sulfotlenek ten w postaci skaleticznej, wzbogaconej w *R*-enancjomer został otrzymany metodą Andersa[39] w reakcji zachodzącej poprzez sulfinian mentylowy (sulfinian Phillipsa)[40] ze stosunkowo niskim nadmiarem enancjomerycznym równym 34,62% ee. Niski nadmiar enancjomeryczny związku modelowego w badaniach nad efektem SDE pozwolił oszacować, na ile metoda chromatograficzna jest efektywna i przydatna w enancjomerycznym wzbogacaniu tej grupy związków.



**Rysunek 21** Synteza związku modelowego **29**.

Podobnie jak w przypadku badań z udziałem związków posiadających wiązanie amidowe w pierwszym etapie przeprowadziłam optymalizację warunków chromatograficznych tak, aby obserwować wzmocnienie SDE. Otrzymane wyniki zawarłam w Tabeli 8.

Pierwszą obserwacją było to, że we wszystkich zastosowanych eluentach kolejność elucji była taka sama i początkowo zebrane frakcje były enancjomerycznie wzbogacone, a frakcje kolejne



enancjomerycznie zubożone, w porównaniu z wyjściową próbką. Największe wzmocnienie SDE zaobserwowałam podczas chromatografii kolumnowej w następujących eluentach: octanie etylu, mieszaninie octanu etylu z *c*-heksanem. Związek modelowy ulegał SDE w znacznie mniejszym stopniu w mieszaninie *c*-heksanu z acetonem i w mieszaninie octanu etylu i *c*-heksanu z dodatkiem 7% metanolu. Oznacza to, że podobnie jak to miało miejsce w przypadku prazoli, proces asocjacji poprzez oddziaływania dipolowe ulega zaburzeniu w obecności metanolu. Konkurencyjne oddziaływania pojawiają się w przypadku obecności acetonu w układzie.

**Tabela 8** Optymalizacja warunków chromatograficznych dla związku modelowego MPS **29** z 34.62% ee.

L.p.	Eluent	Pierwsza frakcja (% ee)	Ostatnia frakcja (% ee)	$\Delta ee$
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /AcOEt (5/1) <sup>a</sup>	74,32	28,64	45,68
2	AcOEt <sup>a</sup>	97,42	3,90	93,52
3	AcOEt/ <i>c</i> -heksan (5/1) <sup>a</sup>	>99,99	13,00	86,99
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeCN (5/1) <sup>a</sup>	57,26	28,64	28,62
5	MeCN/toluen (1/1) <sup>a</sup>	61,70	31,12	30,58
6	Aceton/ <i>c</i> -heksan (1/3) <sup>a</sup>	48,98	33,78	15,20
7	AcOEt/ <i>c</i> -heksan /MeOH (5/1/0.5) <sup>a</sup>	50,08	29,30	20,78
8	AcOEt/ <i>c</i> -heksan (5/1) <sup>b</sup>	85,50	15,92	69,58
9	AcOEt/ <i>c</i> -heksan (5/1) <sup>c</sup>	>99,99	13,98	86,01
10	AcOEt/ <i>c</i> -heksan (5/1) <sup>d</sup>	74,28	21,22	53,06
11	AcOEt/ <i>c</i> -heksan (5/1) <sup>e</sup>	>99,99	31,08	68,91

<sup>a</sup>Stężenie MPS: 1 mmol:30 g.

<sup>b</sup>Stężenie MPS: 1 mmol:15 g.

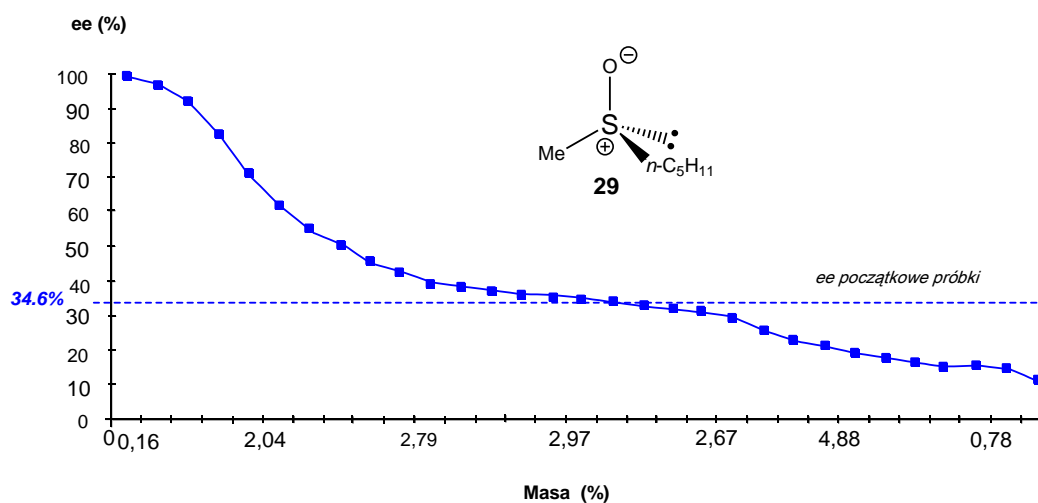
<sup>c</sup>Stężenie MPS: 1 mmol:60 g.

<sup>d</sup>Zastosowano żel krzemionkowy 70-230 mesh.

<sup>e</sup>MPS z 55,24% ee został wykorzystany w chromatografii.

Dodatkowo stwierdziłam, że wielkość uziarnienia żelu krzemionkowego również wpływa na wzmocnienie SDE. I tak, podczas kolumny chromatograficznej z zastosowaniem żelu krzemionkowego w większych wymiarach (70–230 mesh) zaobserwowałam zmniejszenie efektu SDE. Ponadto kolumna chromatograficzna przeprowadzona dla próbki związku modelowego o większym nadmiarze enancjomerycznym 55% ee dostarczyła frakcje enancjomerycznie wzbogacone z większą wydajnością. Jednak najważniejszym wnioskiem wynikającym z tej pracy jest fakt, że metoda chromatograficzna jest bardzo użyteczna w enancjomerycznym oczyszczaniu sulfotlenków, udało się otrzymać enancjomerycznie czyste frakcje wychodząc z próbki o niskim nadmiarze enancjomerycznym. Na podstawie tych badań zakwalifikowałam wiązanie sulfinyłowe

jako grupę SDE-foryczną, która łatwo uczestniczy w procesie asocjacji w roztworze, a przez to generuje efekt SDE.[H4]

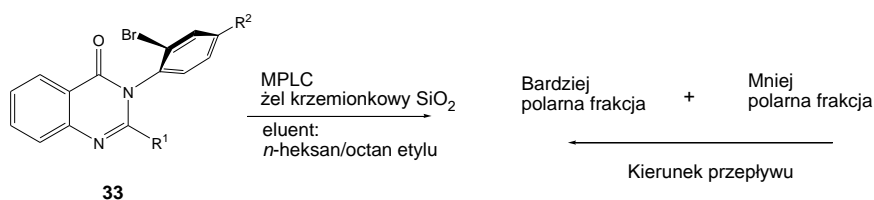
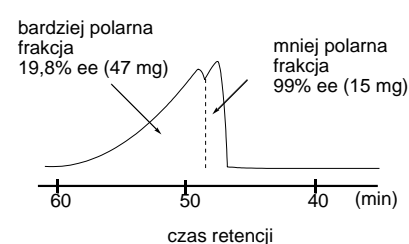
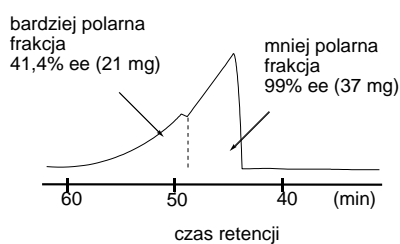
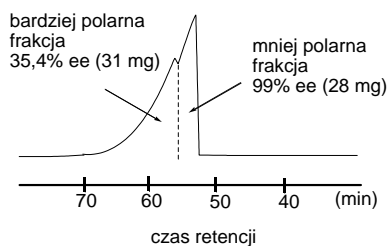


**Rysunek 22** Profil elucji otrzymany w eksperymencie 3 (Tabela 8): początkowe ee próbki 34,6%; eluent: AcOEt–*c*-heksan (5:1); stężenie: 1 mmol:30 g.

### SDE z udziałem związków chiralnych osiowo, pochodnych chinazolinonu

Kolejną grupą związków, które uwzględniłam w swoich badaniach to pochodne chinazolinonu zaliczane do grupy leków GABA-ergicznymi. Są to związkami chiralne osiowo na skutek zahamowanej rotacji wokół wiązania C–N. Związki te zostały otrzymane poprzez reakcję asymetrycznej desymetryzacji z nadmiarami enancjomerycznymi w przedziale 28-99% ee. Tylko nieliczne związki udało się otrzymać w postaci enancjomerycznie czystej, dlatego też w kolejnym etapie badań nad efektem SDE, postanowiłam skupić się na opracowaniu wydajnej metody ich enancjomerycznego wzbogacania.[H6] Badania te prowadziłam wspólnie z grupą badawczą profesora Osamu Kitagawy (Shibaura Institute of Technology in Tokyo), a na pracę w moim laboratorium zdecydował się student Shumpei Terada.

W pierwszym etapie zastosowaliśmy chromatografię cieczową średniociśnieniową (MPLC), która okazała się skuteczna w przypadku związków amidowych.[38] Na rysunku 23 przedstawiony jest schematycznie podział skałemicznej próbki na dwie frakcje, mniej polarną i bardziej polarną. Na chromatogramach MPLC takiemu podziałowi towarzyszy rozdzielanie pików.

A: (*P*)-**33a** (63 mg, 65,8% ee)B: (*P*)-**33a** (62 mg, 80,2% ee)C: (*P*)-**33a** (63 mg, 41,0% ee)**Rysunek 23** SDE związku **33a** w warunkach chromatografii MPLC.[H7]

I tak, dla związku **33a** otrzymane wyniki prezentuje rysunek 17. Polarność eluentu (mieszanina *n*-heksanu i octanu etylu) została tak dobrana, aby czas retencji wyniósł około jednej godziny. Eksperyment dla związku **33a** przeprowadziliśmy dla próbek skalemicznych, wzbogaconych w *P*-enancjomer o następujących wartościach nadmiarów enancjomerycznych: 65,5%, 80,2% i 41,0%. Dla wszystkich próbek zaobserwowaliśmy rozdzielanie pików podczas chromatografii MPLC. Frakcja mniej polarna, wmywana jako pierwsza zawierała enancjomerycznie czysty związek (>99% ee), frakcja bardziej polarna, zatrzymywana dłużej na żelu krzemionkowym charakteryzowała się mniejszym nadmiarem enancjomerycznym. Eksperyment z próbką związku o względnie niskim ee (podpunkt c) pokazuje, że metoda chromatografii MPLC jest skuteczna również dla takich próbek, otrzymaliśmy czysty enancjomer z wysoką 33,8% wydajnością.

Skuteczność metody MPLC potwierdziły również badania przeprowadzone z udziałem pozostałych pochodnych **33**, a otrzymane wyniki zebrałam w Tabeli 9. Podobnie jak dla związku **33a**, w przypadku wszystkich pozostałych pochodnych obserwowaliśmy granicę rozdziału pików na chromatogramach, jak również udało się otrzymać czyste enancjomery z wysoką wydajnością.

**Tabela 9** SDE pochodnych **33** w warunkach chromatografii MPLC z zastosowaniem mieszaniny *n*-heksan/octan etylu jako eluencie.

L.p.	Związek <b>33</b>			Skład eluentu	Bardziej polarna frakcja mg, %ee	Mniej polarna frakcja mg, %ee	Y <sub>SDE</sub>	
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	mg, %ee					
1	<b>33a</b>	Me	H	63, 65,8	3	31, 35,4	28, >99	53,6
2	<b>33a</b>	Me	H	62, 80,2	3	21, 41,4	37, >99	66,2
3	<b>33a</b>	Me	H	63, 41,0	3	47, 19,8	15, >99	33,8
4	<b>33b</b>	Me	Me	57, 68,2	4	28, 40,8	24, >99	50,0
5	<b>33c</b>	Me	OMe	30, 58,6	2	18, 37,8	10, >99	51,2
6	<b>33c</b>	Me	OMe	60, 30,0	2	49, 18,2	6, >99	16,9
7	<b>33d</b>	Me	Cl	42, 28,4	3	27, 18,0	3, >99	11,1
8	<b>33f</b>	Et	H	63, 68,0	8	32, 42,2	27, >99	51,1
9	<b>33g</b>	Et	Me	59, 66,8	9	31, 38,0	27, >99	54,9

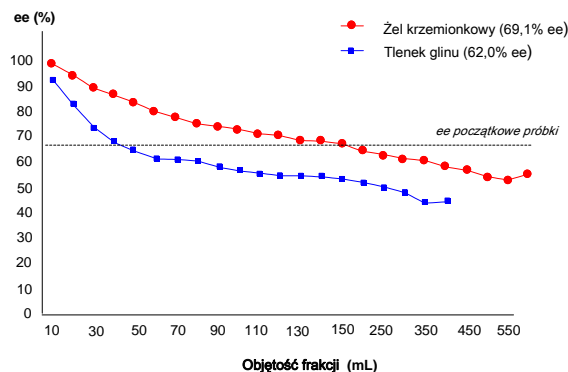
Dalsze badania nad efektem SDE z udziałem tej grupy związków postanowiłam poszerzyć o chromatografię kolumnową napędzaną grawitacyjnie. Jako związek modelowy wybrałam związek **33f**. Po przeprowadzeniu optymalizacji warunków chromatograficznych okazało się, że tym razem największe wzmocnienie SDE było obserwowane w mieszaninie *n*-heksan-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:2), parametr Δee wyniósł 45,5%, a pierwsza frakcja zawierała **33f** enancjomerycznie wzbogacony (eksperyment 8; 97,4% ee). Wszystkie otrzymane wyniki zawiera Tabela 10.

**Tabela 10** Optymalizacja warunków chromatografii kolumnowej napędzanej grawitacyjnie dla związku **33f**<sup>a</sup>

L.p.	Eluent	Początkowe ee (%)	Stężenie 1mmol <b>33f</b> /g żelu	% ee		Δee
				Pierwsza frakcja <sup>b</sup>	Ostatnia frakcja <sup>b</sup>	
1	<i>n</i> -heksan-AcOEt (6 : 1)	64,8	40	75,4	63,0	12,4
2	<i>n</i> -heksan-AcOEt (6 : 1)	66,2	50	85,8	62,4	23,4
3	<i>c</i> -heksan-AcOEt (7 : 1)	65,5	50	82,4	61,6	20,8
4	<i>c</i> -heksan-MTBE (5 : 1)	65,6	50	89,0	59,8	29,2
5	<i>c</i> -heksan-Et <sub>2</sub> O (3 : 1)	64,9	50	75,6	62,6	13,0
6	<i>c</i> -heksan-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1 : 1)	66,1	50	94,6	57,6	37,0
7	<i>c</i> -heksan-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1 : 1)	68,9	40	96,6	57,8	38,8
8	<u><i>n</i>-heksan-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 : 2)</u>	<u>69,1</u>	<u>40</u>	<u>97,4</u>	<u>52,2</u>	<u>45,5</u>
9	<i>c</i> -heksan-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -PhBr (1 : 1 : 0.01) <sup>b</sup>	69,0	40	91,2	48,4	42,8
10	<i>n</i> -heksan-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1 : 2) <sup>c</sup>	62,0	40	91,6	44,8	46,8

<sup>a</sup> Użyto żel krzemionkowy (230–400 mesh), R<sub>f</sub> ≈ 0,2. <sup>b</sup> R<sub>f</sub> = 0,3. <sup>c</sup> Tlenek glinu (90 active neutral, I, 70-230 mesh ASTM) jako faza stacjonarna.

Warto wspomnieć, że silny efekt SDE był również obserwowany podczas chromatografii kolumnowej z udziałem tlenku glinu jako fazy stacjonarnej (eksperyment 10, Tabela 10). Porównanie eksperymentów z żelazem krzemionkowym i tlenkiem glinu jako fazami stacjonarnymi przedstawia rysunek 24.



**Rysunek 24** Graficzne przedstawienie chromatografii kolumnowej związku **33f** na żelu krzemionkowym i tlenku glinu w *n*-heksanie-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> jako eluencie. W nawiasie podano początkowe nadmiary enancjomeryczne próbek.[H7]

Eksperymenty z udziałem pozostałych pochodnych **33a,b** and **33e-h** w najbardziej optymalnych warunkach, tj. eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> lub mieszanina CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-*n*-heksan w zależności od wartości współczynnika retencji R<sub>f</sub> (dobór na podstawie TLC), stężenie 1 mmol związku na 40 gramów żelu krzemionkowego, potwierdziły ogólność zjawiska SDE w tych warunkach. Otrzymane wyniki zawarłam w Tabeli 11.

**Tabela 11** SDE związków **33a-b**, **33e-h** podczas chromatografii kolumnowej napędzanej grawitacyjnie na żelu krzemionkowym jako fazie stacjonarnej.<sup>a</sup>

L.p.	Związek	Eluent	% ee			Δee
			Początkowe	Pierwsza frakcja	Ostatnia frakcja	
1	<b>33a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	90,6	>99	54,2	45,7
2	<b>33a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	80,0	>99	65,0	34,9
2	<b>33a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	64,2	>99	44,6	55,3
4	<b>33a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	45,1	96,8	31,0	65,8
5	<b>33b</b>	<i>n</i> -heksan-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1 : 2.5)	62,0	>99	36,4	63,5
6	<b>33b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	62,0	98,2	38,2	60,0
7	<b>33e</b>	<i>n</i> - heksan -CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1 : 7)	60,6	90,4	46,6	43,8
8	<b>33f</b>	<i>n</i> - heksan -CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1 : 2)	69,1	97,4	52,2	45,5
9	<b>33g</b>	<i>n</i> - heksan -CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1 : 2)	70,3	>99	50,2	49,7
10	<b>33h</b>	<i>n</i> - heksan -CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1 : 1.5)	66,0	92,6	45,8	46,8

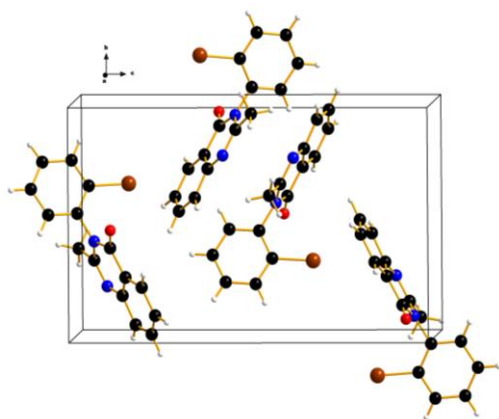
<sup>a</sup>Żel krzemionkowy (230-400 mesh), R<sub>f</sub> ≈ 0,2; stężenie: 1 mmol of **33** /40 g żelu krzemionkowego

Jak wynika z danych zawartych w Tabeli 11, wszystkie pochodne ulegały silnemu SDE. Dla związków **33a,b** i **33g** otrzymałam enancjomerycznie czyste frakcje wychodząc z próbek o następujących nadmiarach enancjomerycznych: 64%, 62% i 70% ee oraz dodatkowo dla związku **33b**, zmniejszając polarność eluentu poprzez wprowadzenie *n*-heksanu.

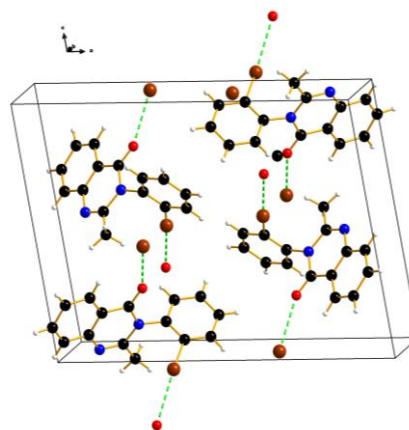
Porównując wyniki otrzymane dla chromatografii MPLC i chromatografii napędzanej grawitacyjnie można wysnuć wniosek, że zgodnie z oczekiwaniami metoda MPLC jest metodą bardziej skuteczną w enancjomerycznym wzbogacaniu związków. Dla każdego związku **33** obserwowaliśmy wyraźną granicę pomiędzy pikami na chromatogramach MPLC, świadcząca o oddzieleniu nadmiaru czystego enancjomeru. W przypadku chromatografii napędzanej grawitacyjnie otrzymałam profile elucji, w których w sposób stopniowy zmieniała się proporcja enancjomerów, od wartości najwyższej (>90% ee) do wartości najniższej (>30% ee).

Silny efekt SDE obserwowany dla pochodnych chinazolinonu **33** był spowodowany silną asocjacją cząsteczek w warunkach chromatograficznych poprzez międzycząsteczkowe wiązanie halogenowe pomiędzy atomem bromu jednej cząsteczki i atomem tlenu drugiej cząsteczki. Bardzo istotnych informacji na temat uprzywilejowanych oddziaływań homo- lub hetero-chiralnych i możliwego mechanizmu SDE dostarcza analiza analizy krystalograficznych struktur krystalicznych form racemicznej i enancjomerycznie czystej dla związku **33a**. Jak wynika z rysunku 25, wiązanie halogenowe tworzy się tylko pomiędzy cząsteczkami heterochiralnymi w kryształach formy racemicznej. Obecność wiązania halogenowego powoduje, że kryształy racemiczne są bardziej trwałe od kryształów chiralnych. Potwierdzają to również parametry fizyczne, takie jak temperatura topnienia, gęstość kryształów. I tak, są one wyższe dla kryształów racemicznych: 140-142 °C i  $D_x = 1,650 \text{ g/cm}^3$  (105°C i  $D_x = 1,605 \text{ g/cm}^3$  dla kryształów chiralnych).

a) (*P*)-**33a** (99% ee)



b) *rac*-**33a** (racemat)



**Rysunek 25** Komórka krystaliczna (*P*)-**33a** (a) i *rac*-**33a** (b) z zaznaczonym wiązaniem halogenowym.

W zaprezentowanym opisie zaprezentowałam wybrane wyniki opublikowane w pracach H1-H6 i H9. Praca H7 jest pracą przeglądową, w której została opisana synteza optycznie czynnych związków sulfinylowych, a także przykłady związków, dla których zaobserwowano efekt SDE na drodze chromatografii kolumnowej. Praca ta porusza problem właściwej procedury określania wydajności stereochemicznej asymetrycznej syntezy tej grupy związków. Praca H8 jest również pracą przeglądową, w której opisane zostały podstawy fizykochemiczne efektu SDE, zebrana została terminologia naukowa, a także opisane przykłady związków, które ulegały SDE podczas chromatografii kolumnowej i podczas przemian fizykochemicznych, takich jak sublimacja i destylacja.

Podsumowując, w swoich badaniach dokonałam analizy na ile chromatografia kolumnowa jest przydatna i efektywna w enancjomerycznym wzbogacaniu chiralnych związków skalemicznych. Otrzymane wyniki potwierdzają, że metoda ta ma zastosowanie do związków w stanie stałym i ciekłym, jak również do tych próbek, które charakteryzują się niewielkim nadmiarem enancjomerycznym. Wykazałam, że w każdym laboratorium chemicznym proces enancjomerycznego wzbogacania jest możliwy do przeprowadzenia za pomocą prostej metody chromatograficznej.

Z drugiej jednak strony, otrzymane wyniki potwierdzają, że proces SDE w większym lub mniejszym stopniu, towarzyszy chromatografii kolumnowej dla wielu klas związków chemicznych. W związku z tym, należy zwracać szczególną uwagę, aby etap oczyszczania chromatograficznego nie zmienił stereochemicznej wydajności reakcji asymetrycznych.

Jednym z ważniejszych aspektów mojej pracy badawczej jest to, że mogą uczestniczyć w niej studenci w ramach pobytów finansowanych przez program Erasmus + KA107 (Takuma Hosaka z Shibaura Institute of Technology w Tokyo, 2017), a także w ramach porozumienia pomiędzy UJK i SIT (studenci Shumpei Terada - 2015 i Tomomi Imai- 2016).

## **5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).**

Moje zainteresowania naukowe skupiają się wokół stereochemii, reakcji asymetrycznych i efektu SDE, a także syntezy związków makrocyclicznych i aktywnych biologicznie związków z układem laktonowym.

Tematyka pracy doktorskiej dotyczyła syntezy i badania właściwości katalitycznych rezorcynoarenów, zawierających pierścień bora-oksazyno-oksazolidynowy. Po obronie tematykę związaną z chemią supramolekularną kontynuowałam we współpracy z Panem dr hab. Mariuszem

Urbaniakiem. W trakcie studiów doktoranckich (1 rok) na Wydziale Technologii Żywności Akademii Rolniczej we Wrocławiu w grupie badawczej Profesora Czesława Wawrzeńczyka, rozpoczęłam badania nad syntezą związków zawierających układ laktonowy o potencjalnych właściwościach aplikacyjnych, w wielu gałęziach przemysłu (kosmetycznego, spożywczego), a także w medycynie i farmacji. W wyniku tej współpracy jestem współautorką 6 patentów, a także jednej pracy naukowej (Flavour and Fragrance Journal, 2008, 23, 416–425). Tematyką laktonową zajmowałam się również po doktoracie, opracowując metodę syntezy laktonów zawierających pierścienie aromatyczne w swojej strukturze (załącznik 4).

Po doktoracie podjęłam współpracę z Profesorem V.A. Soloshonkiem, podejmując jakże ważny temat enancjomerycznego wzbogacania związków skałecicznych w oparciu o zjawisko SDE. Współpraca ta została poszerzona o inne ośrodki naukowe zagraniczne jak i krajowe. Do wspólnych badań zostali włączeni studenci z Shibaura Institute of Technology w ramach umowy pomiędzy uniwersytetami, a następnie w ramach programu Erasmus + KA107.

Do badań dołączyły, w ubiegłym roku: Pani dr Anna Kołus, Pani dr Magdalena Marcinkowska, a od tego roku Pani dr Magdalena Kwiatkowska. Planujemy wspólne złożenie grantu w panelu Sonata Bis, finansującego projekty realizowane przez nowe zespoły badawcze.

### Zestawienie opracowań naukowych

Oryginalne prace twórcze opublikowane w czasopismach JRC	29
Publikacje spoza listy JRC	-
Rozdziały w monografii	1
Publikacje po doktoracie	23
Sumaryczny IF	108,771
Suma punktów MNiSW	715
Cytowania bez autocytowań	155
Indeks Hirscha	10
Patenty	10
Zgłoszenia patentowe	
Komunikaty ustne na konferencjach	1
Komunikaty	11



**Literatura:**

- [1] a) R. Breslow, Z.-L. Cheng, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107, 5723–5725; b) D. K. Kondepudi, R. J. Kaufman, N. Singh, *Science*, 1990, 250 975–976; c) C. Viedma, *Phys. Rev. Lett.*, 2005, 94 065504; d) Y. Saito, H. Hyuga, *Rev. Mod. Phys.*, 2013, 85, 603–621; e) T. Kawasaki, H. Tanaka, T. Tsutsumi, T. Kasahara, I. Sato, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128(18) 6032–6033; f) K. Soai, T. Kawasaki, A. Matsumoto, *Acc. Chem. Res.*, 2014, 47 3643–3654.
- [2] V. A. Soloshonok, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 45, 766–769.
- [3] K. D. Klika V. A., Soloshonok, *Helv. Chim. Acta*, 2014, 97, 1583–1589.
- [4] K. C. Cundy and P. A. Crooks, *J. Chromatogr.*, 1983, 281, 17–23.
- [5] V. A. Soloshonok, C. Roussel, O. Kitagawa, A. E. Sorochinsky, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, 41 4180–4188.
- [6] J. Martens, R. Bhushan, *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* 1992, 15, 1–27.
- [7] J. Martens, R. Bhushan, *Isr. J. Chem.* 2016, 56, 990–1009.
- [8] A. Wzorek, A. Sato, J. Drabowicz, V. A. Soloshonok, *Isr. J. Chem.* 2016, 56, 977–989.
- [9] J. Drabowicz, A. Jasiak, A. Wzorek, A. Sato, V. A. Soloshonok, *Arkivoc*, 2017, part ii, 557–578.
- [10] R. Charles, E. Gil-Av, *J Chromatogr.*, 1984, 298, 516–520.
- [11] J. Zheng, S.-L. You, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2014, 53, 13244–13247.
- [12] M. Takahashi, H. Tanabe, T. Nakamura, D. Kuribara, T. Yamazaki & O. Kitagawa, *Tetrahedron*, 2010, 66, 288–296.
- [13] R. Baciocchi, G. Zenoni, M. Mazzotti, M. Morbidelli, *J. Chromatogr. A*, 2002, 944, 225–240.
- [14] R. Matusch, C. Coors, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1989, 28, 626–627.
- [15] R.-M. Nicoud, J.-N. Jaubert, I. Rupprecht, J. Kinkel, *Chirality*, 1996, 8, 234–243.
- [16] M. Nakajima, K. Kanayama, I. Miyoshi, S.-I. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 9519–9520.
- [17] M. Nakajima, I. Miyoshi, K. Kanayama, S.-I. Hashimoto, *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 2264–2271.
- [18] K. Tanaka, H. Osuga, H. Suzuki, Y. Shogase, Y. Kitahara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1998, 935–940.
- [19] M. Maeno, E. Tokunaga, T. Yamamoto, T. Suzuki, Y. Ogino, E. Ito, M. Shiro, T. Asahi, N. Shibata, *Chem. Sci.*, 2015, 6, 1043–1048.
- [20] M. Maeno, H. Kondo, E. Tokunaga, N. Shibata, *RSC Adv.* 2016, 6, 85058–85062.
- [21] W. Song, Y. Zhou, Y. Fu, W. Xu, *Tetrahedron: Asymmetry* 2013, 24, 909–912.
- [22] P. Diter, S. Taudien, O. Samuel, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 370–378.
- [23] W.-L. Tsai, K. Hermann, E. Hug, B. Rohde, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta*, 1985, 68, 2238–

- 2243.
- [24] J. L. Aceña, A.E. Sorochinsky, T. Katagiri, V. A. Soloshonok, *Chem. Commun.*, 2013, 49, 373–375.
- [25] A. E. Sorochinsky, T. Katagiri, T. Ono, A. Wzorek, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *Chirality*, 2013, 25, 365–368.
- [26] J. Jacques A. Collet, S. H. Wilen (1981) In *Enantiomers, racemates, and resolutions*, J. Wiley & Sons, Inc., New York, Chichester, Brisbane, Toronto.
- [27] J. Han, D. J. Nelson, A.E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok, *Curr. Org. Synth.*, 2011, 8, 310–317.
- [28] A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok (2013) In *Self-disproportionation of enantiomers of enantiomerically enriched compounds in Topics in Current Chemistry*. In: Schurig V (ed) *Differentiation of enantiomers II*, vol 341. Springer-Verlag GmbH, Berlin, pp 301–340.
- [29] G. Pracejus, *Liebigs Ann. Chem.*, 1959, 622, 10–22.
- [30] H. Kwart, D. P. Hoster, *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 1867–1870.
- [31] D. L. Garin, D. J. Cooke Greco, L. Kelley, *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 1249–1251.
- [32] V. A. Soloshonok, H. Ueki, M. Yasumoto, S. Mekala, J.S. Hirschi, D.A. Singleton, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 12112–12113.
- [33] L. A. Paquette, C. J. Lau, *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 1634–1635.
- [34] S. Abás, C. Arróniz, E. Molins, C. Escolano, *Tetrahedron*, 2018, 74, 867–871.
- [35] J. Martens, R. Bhushan, *Helv Chim Acta*, 2014, 97, 161–187.
- [36] (a) T. Williams, R. G. Pitcher, P. Bommer, J. Gutzwiller and M. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 1871–1872; (b) A. Dobashi, N. Saito, Y. Motoyama and S. Hara, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 307–308; (c) B. S. Jursic and S. I. Goldberg, *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 7172–7174.
- [37] V. A. Soloshonok, A. Wzorek, K. D. Klika, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2017, 28, 1430–1434.
- [38] T. Nakamura, K. Tateishi, S. Tsukagoshi, S. Hashimoto, S. Watanabe, V. A. Soloshonok, J. L. Aceña, O. Kitagawa, *Tetrahedron*, 2012, 68, 4013–4017.
39. (a) K. K. Andersen, W. Gaffield, N. E. Papanikolaou, J. Foley and R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 5637–5646; (b) K. K. Andersen, *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 1953–1956.
40. H. Phillips, *J. Chem. Soc.*, 1925, **127**, 2552–2587.

Alicja Wzorek