

**Dr Remigiusz Żurawiński**  
**Centrum Badań Molekularnych**  
**i Makromolekularnych PAN**  
**Sienkiewicza 112, 90-363 Łódź**

## **AUTOREFERAT**

### **ZAŁĄCZNIK NR 3**

**DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO**

ŁÓDŹ, 2019

**I. NAZWISKO I IMIĘ:****Remigiusz Żurawiński****II. POSIADANE STOPNIE NAUKOWE**

- 1985 magister inżynier chemii  
Wydział Chemii, Politechnika Łódzka  
Tytuł pracy magisterskiej : "Wykorzystanie fragmentacji Groba jako metody usuwania reszt fosfonianowych z  $\beta$ -halogenofosfonianów dialkylowych o znaczeniu syntetycznym"  
Promotor: Doc. dr Ryszard Bodalski
- 1997 doktor nauk chemicznych  
Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi  
Tytuł rozprawy doktorskiej: "Zastosowanie związków heteroorganicznych w syntezie biologicznie aktywnych układów cyklopentenonowych i cyklopentanonowych"  
Promotor: Prof. dr hab. Marian Mikołajczyk

**III. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH.**

- 09.1985 - 03.1988 - chemik  
Zakład Organicznych Związków Siarki, Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk, 90-363 Łódź, Sienkiewicza 112
- 04.1988 - 03.1999 - asystent  
Zakład Organicznych Związków Siarki, Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk, 90-363 Łódź, Sienkiewicza 112
- 04.1999 - 01.2009 - adiunkt  
Zakład Chemii Heteroorganicznej (zmiana nazwy zakładu), Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk, 90-363 Łódź, Sienkiewicza 112
- 02.2009 - - asystent  
Dział Chemii Organicznej (zmiana nazwy zakładu), Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk, 90-363 Łódź, Sienkiewicza 112

**IV. 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. 2017 R. POZ. 1789):**

**A) TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO:**

*Fosfoniany jako reagenty i bloki budulcowe w syntezie związków biologicznie czynnych*

**B) WYKAZ MONOTEMATYCZNYCH PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE**

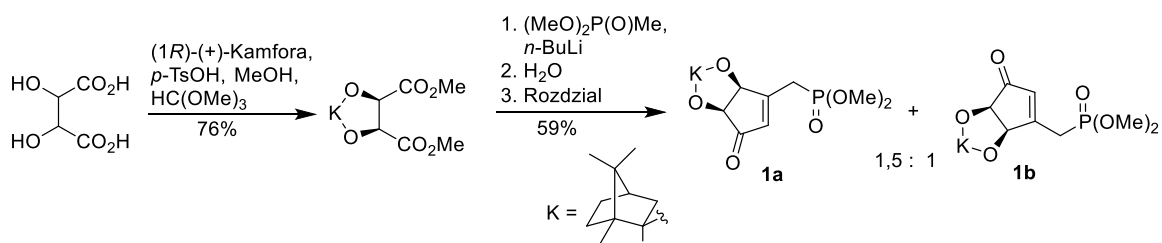
- [H-1] R. Żurawiński, M. Mikina, M. Mikołajczyk, "Stereocontrolled synthesis of enantiopure anticancer cyclopentenone prostaglandin analogues: (-)- and (+)-TEI-9826", *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2794-2799.  
(Punktacja MNiSW = 32, IF<sub>2010</sub> = 2.484)
- [H-2] R. Żurawiński, M. Mikołajczyk, M. Cieślak, K. Królewska, J. Kaźmierczak-Barańska, "Synthesis and *in Vitro* Cytotoxicity of Cross-Conjugated Prostaglandin A and J Series and Their Hydroxy Derivatives", *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7000-7012.  
(Punktacja MNiSW = 35, IF<sub>2015</sub> = 3.559)
- [H-3] B. Łukasik, W. Perlikowska, R. Żurawiński R, M. Mikołajczyk, "The Synthesis of Enantiomerically Pure Stereomers of Rosaprostol", *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9798-9802.  
(Punktacja MNiSW = 40, IF<sub>2015</sub> = 4.785)
- [H-4] W. Perlikowska, R. Żurawiński, M. Mikołajczyk, "A new and expeditious synthesis of all enantiomerically pure stereoisomers of rosaprostol, an antiulcer drug", *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2234-2239.  
(Punktacja MNiSW = 30, IF<sub>2016</sub> = 2.337)
- [H-5] B. Łukasik, M. Mikołajczyk, G. Bujacz, R. Żurawiński, "Synthesis and the absolute configuration of both enantiomers of 4,5-dihydroxy-3-(formyl)cyclopent-2-enone acetonide as a new chiral building block for prostanoid synthesis", *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 807-816.  
(Punktacja MNiSW = 35, IF<sub>2015</sub> = 3.559)
- [H-6] R. Żurawiński, B. Łukasik, "Concise synthesis of a new chiral cyclopentenone building block for prostaglandins and their derivatives", *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 10.1002/ejoc.201900102.  
(Punktacja MNiSW = 35, IF<sub>2017</sub> = 2.882)

### C) OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO/ARTYSTYCZNEGO WW. PRACY/PAC I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA

Fosfoniany będące pięciowartościowymi tetrakoordynacyjnymi związkami fosforoorganicznymi zawierającymi pojedyncze wiązanie C-P, stanowią jedną z najczęściej stosowanych klas związków chemicznych m.in. w medycynie (leki), rolnictwie (nawozy i herbicydy), syntezie chemicznej (katalizatory), procesach przemysłowych (chelatacja metali i uzdatnianie wody) oraz produktach konsumenckich (kosmetyki i detergenty).<sup>1</sup> Ponadto aktywowane fosfoniany, np.  $\beta$ -ketofosfoniany, są użytecznymi i cennymi odczynnikami w syntezie organicznej. Ich atrakcyjność jako reagentów w dużym stopniu związana jest z łatwością ich modyfikacji.  $\beta$ -Ketofosfoniany można łatwo funkcjonalizować przy atomie węgla  $\alpha$  i  $\gamma$  w reakcji ich odpowiednich anionów z elektrofilami lub na atomie węgla w grupie karbonylowej w reakcji z nukleofilami. Łatwe tworzenie anionu w pozycji  $\alpha$  do grupy fosforylowej umożliwia dalsze zastosowanie  $\beta$ -ketofosfonianów w reakcji olefinowania Hornera. Spośród aktywowanych fosfonianów, szczególnie użytecznymi materiałami wyjściowymi w syntezie różnych typów związków biologicznie aktywnych okazały się zabezpieczone kamforą, diastereoizomeryczne 3-[(dimetoksyfosforylo)metylo]-4,5-dihydroksycyklopent-2-enony **1**. Te fosfonianowe bloki budulcowe zaprojektowane i otrzymane w laboratorium Profesora Mariana Mikołajczyka<sup>2</sup> zostały z powodzeniem wykorzystane w syntezie enancjomerycznych izoterrein<sup>2</sup> i obu enancjomerów karbocyklicznego nukleozydu neplanocyny A.<sup>3</sup> Fosfoniany **1** można łatwo funkcjonalizować w pozycjach C2 i C3 pierścienia cyklopentenonowego. Z tego względu, związki te wydawały się być dobrymi substratami, np. w syntezie prostaglandyn i ich pochodnych.

Prostaglandyny stanowią ważną klasę związków naturalnych wywodzących się z nienasyconych 20-węglowych kwasów tłuszczowych. Związki te wytwarzane są w większości tkanek i organów ludzkich, w których pełnią rolę lokalnych hormonów. Do podstawowych funkcji, które spełniają prostaglandyny w żywych organizmach, należą: kontrola metabolizmu lipidów, aktywności mięśni gładkich, systemu rozrodczego i centralnego układu nerwowego.<sup>4</sup> Ponadto, prostaglandyny serii A i J oraz ich analogi, charakteryzujące się obecnością chemicznie reaktywnego  $\alpha,\beta$ -nienasyconego ugrupowania karbonylowego, wykazują aktywność przeciwnowotworową i przeciwwirusową.<sup>5</sup> Złożone struktury prostaglandyn wraz z ich szerokim spektrum aktywności biologicznej stymulowały rozwój nowych metod ich syntezy przez ponad 50 lat.<sup>6</sup> Obecnie związki te i ich pochodne otrzymuje się głównie na drodze trzech podstawowych strategii: (i) sekwencyjnego wprowadzania łańcuchów  $\omega$  i  $\alpha$  do odpowiednio sfunkcjonalizowanego szkieletu cyklopentanu; (ii) cyklizacji prowadzącej do utworzenia pięciocząłowej cyklicznej struktury zawierającej jeden z docelowych łańcuchów bocznych, a następnie wprowadzeniu drugiego  $\alpha$ - lub  $\omega$ -łańcucha; (iii) procedurze 'one-pot' polegającej na 1,4-addycji łańcucha  $\omega$  do cyklopentenonowego bloku budulcowego, a następnie reakcji utworzonego anionu enolanowego z odpowiednim elektrofilowym komponentem w celu wprowadzenia łańcucha  $\alpha$ .<sup>7</sup> Powyższe strategie bazują głównie na chiralnych substratach takich jak lakton Corey'a i jego pochodne,<sup>6,8</sup> 4-sililoksy- lub 4-alkoksy pochodne cyklopent-2-enonu oraz na acetonidzie 4,5-dihydroksycyklopent-2-enonu.<sup>6,9</sup> Synteza tych cyklopentanonowych i cyklopentenonowych pochodnych jest wieloetapowa i często wymaga stosowania drogich lub/i trudno dostępnych reagentach.

W przeciwieństwie do w/w chiralnych substratów, diastereoizomeryczne fosfoniany **1a** i **1b** można łatwo otrzymać z 45% wydajnością z optycznie nieaktywnego kwasu mezo-winowego na drodze dwuetapowej sekwencji reakcji, obejmującej jego całkowitą desymetryzację w katalizowanej kwasem reakcji z (+)-kamforą i ortomórczanem metylu oraz reakcję utworzonego diestru dimetylu z anionem metylofosfonianu dimetylu (Schemat 1).



**Schemat 1.** Synteza diastereoizomerycznych fosfonianów **1a** i **1b**.

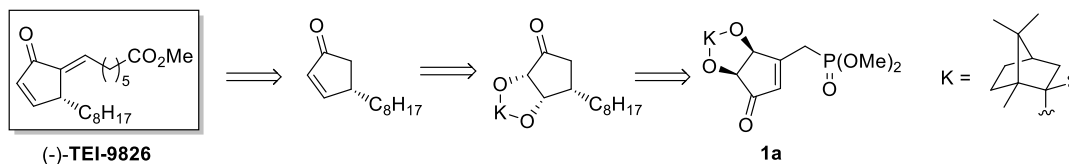
Szybki dostęp do chiralnych fosfonianów **1**, jak również możliwość ich łatwej funkcjonalizacji w pozycji C2 i C3, zachęciły mnie do wykorzystania tych związków jako materiałów wyjściowych do opracowania uniwersalnej i efektywnej strategii syntezy biologicznie aktywnych krzyżowo sprzężonych cyklopentenonów oraz pochodnych kwasu 19,20-dinorprostanowego. Ponadto, w ramach prowadzonych badań opracowane zostały syntezy dwóch nowych chiralnych bloków budulcowych, które mogą być przydatne w syntezie bioaktywnych cyklopentanonów i cyklopentenonów.

[H-1] R. Żurawiński, M. Mikina, M. Mikołajczyk, "Stereocontrolled synthesis of enantiopure anticancer cyclopentenone prostaglandin analogues: (-)- and (+)-TEI-9826", *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2794-2799. (Punktacja MNiSW = 32, IF<sub>2010</sub> = 2.484)

Wśród wielu krzyżowo sprzężonych pochodnych prostaglandyn, ester metylowy 12-epi-13,14-dihydro-15-deoksy- $\Delta^7$ -PGA<sub>1</sub>, znany jako (-)-**TEI-9826**, skupił na sobie szczególną uwagę wielu grup badawczych.<sup>10</sup> Związek ten wykazuje wysoką aktywność cytotoksyczną w stosunku do szeregu linii komórek nowotworowych a jednocześnie charakteryzuje się znacznie wyższą trwałością w surowicy w porównaniu z  $\Delta^7$ -PGA<sub>1</sub>.<sup>11</sup> (-)-**TEI-9826** jest także aktywny *in vivo* w stosunku do komórek opornych na *cis*-platynę<sup>12</sup> co czyni z niego obiecujący środek terapeutyczny w leczeniu chorób nowotworowych. Te obiecujące właściwości przeciwnowotworowe **TEI-9826**, zachęciły mnie do wyboru tego związku jako związku modelowego do opracowania ogólnej strategii syntezy krzyżowo sprzężonych pochodnych prostaglandyn w oparciu o diastereoizomeryczne fosfoniany **1**.

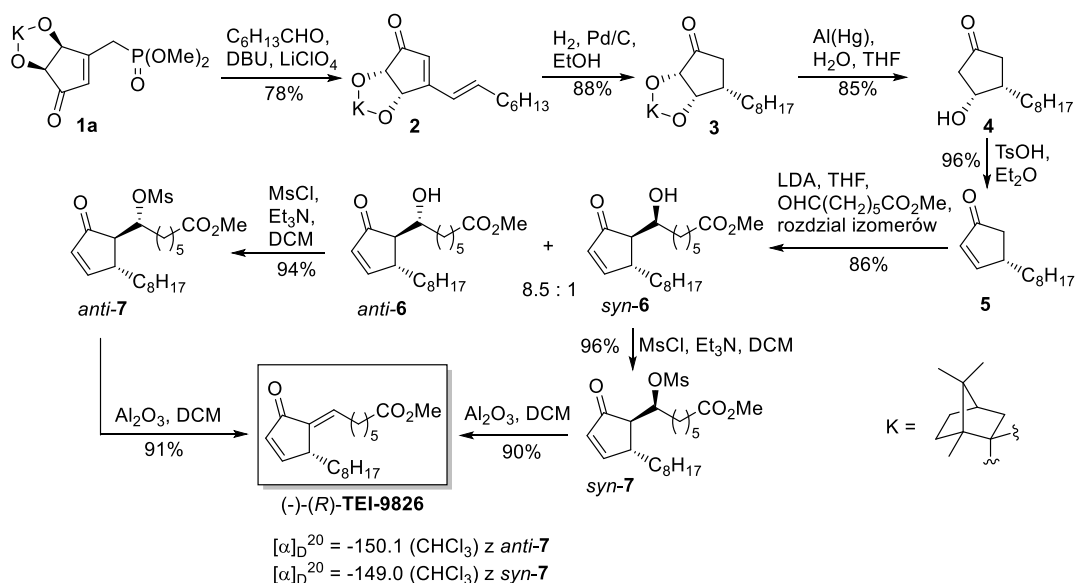
Zgodnie z przyjętą strategią syntezy przedstawioną retrosyntetycznie na Schemacie 2, wprowadzenie odpowiedniego łańcucha  $\omega$  do pierścienia cyklopentenonu miało zostać zrealizowane w reakcji olefinowania Hornera, a następnie uwodornieniu utworzonego egzocyklicznego wiązania podwójnego węgiel-węgiel. Kolejne etapy przewidywały odpowiednio przekształcenie zabezpieczonego ugrupowania *cis*-diolu do układu enonu, oraz

wprowadzenie łańcucha  $\alpha$  w sekwencji przemian obejmujących reakcję aldolową i eliminację.

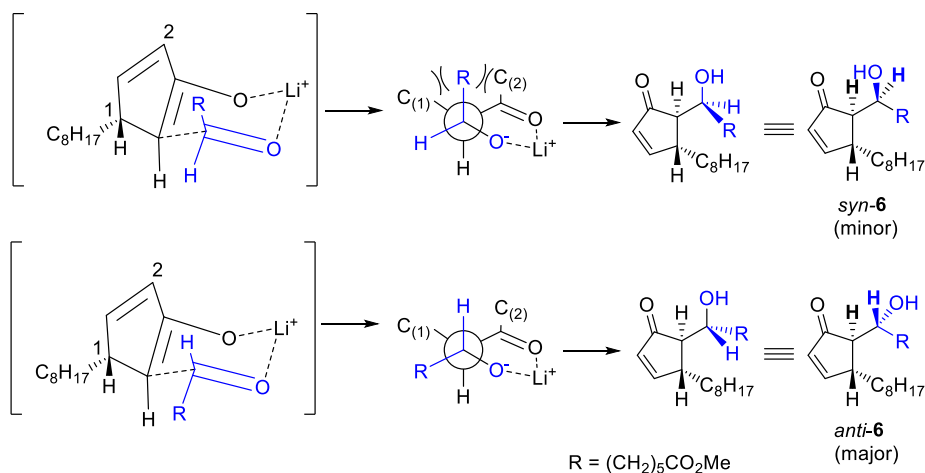


**Schemat 2.** Analiza retrosyntetyczna (-)-TEI-9826.

Praktyczną realizację tego planu przedstawia Schemat 3. Syntezę (-)-TEI-9826 rozpoczęła przeprowadzona w łagodnych warunkach (DBU/LiClO<sub>4</sub>) reakcja olefinowania Hornera z udziałem diastereoizomeru **1a** i heptanal. Powstały w jej wyniku z wydajnością 78% dienon **2**, w kolejnym etapie syntezy został poddany uwodornieniu w obecności katalizatora palladowego (Pd/C). Uwodornienie endocyklicznego podwójnego wiązania węgiel-węgiel w **2** zachodziło z pełną diastereoselektywnością pod stereokontrolą chiralnego ugrupowania *cis*-diolu prowadząc do powstania cyklopentanonu **3** o konfiguracji *S* nowo utworzonego centrum stereogenicznego na atomie węgla C3. Konwersja zabezpieczonego kamforą ugrupowania *cis*-diolu do podwójnego wiązania węgiel-węgiel została zrealizowana na drodze dwuetapowej sekwencji reakcji, obejmującej redukcjne otwarcie pierścienia dioksolanowego za pomocą amalgamatu glinu,<sup>13</sup> a następnie eliminację wody z utworzonego hydroksycyklopentanonu (+)-**4**. Kolejny etap syntezy polegał na wprowadzeniu łańcucha  $\alpha$  w reakcji aldolowej enonu (-)-**5** z 6-formyloheksanem metylo. Powstała mieszanina diastereoizomerycznych aldoli *anti*- i *syn*-**6** w stosunku 8,5 : 1 została rozdzielona za pomocą chromatografii kolumnowej. Absolutna konfiguracja na atomie węgla C7 w aldolach **6** została przypisana w oparciu o wartość stałych sprzężenia protonów przy węglach C7 i C8. Powstawanie w przewodzie aldolu o konfiguracji *anti* jest zgodne z obserwacjami opisanymi w literaturze<sup>14</sup> i można je wytłumaczyć mniejszą zawadą przestrzenną w cyklicznym stanie przejściowym niż w przypadku stanu przejściowego prowadzącego do izomeru *syn*. Kolejne transformacje polegały na przekształceniu aldoli **6** w odpowiednie mesylany *syn* i *anti*-**7**, które pod wpływem obojętnego Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ulegały eliminacji tworząc (-)-(*R*)-TEI-9826. Identyczny wynik stereochemiczny eliminacji grupy metanosulfonylowej z mesylanów *anti*- i *syn*-**7** można wyjaśnić przyjmując, że reakcja eliminacji z udziałem mesylanu *anti*-**7** zachodzi zgodnie z mechanizmem E1cB, podczas gdy izomer *syn* ulega eliminacji według mechanizmu E2.<sup>15</sup> Całkowita wydajność tej siedmioetapowej syntezy wyniosła 42%.

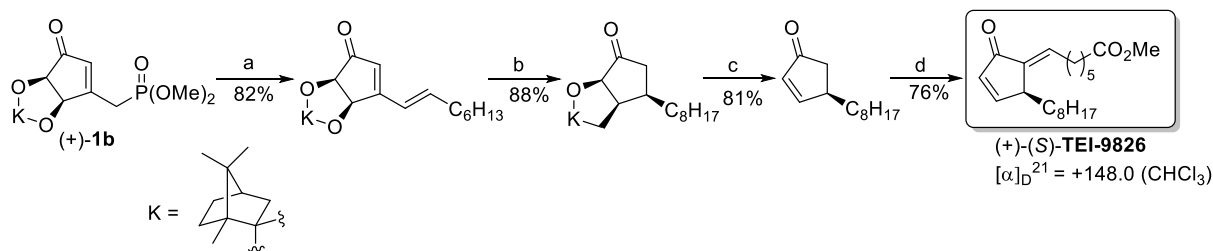


**Schemat 3.** Synteza (-)-(R)-TEI-9826 z fosfonianu **1a**.



**Schemat 4.** Stany przejściowe prowadzące do aldoli *syn*- i *anti*-6.

W analogiczny sposób z diastereoizomeru **1b** otrzymany został prawoskrętny enancjomer **TEI-9826**. Jednakże w tym przypadku aby uniknąć niepotrzebnych operacji związanych z izolowaniem i oczyszczaniem związków pośrednich, niektóre transformacje zostały przeprowadzone jako reakcje „one-pot”. Dotyczy to dwuetapowej konwersji zabezpieczonego kamforą ugrupowania *cis*-diolu do endocyklicznego wiązania podwójnego węgiel-węgiel, jak również trzyetapowego procesu związanego z wprowadzeniem łańcucha  $\alpha$ . Zastosowanie tej prostszej procedury pozwoliło na otrzymanie (+)-(S)-TEI-9826 w czterech etapach z wydajnością całkowitą 44%.



**Schemat 5.** Synteza (+)-(R)-**TEI-9826** z fosfonianu **1b**. Reagenty i warunki: (a) C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>CHO, DBU, LiClO<sub>4</sub>, THF; (b) H<sub>2</sub>, Pd/C; (c) (i) Al(Hg), (ii) TsOH; (d) (i) LDA, OHC(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>Me; (ii) MsCl, Et<sub>3</sub>N; (iii) Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, DCM.

Podsumowując, w oparciu o zabezpieczone kamforą diastereoizomeryczne fosfoniany **1a-b** jako materiały wyjściowe, opracowana została efektywna i najwydajniejsza jak do tej pory, siedmioetapowa synteza obu enancjomerów **TEI 9826**, związku o właściwościach przeciwnowotworowych. Kluczowy etap tej syntezy polegał na diastereoselektywnej redukcji endocyklicznego wiązania podwójnego węgiel-węgiel prowadzącej do powstania trójpodstawionego cyklopentanonu **3** o konfiguracji *cis* wszystkich podstawników. Opracowana strategia syntezy ma charakter uniwersalny i pozwala na otrzymanie krzyżowo sprzężonych pochodnych prostaglandyn o różnych łańcuchach  $\alpha$  i  $\omega$ .

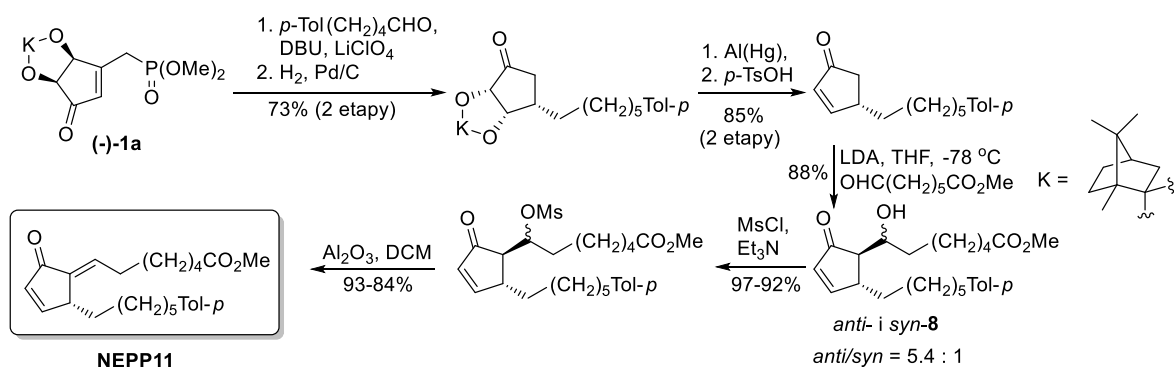
**[H-2]** R. Żurawiński, M. Mikołajczyk, M. Cieślak, K. Królewska, J. Kaźmierczak-Barańska, "Synthesis and *in Vitro* Cytotoxicity of Cross-Conjugated Prostaglandin A and J Series and Their Hydroxy Derivatives", *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7000-7012. (Punktacja MNiSW = 35, IF<sub>2015</sub> = 3.559)

Kontynuując swoje badania związane z syntezą i właściwościami biologicznymi krzyżowo-sprzężonych pochodnych prostaglandyn, zwróciłem uwagę na dwie pochodne prostaglandyn serii A i J (oznaczone jako **NEPP11** i *iso-NEPP11*). Związki te wykazują silne właściwości neurotroficzne.<sup>16</sup> Zwiększają one odporność komórek nerwowych HT22 na stres oksydacyjny, stymulują wzrost neurytów<sup>17</sup> oraz hamują indukowaną manganem apoptozę w komórkach PC12<sup>18</sup>

Pomimo dużego zainteresowania naukowców właściwościami neuroochronnymi i neuroregeneracyjnymi **NEP11** i jego analogu typu J, w literaturze brak jest danych eksperymentalnych dotyczących zarówno syntezy tych związków, jak również informacji o ich oczekiwanej aktywności przeciwnowotworowej. Skłoniło mnie to do wyboru tych związków jako swoich kolejnych celów syntetycznych.

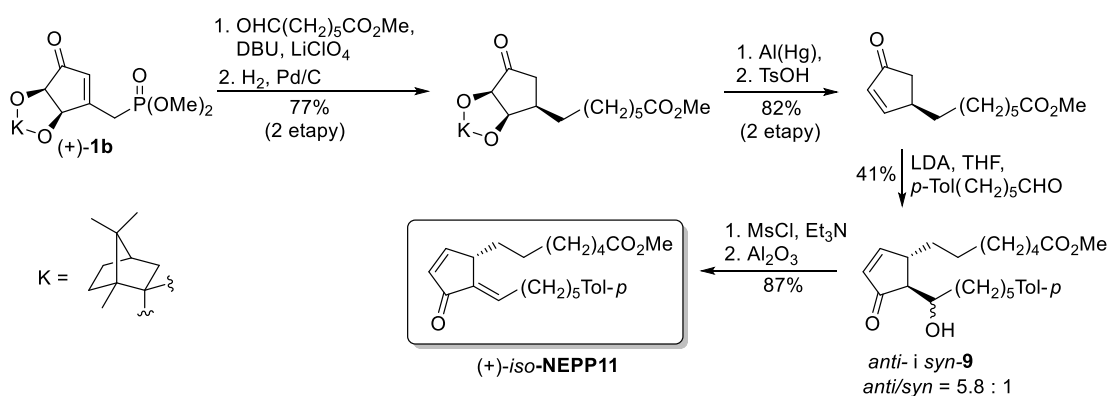
Enancjomerycznie czysty **NEPP11** i jego analog typu J otrzymane zostały z diastereoizomerycznych fosfonianów **1b** i **1a** zgodnie ze strategią opracowaną przy syntezie **TEI-9826**. Można w niej wyróżnić cztery podstawowe etapy: (i) przyłączenie odpowiedniego łańcucha  $\alpha$  lub  $\omega$  do pierścienia cyklopentenonowego; (ii) asymetryczne uwodornienie endocyklicznego wiązania podwójnego węgiel-węgiel; (iii) przekształcenie chiralnego ugrupowania *cis*-diolu w wiązanie podwójne węgiel-węgiel; (iv) instalację właściwego podstawnika  $\alpha$ - lub  $\omega$ -alkilidenu. Synteza **NEPP11** w oparciu o przedstawioną strategię została zaprezentowana na Schemacie 6. Pomimo siedmiu etapów **NEPP11** został ostatecznie otrzymany z wydajnością całkowitą około 48%.





**Schemat 6.** Synteza **NEPP11** z fosfonianu **1a**.

Synteza *iso*-**NEPP11** została zrealizowana w analogiczny sposób przedstawiony na Schemacie 7. W tym przypadku (+)-*iso*-**NEPP11** został otrzymany z **1b** z wydajnością całkowitą 22%.



**Schemat 7.** Synteza *iso*-**NEPP11**.

Otrzymane związki **NEPP11** i *iso*-**NEPP11**, jak również związki pośrednie w ich syntezie (aldol *anti*-**8** oraz aldole *syn*-**9** i *anti*-**9**), zostały poddane badaniom w celu określenia ich cytotoksyczności w stosunku do wybranych linii ludzkich komórek nowotworowych (HL-60, K562 i HeLa) oraz komórek prawidłowych HUVEC. **NEPP11** i *iso*-**NEPP11** wykazywały większą cytotoksyczność w stosunku do komórek HL-60 i HeLa niż użyte jako związki referencyjne oba enancjomery **TEI-9826** (Tabela 1). Jednocześnie *iso*-**NEPP11** był znacznie mniej toksyczny w stosunku do komórek prawidłowych HUVEC, podczas gdy cytotoksyczność **NEPP11** w była porównywalna z cytotoksycznością (*R*)-**TEI-9826**. W przeciwieństwie do *iso*-**NEPP11**, cyklopentenonowe pochodne prostaglandyn serii J, zawierające podstawnik hydroksylowy przy atomie węgla C13 *anti*-**9** i *syn*-**9**, były całkowicie nietoksyczne w stosunku do każdej z badanych linii komórkowych. Z kolei cyklopentenonowa pochodna prostaglandyn serii A z podstawnikami hydroksylowym przy atomie węgla C7 *anti*-**8**, skutecznie zabijała komórki nowotworowe K562 i HeLa, będąc praktycznie nietoksyczną w stosunku do komórek HL-60. Po 48 godzinach cytotoksyczność *anti*-**8** była równa cytotoksyczności krzyżowo sprzężonej pochodnej *iso*-**NEPP11** oraz pięć razy wyższa niż obserwowana dla (*S*)-**TEI-9826**. Ponadto obok selektywnej toksyczności w stosunku do linii komórek nowotworowych, *anti*-**8** nie wykazywał żadnego negatywnego wpływu na przeżywalność komórek prawidłowych HUVEC, co czyni go szczególnie obiecującym obiektem do dalszych badań biologicznych. Sposób

wytwarzania *anti-8* jak i jego potencjalne zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej zostało opatentowane (PL 219807).

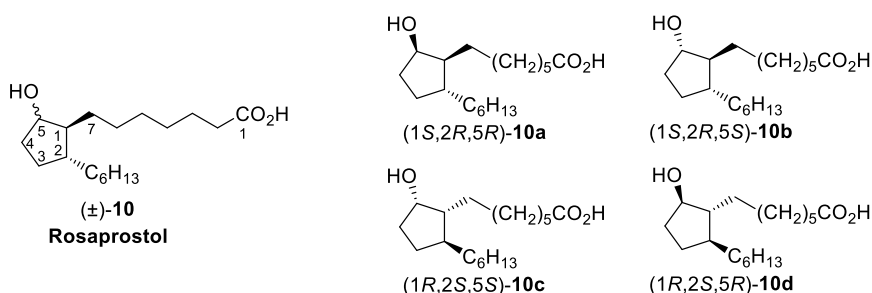
**Tabela 1.** Wartość IC<sub>50</sub> obliczona w oparciu o wielkość dawki.

Compound	HL-60		K562		HeLa		HUVEC	
	IC <sub>50</sub> 24h	IC <sub>50</sub> 48h	IC <sub>50</sub> 24h	IC <sub>50</sub> 48h	IC <sub>50</sub> 24h	IC <sub>50</sub> 48h	IC <sub>50</sub> 24h	IC <sub>50</sub> 48h
( <i>R</i> )-TEI-9826	80 μM	5 μM	nd	nd	300 μM	200 μM	nd	100 μM
( <i>S</i> )-TEI-9826	80 μM	5 μM	nd	nd	80 μM	10 μM	nd	200 μM
NEPP11	40 μM	1 μM	4 μM	1 μM	3 μM	2 μM	100 μM	100 μM
<i>iso</i> -NEPP11	> 1 mM	5 μM	nd	nd	> 1 mM	8 μM	nd	> 1 mM
<i>anti-8</i>	> 1 mM	> 1 mM	> 1 mM	4 μM	5 μM	2 μM	> 1 mM	> 1 mM
<i>syn-9</i>	> 1 mM	> 1 mM	nd	nd	> 1 mM	> 1 mM	nd	> 1 mM
<i>anti-9</i>	> 1 mM	> 1 mM	nd	nd	> 1 mM	> 1 mM	nd	> 1 mM

nd - nie określono

[H-3] B. Łukasik, W. Perlikowska, R. Żurawiński R, M. Mikołajczyk, "The Synthesis of Enantiomerically Pure Stereomers of Rosaprostol", *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9798-9802. (Punktacja MNiSW = 40, IF<sub>2015</sub> = 4.785)

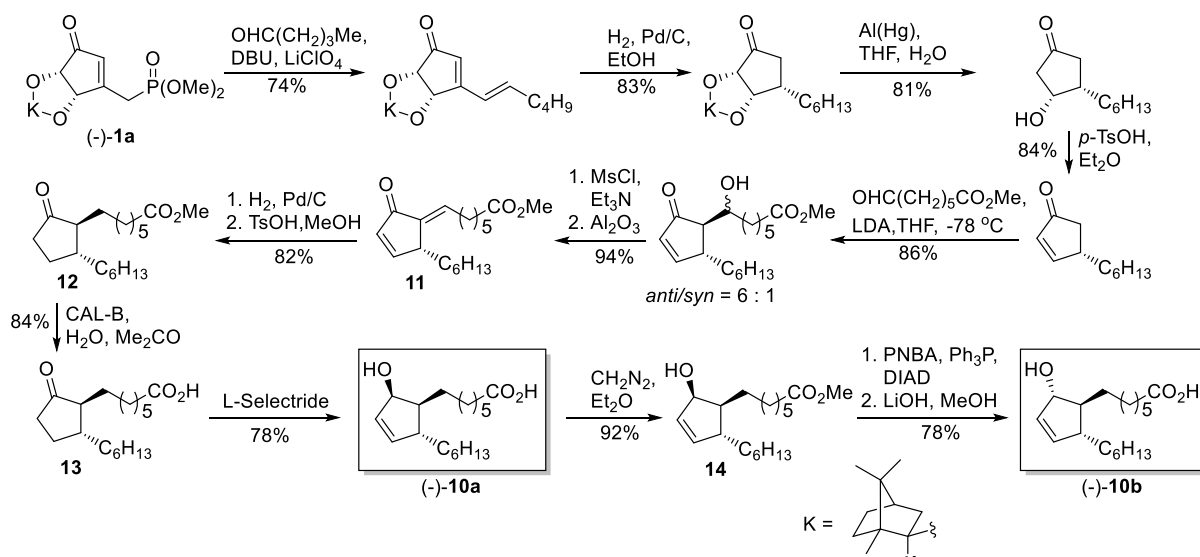
Kolejny fragment prezentowanego cyklu prac poświęcony jest rozszerzeniu opracowanej strategii syntezy krzyżowo sprzężonych pochodnych prostaglandyn na pochodne kwasu prostanowego. Celem tych prac było opracowanie syntezy enancjomerycznie czystych stereoizomerów rosaprostolu i późniejszym zbadaniu ich aktywności biologicznej. Rosaprostol (**10**) jest nazwą handlową kwasu 7-(2-heksylo-5-hydroksycyklopentylo)heptanowego, który należy do grupy pochodnych kwasu 19,20-dinorprostanowego. Ze względu na układ *trans* podstawników przy atomie węgla C1 i C2, **10** występuje w postaci czterech stereoizomerów, których struktury zostały przedstawione na Schemacie 8. Sól sodowa **10**, jako mieszanina racemiczna 1 : 1 izomerów 1,2-*trans*-1,5-*cis* i 1,2-*trans*-1,5-*trans*, stosowana jest we Włoszech pod nazwą Rosal® w leczeniu wrzodów żołądka i dwunastnicy.



**Schemat 8.** Struktura, system numeracji i wzory wszystkich stereoizomerów rosaprostolu.

Pomimo tego, że racemiczny rosaprostol był przedmiotem wielu syntez opracowanych w różnych ośrodkach badawczych,<sup>19</sup> to do momentu rozpoczęcia naszych prac ukazała się tylko jedna publikacja poświęcona otrzymaniu estru metylowego tego związku w postaci czystych stereoizomerów. W roku 2007 Csaky i współpracownicy<sup>20</sup> opisali krótką asymetryczną syntezę dwóch stereoizomerycznych estrów metylowych rosaprostolu. Niestety otrzymane związki charakteryzowały się niskim nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym ok. 20%.

Podobnie jak miało to miejsce w przypadku syntezy (-)-(*R*)-**TEI-9826**, materiałem wyjściowym w opracowanej syntezie stereoizomerów rosaprostolu (**10**) był enancjomerycznie czysty zabezpieczony kamforą 3-[(dimetoksyfosorylo)metylo]-4,5-dihydroksycyklopent-2-enon **1a** (Schemat 9). Początkowe etapy syntezy obejmowały: (i) wprowadzenie odpowiedniego łańcucha ω w reakcji Hornera a następnie uwodornienie utworzonego wiązania podwójnego węgiel-węgiel; (ii) dwuetapową transformację zabezpieczonego ugrupowania *cis*-diolu w wiązanie podwójne węgiel-węgiel; (iii) wprowadzenie odpowiedniego alkilidenu łańcucha α. Otrzymany w sekwencji powyższych operacji dienon **11**, poddany został reakcji uwodornienia wodorem w obecności 10% Pd/C, dając cyklopentanon **12** w postaci mieszaniny izomerów 1,2-*cis* i 1,2-*trans* w stosunku 55:45. W wyniku potraktowania surowej mieszaniny po uwodornieniu kwasem *p*-toluenosulfonowym w metanolu, stosunek izomerów uległ zmianie i wyniósł 93:7 na korzyść termodynamicznie bardziej trwałego izomeru *trans*. Hydroliza grupy estrowej w **12** przeprowadzona w łagodnych warunkach przy udziale lipazy *Candida antarctica B* (CAL-B) jako biokatalizatora, pozwoliła na otrzymanie odpowiedniego kwasu **13** z wydajnością 84%. W ostatnim etapie syntezy, w wyniku redukcji grupy karbonylowej w cyklopentanonie **13** przeprowadzonej przy pomocy L-selektidu, otrzymany został enancjomerycznie czysty stereoizomer rosaprostolu (-)-(*1S,2R,5R*)-**10a**. Wydajność całkowita tej dziewięcioetapowej syntezy wyniosła 18%. Stereoizomer rosaprostolu **10b** został otrzymany z **10a** na drodze inwersji konfiguracji na węglu C5. W tym celu **10a** pod wpływem diazometanu został przekształcony w ester metylowy **14**, który następnie w procedurze typu 'one-pot', obejmującej jego reakcję z kwasem *p*-nitrobenzoesowym w warunkach reakcji Mitsunobu,<sup>21</sup> a następnie hydrolizę utworzonego *p*-nitrobenzoesanu, przekształcony został w stereoizomer (-)-(*1S,2R,5S*)-**10b** z wydajnością 72% (**10a** do **10b**). Pozostałe dwa stereoizomery **10b** i **10d** można otrzymać w analogicznej sekwencji reakcji wychodząc z fosfonianu **1b**.



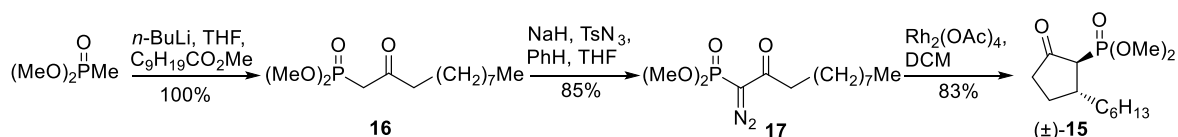
**Schemat 9.** Synteza stereoizomerów rosaprostolu **10a** i **10b**.

Chociaż opracowana metoda syntezy pozwalała na otrzymanie stereoizomerów rosaprostolu, to nie była ona w pełni satysfakcjonująca z punktu widzenia wydajności całkowitej jak i ilości etapów. Ponieważ planowane badania aktywności biologicznej

wymagają gramowych ilości każdego ze stereoizomerów rosaprostolu (**10**), opracowana została krótsza i bardziej efektywna metoda ich otrzymywania.

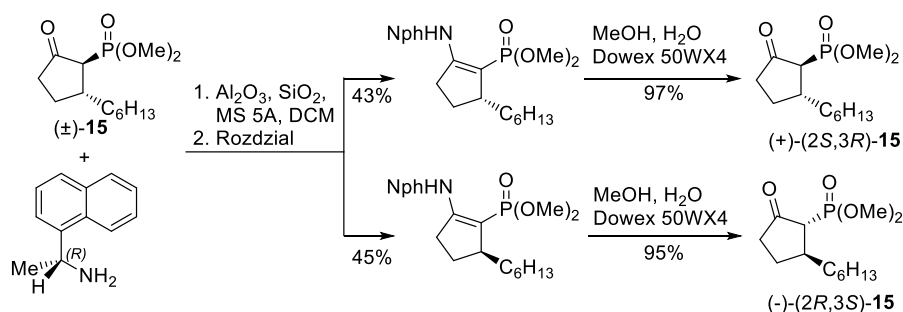
**[H-4]** W. Perlikowska, R. Żurawiński, M. Mikołajczyk, "A new and expeditious synthesis of all enantiomerically pure stereoisomers of rosaprostol, an antiulcer drug", *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2234–2239. (Punktacja MNiSW = 30,  $IF_{2016} = 2.337$ )

Wykorzystując wcześniejsze doświadczenie zdobyte w syntezie racemicznego rosaprostolu,<sup>19f</sup> na związek wyjściowy w planowanej syntezie wszystkich stereoizomerów rosaprostolu wybrałem *trans*-2-dimetoksyfosforylo-3-heksylocyklopentan-1-on (**15**). Związek ten w postaci racematu jest łatwo dostępny w sekwencji trzech reakcji z wydajnością całkowitą 70% (Schemat 10). Pierwszy etap syntezy fosfonianu **15** polegał na reakcji anionu zgenerowanego z metylofosfonianu dimetylu z dekanianem metylu. Powstały w jej wyniku  $\beta$ -ketofosfonian **16**, został następnie przekształcony w typowych warunkach przeniesienia grupy diazowej (NaH, TsN<sub>3</sub>) w odpowiedni  $\alpha$ -diazob- $\beta$ -ketofosfonian **17**, który w kolejnym etapie, w obecności octanu rodu ulegał reakcji wewnątrzcząsteczkowej karbenoidowej cyklizacji dając racemiczny fosfonian **15** z wydajnością 83%.



**Schemat 10.** Synteza racemicznego fosfonianu **15**.

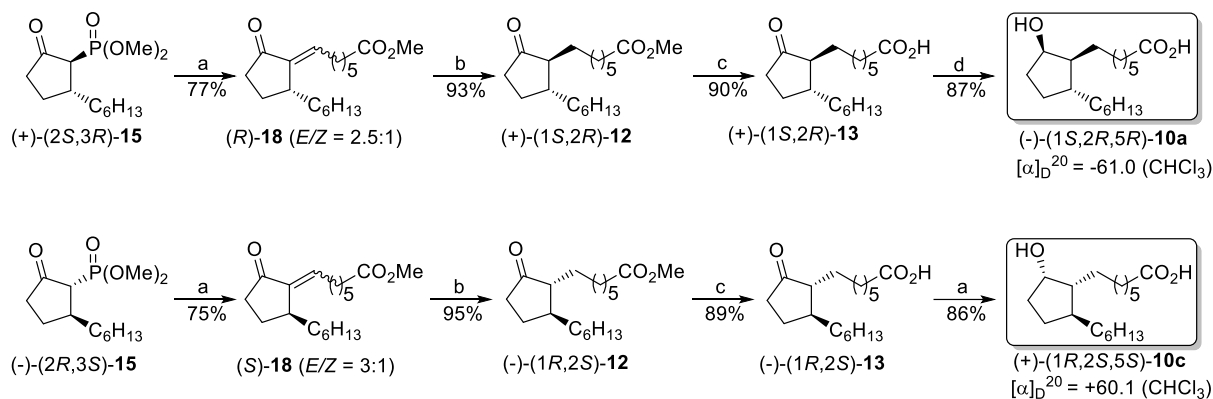
Totalna synteza stereoizomerycznych rosaprostoli **10a-d** rozpoczęła się od rozdzielenia na enancjomery racemicznego fosfonianu **15**. W tym celu ( $\pm$ )-**15** poddany został reakcji z (+)-(*R*)-1-(1-naftylo)etyloaminą w obecności środka odwadniającego, w wyniku której powstała równomolowa mieszanina diastereoizomerycznych enamin. Związki te po rozdzieleniu metodą chromatografii kolumnowej, poddane zostały hydrolizie w warunkach kwasowych prowadzącej do utworzenia odpowiednich enancjomerycznie czystych fosfonianów (+)-**15** i (-)-**15** (Schemat 11).



**Schemat 11.** Rozdział racemicznego fosfonianu **15**.

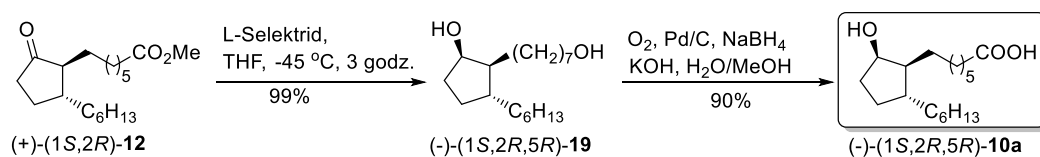
Kolejnym krokiem na drodze syntezy stereoizomerycznych rosaprostoli **10a-d** była reakcja Hornera fosfonianu (+)-**15** i (-)-**15** z 5-formylopentanokarboksylanem metylu. Reakcja ta przeprowadzona została w obecności KOH/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. W jej wyniku otrzymane zostały odpowiednie produkty olefinowania (-)-(*R*)-**18** i (+)-(*S*)-**18** w postaci mieszaniny izomerów *E* i *Z*. Selektywna redukcja egzocyklicznego podwójnego wiązania węgiel-węgiel w tych

dienonach przy pomocy wodorotellurku sodu, dostarczyła odpowiednie dipodstawione cyklopentanony (+)-**12** i (-)-**12**. W wyniku zasadowej hydrolizy enancjomerycznych estrów (+)-**12** i (-)-**12** otrzymano ketokwasy (+)-**13** i (-)-**13**, które w kolejnym etapie poddane zostały stereoselektywnej redukcji przy pomocy L-Selektridu dając pożądaną stereoizomery **10a** i **10c**. Całkowita wydajność tej czteroetapowej transformacji (+)-**15** w (-)-**10a** i (-)-**15** w (+)-**10c** wyniosła odpowiednio 56% i 55%.



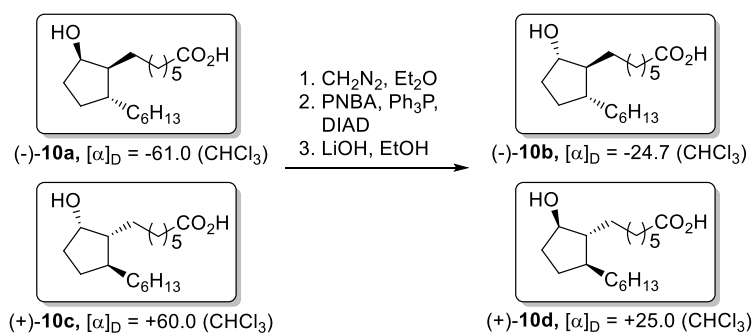
**Schemat 12.** Synteza stereoizomerów rosaprostolu **10a** i **10c**. Reagenty i warunki: (a) KOH/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, OHC(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>Me, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 3 godz., temp. pok.; (b) NaHTe, 6 godz., temp. pok.; (c) 1 N NaOH, EtOH, 3 godz, 45 °C; (d) L-Selektrid, THF, -78 °C, 4 godz.

W trakcie prowadzonych badań związanych z syntezą stereoizomerycznych rosaprostoli **10a-d**, została opracowana alternatywna, bardziej efektywna, dwuetapowa droga konwersji enancjomerycznych estrów metylowych **12** w **10a** lub **10c**. Pierwszy etap polegał na redukcji ketoestru (+)-**12** L-Selektridem w -45 °C. Powstały diol (-)-**19** w kolejnym etapie, został poddany selektywnemu utlenieniu pierwszorzędowej grupy hydroksylowej zgodnie z procedurą opisaną przez Rhee'a i współpracowników<sup>22</sup> dając rosaprostol (-)-**10a**. Przekształcenie (+)-**12** w (-)-**10a** zgodnie z opisaną procedurą zostało zaprezentowane na Schemacie 13. Całkowita wydajność syntezy (-)-**10a** z (+)-**15** uwzględniająca alternatywną dwuetapową procedurę wzrosła do 64%.



**Schemat 13.** Konwersja estru metylowego (+)-**12** w rosaprostol (-)-**10a**.

Stereoizomery (-)-**10a** i (+)-**10c** zostały przekształcone w stereoizomery (-)-**10b** i (+)-**10d** zgodnie z opracowaną wcześniej procedurą, polegającą na inwersji konfiguracji na atomie węgla C5 w reakcji Mitsunobu (Schemat 14).



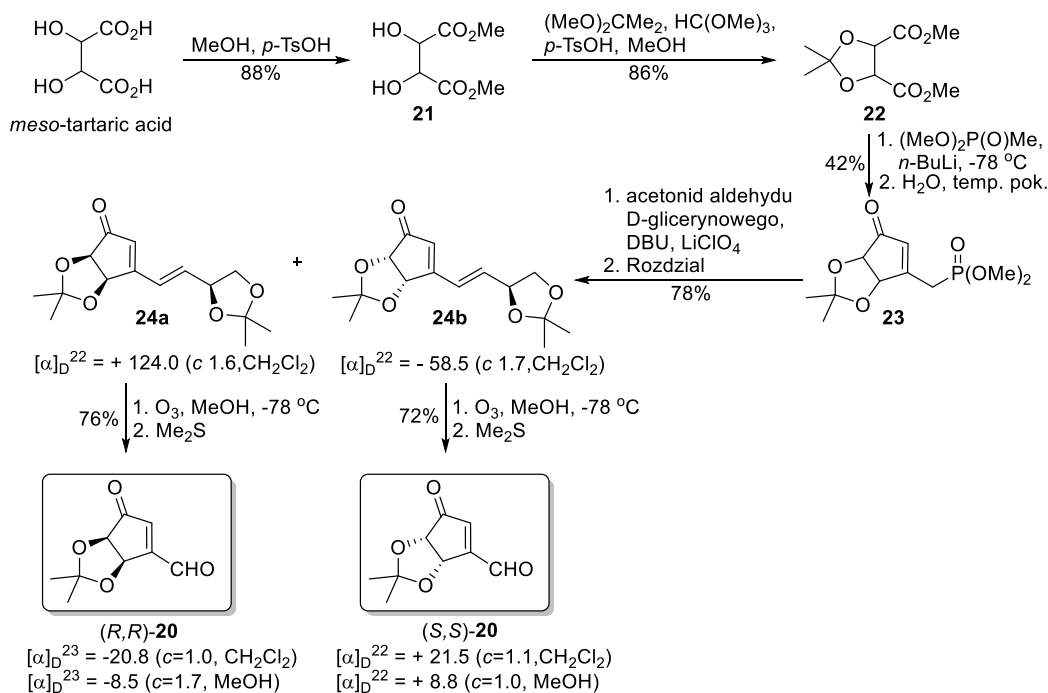
**Schemat 14.** Synteza stereoizomerów rosaprostolu (-)-**10b** i (+)-**10d**.

Podsumowując - opracowana została nowa, prosta i wydajna metoda syntezy czterech stereoizomerów rosaprostolu. Stereoizomery (-)-**10a** i (+)-**10c** zostały otrzymane z enancjomerycznie czystych fosfonianów (+)-**15** i (-)-**15** w czterech etapach z wydajnością całkowitą wynoszącą odpowiednio 64% i 55%. Pozostałe dwa stereoizomery, (-)-**10b** i (+)-**10d**, zostały otrzymane z (-)-**10a** i (+)-**10c** w dwóch etapach z wydajnością całkowitą ok. 72%. Opracowana synteza charakteryzuje się dwukrotnie mniejszą ilością etapów i ponad trzykrotnie większą wydajnością całkowitą w stosunku do syntezy bazującej na zabezpieczonych kamforą diastereoizomerycznych fosfonianach **1a-b**. Ponieważ zastosowane procedury syntetyczne mogą być wykonywane w skali gramowej, opracowana synteza zapewnia także łatwy dostęp do wystarczającej ilości materiału niezbędnego do badań biologicznych.

**[H-5]** B. Łukasik, M. Mikołajczyk, G. Bujacz, R. Żurawiński, "Synthesis and the absolute configuration of both enantiomers of 4,5-dihydroxy-3-(formyl)cyclopent-2-enone acetonide as a new chiral building block for prostanoid synthesis", *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 807-816. (Punktacja MNiSW = 35, IF<sub>2015</sub> = 3.559)

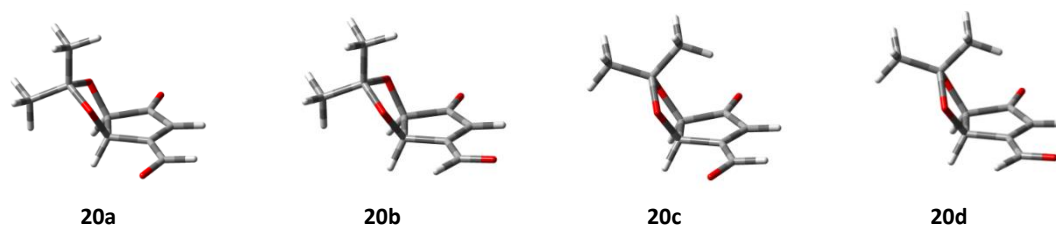
Chociaż zabezpieczone kamforą diastereoizomeryczne 3-[(dimetoksyfosforylo)metylo]-4,5-dihydroksycyklopent-2-enony **1** okazały się być bardzo wartościowymi chiralnymi blokami w syntezie pochodnych prostaglandyn, to ich szersze stosowanie wiąże się z niedogodnościami dotyczącymi głównie procesu ich otrzymywania (niska diastereoselektywność tworzenia pierścienia cyklopentenonowego oraz żmudny rozdział powstałych diastereoizomerów **1** na drodze wielokrotnej chromatografii kolumnowej i krystalizacji). Aby obejść te ograniczenia i jednocześnie zyskać większą elastyczność w funkcjonalizowaniu pierścienia cyklopentenonowego, otrzymane zostały oba enancjomery 4,5-dihydroksy-3-formylocyklopent-2-enonu (**20**). Obecność grupy formylowej w pozycji C3 pozwalała na funkcjonalizację tego położenia nie tylko w reakcji Wittiga, jak zostało to opisane przez Duranda w syntezie estrów metylowych fitoprostanu B1 typ I i II,<sup>23</sup> ale także w reakcji Petersona czy innych reakcji typowych dla grupy formylowej. Synteza obu enancjomerycznych aldehydów **20** została przedstawiona na Schemacie 15. W celu uzyskania układu *cis* dwóch grup hydroksylowych w pozycjach C4 i C5 pierścienia cyklopentenonowego, jako materiał wyjściowy użyty został dostępny handlowo, optycznie nieaktywny, kwas *mezo*-winowy. W wyniku katalizowanej kwasem reakcji estryfikacji z użyciem tego związku i metanolu otrzymany został odpowiedni diester **21**, który w kolejnym etapie po potraktowaniu 2,2-dimetoksypropanem w warunkach kwasowych został przekształcony w acetal **22**. Związek ten w reakcji z anionem zgenerowanym z

metylofosfonianu dimetylu został przekształcony w acetonid 3-[(dimetoksyfosforylo)metylo]-4,5-dihydroksycyklopent-2-enonu (**23**), który w reakcji Hornera z udziałem acetonidu aldehydu D-glicerynowego dał z wysoką wydajnością równomolową mieszaninę diastereoizomerycznych dienonów **24a** i **24b**. Izomery te zostały łatwo rozdzielone na drodze chromatografii kolumnowej. Ostatni etap syntezy polegał na selektywnej ozonolizie bardziej reaktywnego, egzocyklicznego wiązania podwójnego węgiel-węgiel w diastereoizomerach **24a** i **24b**. Przeprowadzenie tej reakcji w metanolu w  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  z równomolową ilością ozonu pozwoliło na otrzymanie obu enancjomerów aldehydu **20** z wydajnością ok. 74%.



### Schemat 15. Synteza obu enancjomerów aldehydu **20**

W celu przypisania konfiguracji absolutnej otrzymanym aldehydom **20**, przeprowadzone zostały obliczenia teoretyczne ich skręcalności optycznej i widm elektronowego dichroizmu kołowego. W tym celu, stosując mechanikę molekularną, wykonana została analiza konformacyjna na arbitralnie wybranym enancjomerze  $(R,R)$ -**20**. Otrzymane konformery zostały następnie w pełni zoptymalizowane metodą B3LYP<sup>24</sup>/6-31G(d).<sup>25</sup> Przeprowadzone obliczenia wykazały, że w przedziale 4 kcal w warunkach standardowych,  $(R,R)$ -**20** występuje w postaci 4 konformerów  $(R,R)$ -**20a-d** będących wynikiem różnej orientacji grupy formylowej (*s-cis* lub *s-trans*) oraz położenia czwartorzędowego atomu węgla w grupie izopropylidenu (Fig. 1).



**Fig. 1** Geometrie trwałych konformerów  $(R,R)$ -**20** policzone metodą B3LYP/6-31G(d).

Aby uwzględnić wpływ rozpuszczalnika na właściwości chiralooptyczne oraz w celu zapewnienia większej wiarygodności uzyskanych wyników, konformery (*R,R*)-**20a-d** zostały poddane optymalizacji geometrii z udziałem czterech funkcjonałów (B3LYP, M06-2X,<sup>26</sup> CAM-B3LYP,<sup>27</sup> ωB97X-D<sup>28</sup>) przy zastosowaniu bazy 6-311++G(2d,2p)<sup>29</sup> oraz modelu IEFPCM<sup>30</sup> dla metanolu i dichlorometanu. W celu uzyskania dokładnych wartości populacji poszczególnych konformerów **20a-d** przeprowadzone zostały obliczenia energii metodą B2PLYP-D<sup>31</sup> z zastosowaniem bazy Dunninga aug-cc-pVTZ.<sup>32</sup> Obliczona teoretycznie wartość skręcalności właściwej otrzymana została jako średnia ważona skręcalności czterech konformerów z uwzględnieniem ich populacji obliczonej na podstawie energii swobodnej Gibbsa ( $P_{\Delta G}$ ) oraz energii obliczonej metodą B2PLYP-D/aug-cc-pVTZ z uwzględnieniem korekty temperaturowej ( $P_{\Delta E}$ ) (Tabela 2 i Tabela 3).

**Tabela 2.** Eksperymentalna (dla (-)-**20**) i teoretyczna skręcalność optyczna (*R,R*)-**20** w metanolu policzona metodą IEFPCM DFT/6-311++G(2d,2p) dla długości fali 598.3 nm i 546 nm.

Konformer	$P_{\Delta G}$ [%] <sup>a</sup>	$P_{\Delta E}$ [%] <sup>b</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub>				[ $\alpha$ ] <sub>546</sub>			
			B3LYP	CAM-B3LYP	M06-2X	ωB97XD	B3LYP	CAM-B3LYP	M06-2X	ωB97XD
( <i>R,R</i> )- <b>20a</b>	65.9	53.2	+16.9	+33.6	+35.0	+30.3	+25.6	+44.8	+48.4	+41.2
( <i>R,R</i> )- <b>20b</b>	9.7	6.8	-115.9	-89.8	-79.8	-97.3	-102.5	-92.1	-75.3	-100.7
( <i>R,R</i> )- <b>20c</b>	21.7	36.3	-73.9	-43.6	-41.2	-38.9	-77.6	-48.8	-45.2	-41.6
( <i>R,R</i> )- <b>20d</b>	2.6	3.7	-341.0	-256.6	-243.9	-256.3	-379.3	-299.9	-280.3	-298.3
[ $\alpha$ ] z rozkładu Boltzmann <sup>c</sup>			-25.3 (-38.3)	-2.9 (-13.5)	-0.1 (-10.7)	-4.7 (-14.1)	-20.0 (-35.5)	+2.0 (-11.2)	+7.3 (-6.1)	+0.4 (-11.0)
Wartość eksperymentalna [ $\alpha$ ]			-8.5 (c=1.7)				-3.8 (c=1.7)			

<sup>a</sup> Populacja policzona na podstawie różnic w energii swobodnej Gibbsa ( $\Delta G$ ) w 298 K. <sup>b</sup> Populacja określona na podstawie różnicy energii policzonej metodą B2PLYP-D/aug-cc-pVTZ level z uwzględnieniem poprawki temperaturowej do entalpi swobodnej. <sup>c</sup> W oparciu o populację policzoną na podstawie wartości  $\Delta G$  i  $\Delta E$  (w nawiasach).

**Tabela 3.** Eksperymentalna (dla (-)-**20**) i teoretyczna skręcalność optyczna (*R,R*)-**20** w dichlorometanie policzona metodą IEFPCM DFT/6-311++G(2d,2p) dla długości fali 598.3 i 546 nm.

Conformer	$P_{\Delta G}$ [%] <sup>a</sup>	$P_{\Delta E}$ [%] <sup>b</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub>				[ $\alpha$ ] <sub>546</sub>			
			B3LYP	CAM-B3LYP	M06-2X	ωB97XD	B3LYP	CAM-B3LYP	M06-2X	ωB97XD
( <i>R,R</i> )- <b>20a</b>	65.6	53.4	-3.8	+18.0	+17.5	+14.3	-0.4	+25.9	+26.5	+21.7
( <i>R,R</i> )- <b>20b</b>	11.3	8.2	-44.4	-52.0	-35.7	-57.1	+1.6	-42.4	-16.4	-47.8
( <i>R,R</i> )- <b>20c</b>	19.8	33.7	-109.5	-63.2	-62.9	-58.7	-129.7	-74.1	-73.8	-67.2
( <i>R,R</i> )- <b>20d</b>	3.3	4.7	-324.6	-245.7	-230.6	-244.2	-353.2	-285.0	-261.8	-281.8
[ $\alpha$ ] z rozkładu Boltzmann <sup>c</sup>			-39.9 (-57.8)	-14.7 (-37.0)	-12.7 (-25.6)	-16.7 (-28.2)	-37.4 (-60.3)	-11.9 (-27.9)	-7.7 (-24.3)	-13.8 (-28.1)
Wartość eksperymentalna [ $\alpha$ ]			-20.8 (c=1)				-18.7 (c=1.0)			

<sup>a</sup> Populacja policzona na podstawie różnic w energii swobodnej Gibbsa ( $\Delta G$ ) w 298 K. <sup>b</sup> Populacja określona na podstawie różnicy energii policzonej metodą B2PLYP-D/aug-cc-pVTZ level z uwzględnieniem poprawki temperaturowej do entalpi swobodnej. <sup>c</sup> W oparciu o populację policzoną na podstawie wartości  $\Delta G$  i  $\Delta E$  (w nawiasach).

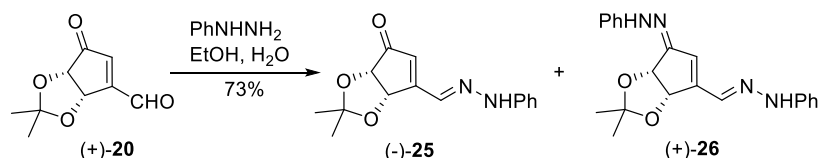
Skręcalności właściwe poszczególnych konformerów różniły się znacząco, zarówno co do wartości jak i co do znaku, co wskazywało na istotne znaczenie określenia ich prawidłowej populacji dla dokładności uzyskanych wyników. Najlepsza zbieżność z wynikami eksperymentalnymi uzyskana została w przypadku funkcjonałów M06-2X, CAM-B3LYP i ωB97X-D.

Także obliczone widma ECD dla (*R,R*)-**20** dobrze odwzorowywały widmo doświadczalne (-)-**20** pod względem kształtu, jak również sekwencji ujemnych i dodatnich efektów Cottona. Szczególnie duża zgodność widma symulowanego z widmem eksperymentalnym obserwowana była w przypadku zastosowania funkcjonału M06-2X.



Ponieważ obliczone właściwości chiralooptyczne były w dużym stopniu zgodne z wynikami eksperymentalnymi, pozwoliło mi to przypisać konfigurację absolutną *R, R* lewoskrętnemu enancjomerowi **20** i *S, S* enancjomerowi o przeciwnym znaku skręcalności właściwej.

Aby ostatecznie potwierdzić prawidłowość przypisania konfiguracji absolutnej obu enancjomerów **20** w oparciu o obliczenia ich właściwości chiralooptycznych, aldehyd (+)-**20** poddany został reakcji z fenylohydrazyną dając hydrazon **25** i dihydrazon **26** z wydajnością odpowiednio 38% i 35% (Schemat 16). Analiza rentgenograficzna hydrazonu **25** wykazała absolutną konfigurację *S* obu stereogenicznych atomów węgla C4 i C5, co było w pełni zgodne z wnioskami wyciągniętymi na podstawie obliczeń teoretycznych.



**Schemat 16.** Synteza hydrazonu **25**.

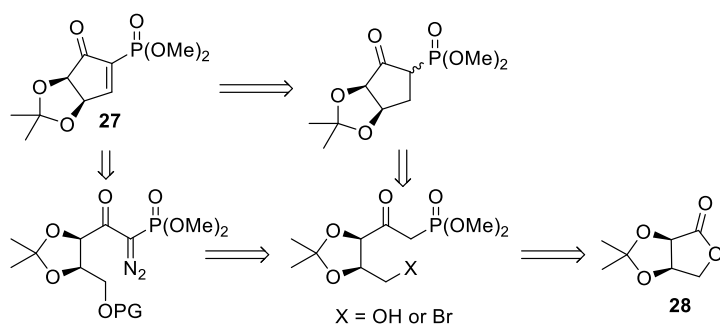
Podsumowując można stwierdzić, że opracowana została krótka i efektywna metoda otrzymywania obu enancjomerów 4,5-dihydroksi-3-formylocyklopent-2-enonu (**20**) wykorzystująca handlowo dostępny kwas *mezo*-winowy jako materiał wyjściowy. Konfiguracja absolutna otrzymanych enancjomerycznych aldehydów **20** została przypisana w oparciu o obliczenia teoretyczne skręcalności właściwej oraz widma elektronowego dichroizmu kołowego. Przypisania te zostały ostatecznie potwierdzone na drodze analizy rentgenostrukturalnej hydrazonu **25** otrzymanego z aldehydu (+)-**20**. Najlepszą zgodność danych eksperymentalnych z obliczeniami teoretycznymi uzyskano w przypadku zastosowania funkcjonału M06-2X.

**[H-6]** R. Żurawiński, B. Łukasik, "Concise synthesis of a new chiral cyclopentenone building block for prostaglandins and their derivatives", *Eur. J. Org. Chem.* 2019, 10.1002/ejoc.201900102. (MNiSW scoring = 35, IF<sub>2017</sub> = 2.882)

Kolejnym zaprojektowanym i otrzymanym przeze mnie nowym blokiem budulcowym w syntezie krzyżowo sprzężonych pochodnych prostaglandyn był enancjomerycznie czysty (4*R*, 5*R*)-*O*-izopropylideno-2-(dimetoksyfosforylo)cyklopent-2-enon (**27**). Można było oczekiwać, że obecność grupy fosforylowej w pozycji  $\alpha$  do grupy karbonylowej zwiększy podatność ugrupowania  $\alpha,\beta$ -nienasyconego ketonu na addycję nukleofilową Michaela, co z kolei ułatwi wprowadzenie łańcucha  $\omega$ . Dodatkowo grupa ta pozwoli na wprowadzenie alkilidenu łańcucha  $\alpha$  w reakcji olefinowania Hornera. Ponadto obecność zabezpieczonego ugrupowania *cis*-diolowego spowoduje, że wprowadzenie łańcucha  $\omega$  w warunkach reakcji Michaela będzie zachodzić w pełni diastereoselektywnie, prowadząc do pochodnych prostaglandyn o przeciwnej (w stosunku do naturalnych prostaglandyn) konfiguracji na atomie węgla C12 (numeracja prostaglandyn).

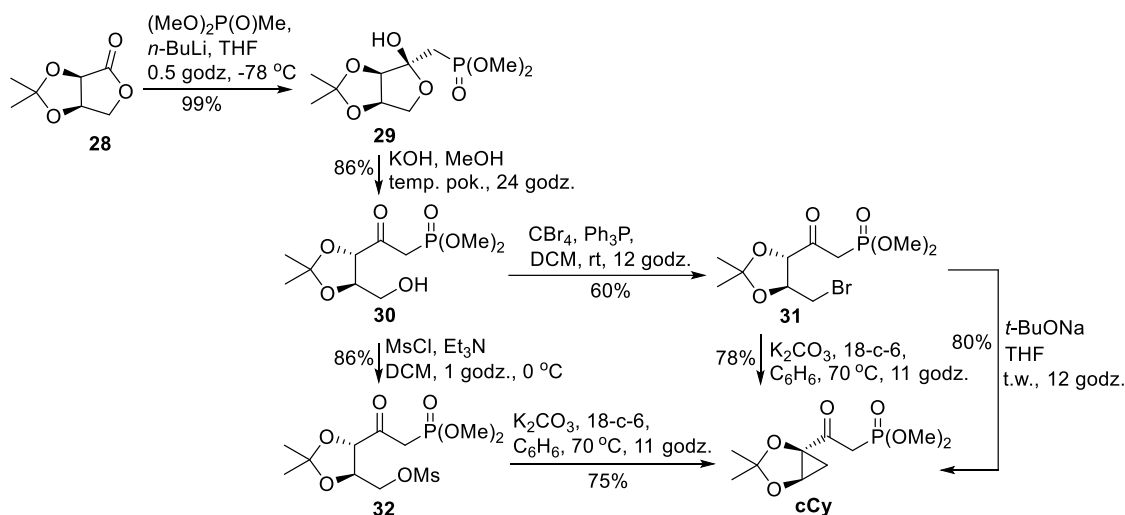
Przedstawiona retrosyntetycznie na Schemacie 17 strategia otrzymania związku **27** zakładała, że kluczowym etapem w jego syntezie będzie utworzenie odpowiednio podstawionego pierścienia cyclopentenonowego lub cyclopentanonowego. Utworzenie

szkieletu cyklopentanonowego następować miało na drodze wewnątrzcząsteczkowego podstawienia nukleofilowego z udziałem anionu  $\epsilon$ -bromo- $\beta$ -ketofosfonianu. Powstały związek *cis*-bicykliczny zawierający grupę fosforylową w pozycji  $\alpha$  do grupy karbonylowej miał następnie zostać przekształcony w docelowy enon **27** na drodze dwuetapowej sekwencji reakcji obejmującej  $\alpha$ -selenenyłowanie odpowiedniego karboanionu, a następnie utlenienie powstałego selenku. Alternatywne podejście do syntezy fosfonianu **27** zakładało zamknięcie pierścienia cyklopentenonowego na drodze katalizowanej związkami rodzaju karbenoidowej cyklizacji<sup>33</sup> z udziałem odpowiednio zabezpieczonej diolowej pochodnej  $\epsilon$ -silyloksy- $\alpha$ -diao- $\beta$ -ketofosfonianu. Odpowiednie reagenty do tych dwóch alternatywnych podejść są łatwe do uzyskania z handlowo dostępnego 2,3-*O*-izopropylideno-D-erytronolaktanu (**28**). Spodziewałem się, że związek ten w reakcji z anionem zgenerowanym z metylofosfonianu dimetylu da odpowiedni  $\epsilon$ -hydroksy- $\beta$ -ketofosfonian, który następnie, w wyniku prostych transformacji przekształcony zostanie w pożądane  $\epsilon$ -halo- i  $\epsilon$ -silyloksy- $\alpha$ -diazopochodne.



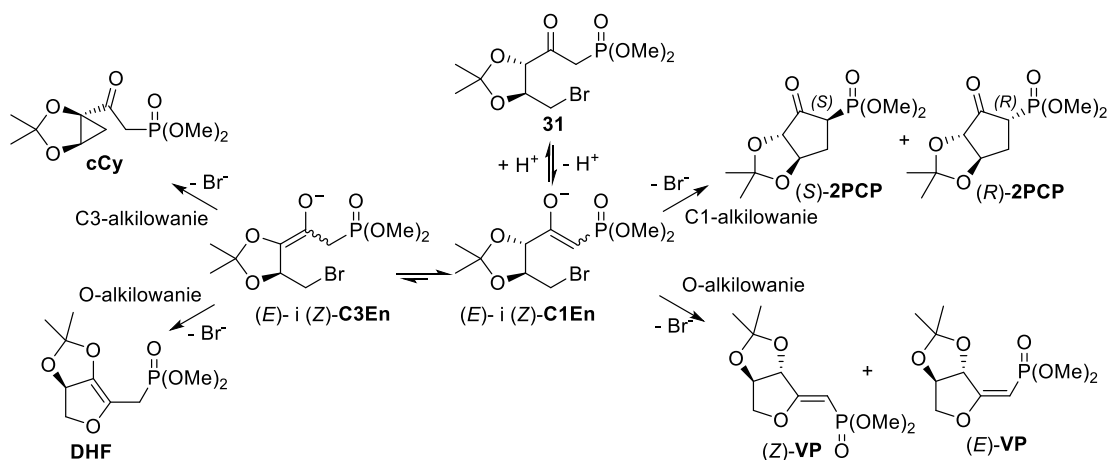
**Schemat 17.** Analiza retrosyntetyczna cyklopentenonu **27**.

Praktyczną realizację syntezy cyklopentenonu **27** w oparciu o reakcję wewnątrzcząsteczkowego podstawienia nukleofilowego przedstawia Schemat 18. Syntezę związku **27** rozpoczynała reakcja anionu zgenerowanego z metylofosfonianu dimetylu z chiralnym laktonem **28**. Powstały z prawie ilościową wydajnością hemiacetal **29**, w warunkach zasadowych (KOH/MeOH lub MeONa/MeOH) został przekształcony w odpowiedni  $\epsilon$ -hydroksy- $\beta$ -ketofosfonian **30**. Otwarcie cyklicznego hemiacetalu **29** zachodziło z inwersją konfiguracji na dioksolanowym atomie węgla, prowadząc do powstania termodynamicznie bardziej trwałego *trans*-podstawionego dioksolanu. W kolejnym etapie hydroksyketon **30** poddany został reakcji z tetrabromometanem i tryfenylofosfiną dając  $\epsilon$ -bromo- $\beta$ -ketofosfonian **31** z wydajnością 60%. Oczekiwałem, że w reakcji  $S_N2$  prowadzonej w warunkach kontroli termodynamicznej, **31** będzie ulegał epimeryzacji na dioksolanowym atomie węgla  $\alpha$  do grupy karbonylowej dając termodynamicznie trwalszy acetonid 4,5-dihydroxy-2-(dimetoksyfosforylo)cyklopentanou o konfiguracji *cis* ugrupowania diolowego. Wbrew oczekiwaniom, ogrzewanie **31** z węglanem potasu w obecności eteru koronowego w benzenie spowodowało utworzenie pochodnej cyklopropanu **cCy** z wydajnością 78%. Prowadzona w takich samych warunkach reakcja z udziałem mesylanu **32** otrzymanego z alkoholu **30** i chlorku mesylu także dostarczyła pochodną cyklopropanu **cCy** z podobną wydajnością. Taki sam wynik stereochemiczny obserwowany był również w przypadku prowadzonej we wrzącym tetrahydrofuranie reakcji bromku **31** z *tert*-butanolanem sodu.



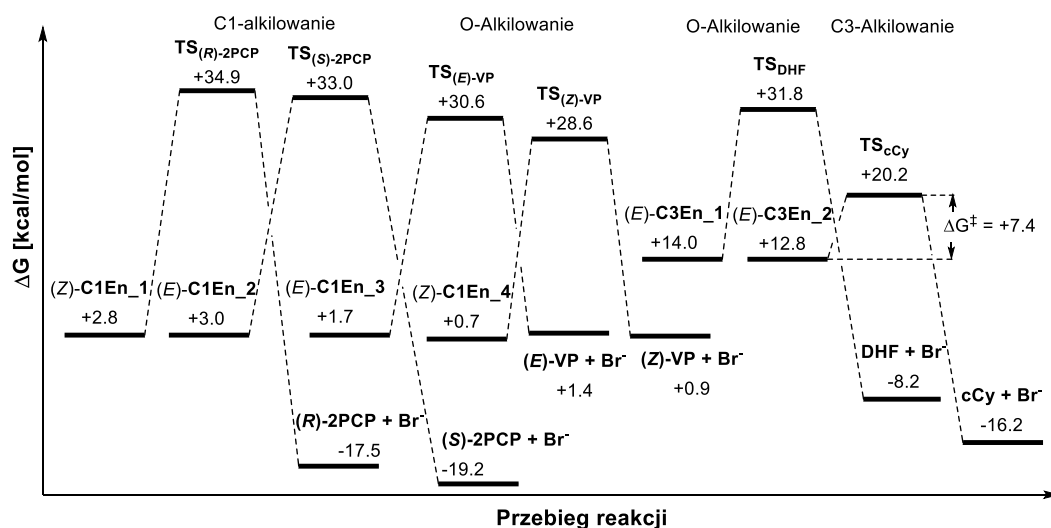
**Schemat 18.** Próba syntezy **27** na drodze wewnątrzcząsteczkowej reakcji  $S_N2$ .

Powstawanie **cCy** zamiast pochodnej cyklopentanonu można wytłumaczyć zakładając, że enolan **C1En** w warunkach kontroli termodynamicznej występuje w równowadze z enolanem **C3En** (Schemat 19). Ponadto proces równowagowania enolanów **C1En** i **C3En** jest procesem szybkim (szybszym niż powstawanie produktów) i może zachodzić w wyniku odwracalnego tworzenia odpowiednich enoli. Chociaż w warunkach równowagowych populacja enolanu **C3En** jest znacznie niższa niż enolanu **C1En** (enolan **C1En** jest stabilizowany przez grupę fosforylową), to właśnie **C3En** ulega nieodwracalnej reakcji poprzez najniższy energetycznie i limitujący szybkość reakcji stan przejściowy, dając związek bicykliczny **cCy** o konfiguracji *cis* 3- i 5-członowego pierścienia. Aby potwierdzić powyższą hipotezę związaną z powstawaniem **cCy** i zbadać możliwość otrzymania pochodnej cyklopentanonu na drodze wewnątrzcząsteczkowej reakcji  $S_N2$ , przeprowadzone zostały obliczenia teoretyczne uwzględniające wszystkie teoretycznie możliwe ścieżki reakcyjne. I tak, enolan **C1En** może reagować na atomie tlenu dając (*Z*)- i (*E*)-winylofosfoniany (**VP**) lub na atomie węgla C1 dając diastereoizomeryczne (*S*)- i (*R*)-2-(dimetoksyfosforylo)cyklopentanony (**2PCP**). Z kolei alkilowanie na atomie tlenu i węgla C3 w enolanie **C3En** prowadzi do powstania odpowiednio pochodnej dihydrofuranu (**DHF**) oraz cyklopropanu **cCy**.



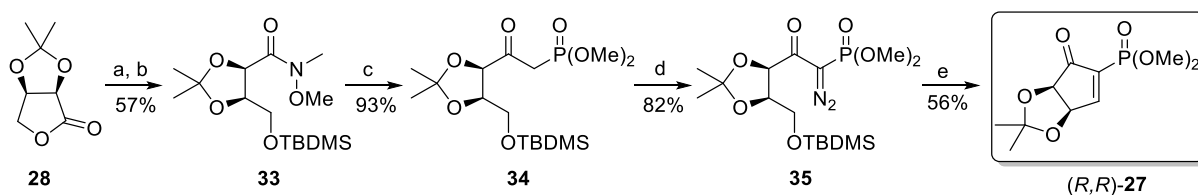
**Schemat 19.** Potencjalne reakcje anionu zgenerowanego z bromku **31**.

Obliczenia DFT wykazały, że powstawanie **2PCP**, **DHF** i **cCy** są procesami korzystnymi energetycznie (energia swobodna Gibbsa produktów jest znacznie niższa niż energia swobodna materiałów wyjściowych ( $\Delta G_{\text{rxn}} < 0$ )) (Schemat 20). Z kolei powstawanie winylofosfonianów **VP** jest dużo mniej korzystne ze względów energetycznych. W przypadku tych reakcji  $\Delta G_{\text{rxn}}$  wynosi odpowiednio -0,3 i +0,2 kcal/mol dla (*E*)- i (*Z*)-**VP**. Choć pochodne cyklopentanonu **2PCP** stanowią termodynamicznie najbardziej trwałe produkty, energia aktywacji dla reakcji C1-alkilowania, jak również ich energie stanów przejściowych są najwyższe spośród wszystkich reakcji. Najniższa energia stanu przejściowego została znaleziona dla procesu C3-alkilowania. Jego energia jest niższa odpowiednio o 12,8 kcal/mol i 14,7 kcal/mol od energii stanów przejściowych prowadzących do diastereoizomerycznych cyklopentanonów (*S*)- i (*R*)-**2PCP**. Reakcja C3-alkilowania ma również najniższą energię aktywacji równą +7,4 kcal/mol. Obliczenia DFT pokazały, że powstawanie **cCy** jest preferowanym procesem, co jest w pełni zgodne z uzyskanymi wynikami eksperymentalnymi.



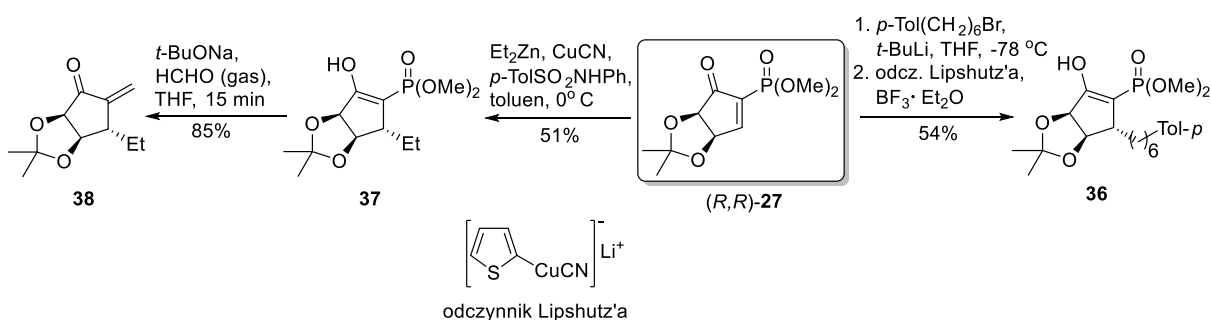
**Schemat 20.** Zbiórny diagram energetyczny dla reakcji anionu zgenerowanego z bromku **31**. Obliczenia zostały przeprowadzone metodą M06-2X-D3/aug-cc-pVTZ//B3LYP/6-31+G(d) z uwzględnieniem rozpuszczalnika (THF).

W świetle wyników eksperymentalnych i obliczeń teoretycznych podjęta została próba otrzymania enonu **27** na drodze katalizowanej rodem wewnątrzcząsteczkowej karbenoidowej cyklizacji. Praktyczna realizacja tej strategii przedstawiona została na Schemacie 21. Związkiem wyjściowym w syntezie enonu **27** był zabezpieczony lakton **28**, który w jednoetapowym procesie polegającym na jego reakcji z *N,O*-dimetylohydroksyloaminą w obecności trimetyloglinu, a następnie silylowaniu powstałego hydroksyamidu, został przekształcony w zabezpieczony grupą silylową amid **33** z wydajnością 57%. Kolejny etap syntezy polegał na reakcji związku **33** z anionem zgenerowanym z metylofosfonianu dimetylu. Otrzymany w wyniku tej reakcji β-ketofosfonian **34** został następnie przekształcony w odpowiednią α-diazopochodną **35** pod wpływem azydku tosyłu w obecności węglanu potasu. Karbenoidowa cyklizacja związku **35** prowadzona w obecności katalitycznych ilości octanu roku doprowadziła do otrzymania pożądanego cyklopentanonu **27** z wydajnością 56%.



**Schemat 21.** Synteza cyklopentenonu (*R,R*)-**27** na drodze karbenoidowej cyklizacji. Reagenty i warunki: (a) MeO(Me)NHHCl, AlMe<sub>3</sub>, THF, 0 °C; (b) TBDMSCl, imidazol, THF, temp. pok., 24 godz.; (c) MeP(O)(OMe)<sub>2</sub>, *n*-BuLi, -78 °C; (d) TsN<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ACN, temp. pok., 3 godz.; (e) Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>, Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl, 65 °C, 2.5 godz.

W celu zademonstrowania możliwych dróg funkcjonalizacji fosfonianu **27**, związek ten został poddany reakcji Michaela z udziałem reagentów metaloorganicznych. I tak, w wyniku reakcji enonu **27** ze związkiem miedziorganicznym otrzymanym z odczynnika Lipshutz'a<sup>34</sup> i bromku 6-(4-metylofenylo)hksylu powstał odpowiedni C3-podstawiony cyklopentanon **36**. Reakcja ta przebiegała w sposób w pełni diastereo selektywny prowadząc do adduktu o konfiguracji *R* na nowo utworzonym centrum stereogenicznym C3. Taki sam wynik stereochemiczny obserwowany był w reakcji enonu **27** z reagentem cynkoorganicznym. W wyniku reakcji enonu **27** z dietylocynkiem prowadzonej w obecności *p*-toluenosulfonamidu fenylu i CuCN otrzymany został enol **37** z wydajnością 51%. Z kolei, wprowadzenie podstawnika alkilidenu w pozycję C2 enonu **27** zostało zrealizowane na drodze reakcji olefinowania Hornera. W tym celu anion zgenerowany z **37** pod wpływem *t*-BuONa został poddany reakcji z gazowym formaldehydem dając z dobrą wydajnością dienon **38**.



**Schemat 22.** Przykładowe drogi funkcjonalizacji cyklopentenonu (*R,R*)-**27**.

Podsumowując powyższą pracę można stwierdzić, że opracowana została czteroetapowa metoda syntezy nowego enancjomerycznie czystego bloku budulcowego (*R,R*)-**27** wykorzystująca jako materiał wyjściowy handlowo dostępny 2,3-*O*-izopropylideno-D-erytronolaktone (**28**). Przeprowadzone zostały także wstępne próby funkcjonalizacji tego bloku budulcowego. I tak, wprowadzenie podstawnika alkilowego w pozycję C3 enonu **27** zrealizowane zostało na drodze reakcji Michaela z udziałem związków miedzi- i cynkoorganicznych. Z kolei obecność grupy fosforylowej w pozycji C2 pozwoliła na funkcjonalizację tej pozycji w reakcji olefinowania Hornera. W ramach prowadzonych badań stwierdziłem, że w warunkach zasadowych ε-bromo-β-ketofosfonian **31** ulega wewnątrzcząsteczkowej reakcji S<sub>N</sub>2 dając pochodną cyklopropanu **cCy**. Wynik ten znalazł potwierdzenie w obliczeniach teoretycznych, które wykazały, że powstawanie pochodnej cyklopropanu **cCy** jest procesem energetycznie uprzywilejowanym w stosunku do tworzenia **2PCP**, **VP** i **DHF**. Obserwowaną preferencją dla reakcji alkilowania na atomie węgla C3 można

wytłumaczyć zawadę przestrzenną grupy fosforylowej w stanie przejściowym prowadzącym do **2CPC** oraz względami energetycznymi związanymi z tworzeniem niekorzystnego energetycznie układu *trans*-bicyklicznego w przypadku **2PCP** oraz **VP**.

## PODSUMOWANIE OSIĄGNIĘĆ

- ❖ Opracowanie uniwersalnej strategii syntezy krzyżowo sprzężonych pochodnych prostaglandyn w oparciu o diastereoizomeryczne, zabezpieczone kamforą 3-[[dimetoksyfosforylo)metylo]-4,5-dihydroksycyklopent-2-enony **1**. Użyteczność i skuteczność tej strategii, wykorzystującej proste reagenty i operacje, została potwierdzona totalnymi syntezami obu enancjomerów przeciwnowotworowej pochodnej prostaglandyny **TEI-9826 [H-1]** i dwóch pochodnych prostaglandyn serii A i J wykazujących aktywność neurotroficzną (**NEPP11** i *iso-NEPP11*) **[H-2]**. Opracowane syntezy są najwydajniejszymi metodami otrzymywania tych produktów. Podczas badań otrzymany został również nowy obiecujący związek przeciwnowotworowy *anti-6*. Synteza tego związku oraz jego potencjalne zastosowanie w leczeniu chorób nowotworowych zostały opatentowane (Patent PL 219807).
- ❖ Rozszerzenie opracowanej strategii syntezy krzyżowo sprzężonych pochodnych prostaglandyn na pochodne kwasu 19,20-dinorprostanowego. W oparciu o tą strategię opracowana została pierwsza synteza dwóch enancjomerycznie czystych stereoizomerów rosaprostolu (**10**) (leku przeciwwrzodowego) **[H-3]**.
- ❖ Opracowanie pierwszej syntezy wszystkich (czterech) enancjomerycznie czystych stereoizomerów rosaprostolu (**10**) wychodząc z łatwo dostępnymi enancjomerów *trans*-2-dimetoksyfosforylo-3-heksylocyklopentan-1-onu (**15**) **[H-4]**. Opracowana synteza jest znacznie efektywniejsza niż synteza wykorzystująca jako materiał wyjściowy diastereoizomeryczne, zabezpieczone kamforą 3-[[dimetoksyfosforylo)metylo]-4,5-dihydroksycyklopent-2-enony **1**. Jej zaletą jest zmniejszenie o połowę ilości niezbędnych etapów oraz trzykrotny wzrost wydajności.
- ❖ Opracowanie metody otrzymywania enancjomerycznych acetonidów 4,5-dihydroksy-3-formylocyklopent-2-enonu (**20**) stanowiących nowe chiralne bloki budulcowe w syntezie prostanoidów **[H-5]**. Opracowana, pięcioetapowa synteza aldehydu **20** bazuje na handlowo dostępnym kwasie *mezo*-winowym jako materiale wyjściowym oraz zabezpieczoną grupą izopropylidenową 3-[[dimetoksyfosforylo)metylo]-4,5-dihydroksycyklopent-2-enonie (**23**) jako kluczowym półprodukcie. Użyteczność tego bloku budulcowego została potwierdzona poprzez wykorzystanie go do syntezy obu enancjomerów karbocyklicznego nukleozydu neplanocyny A. Opracowana, czteroetapowa metoda syntezy neplanocyny A jest jak do tej pory najwydajniejszą i najkrótszą metodą jej otrzymywania (wyniki niepublikowane).
- ❖ Zastosowanie obliczeń teoretycznych do określenia konfiguracji absolutnej enancjomerycznych aldehydów (4*R*,5*R*)-**20** i (4*S*,5*S*)-**20** **[H-5]**.

- ❖ Opracowanie syntezy (4*R*,5*R*)-4,5-*O*-izopropylideno-2-(dimetoksyfosforylo)cyklopent-2-enonu (**27**) jako nowego chiralnego bloku fosfonianowego w syntezie pochodnych prostaglandyn [**H-6**].
- ❖ Opracowanie nowej metody otrzymywania cyklopropandiolu **cCy** na drodze reakcji wewnątrzcząsteczkowego podstawienia nukleofilowego z udziałem anionu  $\epsilon$ -bromo- $\beta$ -ketofosfonianu (**31**). Opracowana metoda wydaje się mieć charakter uniwersalny i powinna umożliwić otrzymanie także innych tego typu pochodnych cyklopropanu z grupami funkcyjnymi takimi jak -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -CO<sub>2</sub>R itp.
- ❖ Zastosowanie obliczeń teoretycznych do wyjaśnienia przebiegu reakcji z udziałem anionu  $\epsilon$ -bromo- $\beta$ -ketofosfonianu (**31**) [**H-6**].

## PERSPEKTYWY

- ❖ Zastosowanie otrzymanego acetonidu 4,5-dihydroksy-3-formylocyklopent-2-enonu (**20**) w syntezie związków biologicznie czynnych.
- ❖ Optymalizacja warunków funkcjonalizacji fosfonianowego bloku budulcowego **27** i zastosowanie go w syntezie krzyżowo sprzężonych pochodnych prostaglandyn.
- ❖ Synteza i zbadanie właściwości przeciwnowotworowych pochodnych aldoli *syn*- i *anti*-**6**, w których grupa hydroksylowa przy atomie węgla C7 została zastąpiona inną grupą funkcyjną (np. F, NR<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, itd.). Celem tych prac byłoby znalezienie zależności właściwości cytotoksycznych otrzymanych związków od charakteru podstawnika oraz absolutnej konfiguracji na stereogenicznym atomie węgla C7. Uzyskane wyniki pozwoliłyby na bardziej racjonalne projektowanie potencjalnych leków przeciwnowotworowych w oparciu o tę klasę związków.

## LITERATURA

1. K.-S. Ju, J. R. Doroghazi, W. W. Metcalf *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2014**, *41*, 345-356.
2. M. Mikołajczyk, M. Mikina, M. Wieczorek, J. Błaszczak, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 1560-1562.
3. M. Mikina, M. Mikołajczyk, A. Jankowiak, Patent PL 336,531, **2004**.
4. (a) C. D. Funk, *Science* **2001**, *294*, 1871-1875; (b) J. S. Bindra, R. Bindra, in *Prostaglandin Synthesis*, Academic Press, **1977**.
5. (a) D. S. Strauss, C. K. Glass, *Med. Res. Rev.* **2001**, *21*, 185-210; (b) B. Diez-Dacal, D. Perez-Sala, *Sci. World J.* **2010**, *10*, 655-675; (c) B. Diez-Dacal, D. Perez-Sala, *Cancer Lett.*, **2012**, *320*, 150-157.
6. (a) H. Peng, F.-E. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6281-6301; (b) S. Das, S. Chandrasekhar, J. S. Yadav, R. Gre, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3286-3337; (c) P. W.

- Collins, S. W. Djuric, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1533-1564; (d) S. M. Roberts, F. Scheinmann in *New Synthetic Routes to Prostaglandins and Thromboxanes*; Academic Press, **1982**.
7. M. Suzuki, A. Yanagisawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4718-4726.
  8. (a) T. Yakura, S. Yamada, M. Azuma, A. Ueki, M. Ikeda, *Synthesis* **1998**, 973-974; (b) M. Node, D. Nakamura, K. Nishide, T. Inoue, *Heterocycles* **1997**, *46*, 535; (c) E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Schaaf, R. K. Varma, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1491; (d) E. J. Corey, T. K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliker, N. M. Weinshenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 397; (e) E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5675.
  9. S. P. Simeonov, J. P. M. Nunes, K. Guerra, V. B. Kurteva, C. A. M. Afonso, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5744-5893.
  10. (a) M. Iqbal, P. Evans, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5741-5745; (b) R. Weaving, E. Roulland, C. Monneret, J.C. Florent, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2579-2581; (c) M. Schelwies, P. Dubon, G. Helmchen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2466-2469; (d) P. Dubon, M. Schelwies, G. Helmchen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6722-6733.
  11. S. Fukushima, Y. Takeuchi, S. Kishimoto, S. Yamashita, K. Uetsuki, S. Shirakawa, M. Suzuki, K. Furuta, R. Noyori, H. Sasaki, Y. Kikuchi, T. Kita, T. Yamori, J. Sawada, M. Kojima, A. Hazato, S. Kurozumi, M. Fukushima, *Anti-Cancer Drugs* **2001**, *12*, 221-234.
  12. H. Sasaki, S. Niimi, M. Akiyama, T. Tanaka, A. Hazato, S. Kurozumi, S. Fukushima, M. Fukushima, *Cancer Res.* **1999**, *59*, 3919-3922; (b) S. Fukushima, S. Kishimoto, Y. Takeuchi, M. Fukushima, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2000**, *45*, 65-75.
  13. C. R. Johnson, T. D. Penning, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *117*, 4726-4735.
  14. Y. Kobayashi, M. G. Muruges, M. Nakano, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1703-1707.
  15. Y. Kobayashi, M. G. Muruges, M. Nakano, E. Takahisa, S. B. Usmani, T. Ainai, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7110-7123.
  16. (a) K. Furuta, K. Tomokiyo, T. Satoh, Y. Watanabe and M. Suzuki, *ChemBioChem.* **2000**, *1*, 283-286; (b) T. Satoh, K. Furuta, K. Tomokiyo, S. Namura, D. Nakatsuka, Y. Sugie, Y. Ishikawa, H. Hatanaka, M. Suzuki, Y. Watanabe, *J. Neurochem.* **2001**, *77*, 50-62; (c) K. Furuta, M. Maeda, Y. Hirata, S. Shibata, K. Kiuchib, M. Suzuki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5487-5491; (d) M. Thura, K. Hokamura, S. Yamamoto, M. Maeda, K. Furuta, M. Suzuki, K. Ibaraki, K. Umemura, *Exp. Neurol.* **2009**, *219*, 481-491.
  17. T. Satoh, K. Furuta, K. Tomokiyo, D. Nakatsuka, M. Tanikawa, M. Nakanishi, M. Miura, S. Tanaka, T. Koike, H. Hatanaka, K. Ikuta, M. Suzuki, Y. Watanabe, *J. Neurochem.* **2000**, *75*, 1092-1102.
  18. Y. Hirata, K. Furuta, S. Miyazaki, M. Suzuki, K. Kiuchi, *Brain Res.* **2004**, *1021*, 241-247.
  19. (a) U. Valcavi, Patent DE 2535343, **1976**; (b) U. Valcavi, S. Innocenti, E. Bosone, P. Farina, V. Marotta, G. B. Zabban, Patent EP 155392, **1985**; (c) T. Shono, N. Kise, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1303-1306; (d) T. Shono, N. Kise, T. Fujimoto, N. Tominaga, H. Morita, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7175-7187; (e) S. Tanimori, T. Kainuki, M. Nakayama, *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **1992**, *56*, 1807-1809; (f) M. Mikołajczyk, R. Żurawiński, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8894-8897; (g) M. Mikołajczyk, M. Mikina, A. Jankowiak, M. Mphahlele, *Synthesis* **2000**, 1075-1077; (h) B. M. Trost, A. B. Pinkerton, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7714-7722.
  20. M. C. Murcia, G. de la Herran, J. Plumet, A. G. Csaky, *Synlett.* **2007**, 1553-1556.
  21. M. Oyo, Y. Masaaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380-2382.



22. G. An, H. Ahn, K. A. De Castro, H. Rhee, *Synthesis* 2010, 477-485.
23. S. E. Fangour, A. Guy, J.-P. Vidal, J.-C. Rossi, T. Durand, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 989.
24. (a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648; (b) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623.
25. (a) W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257; (b) P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213.
26. Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.
27. T. Yanai, D. P. Tew, N. C. Handy, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51.
28. J.-D. Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615.
29. (a) M. J. Frisch, J. A. Pople, J. S. Binkley, *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 3265; (b) R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650.
30. (a) E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032; (b) B. Mennucci, E. Cancès, J. Tomasi, *J. Phys. Chem. B*, **1997**, *101*, 10506.
31. (a) T. Schwabe, S. Grimme, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 4398; (b) T. Schwabe, S. Grimme, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2007**, *9*, 3397.
32. (a) T. H. Dunning Jr., *J. Chem. Phys.*, **1989**, *90*, 1007; (b) D. E. Woon, T. H. Jr. Dunning, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 1358-1371.
33. W. Dayoub, Y. Diabb, A. Doutheau, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 4131-4132.
34. B. H. Lipshutz, M. Koerner, D. A. Parker, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 945-948.

## V. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO - BADAWCZYCH

Rozwój mojej kariery naukowej po uzyskaniu stopnia doktora w dużym stopniu związany był z udziałem w wielu, zróżnicowanych pod względem tematycznym programach badawczych. Projekty te realizowane były zarówno w jednostce macierzystej, jak i w czasie moich pobytów w placówkach naukowych w Holandii, Francji, Japonii i USA. I tak, w czasie mojego dwumiesięcznego pobytu w grupie Prof. B. Zwanenburga (University of Nijmegen, Holandia) zajmowałem się opracowaniem modelu matematycznego pozwalającego na przewidywanie aktywności biologicznej nowych związków w oparciu o analizę zależności elektronowych, termodynamicznych, konformacyjnych i strukturalnych związków o znanej aktywności biologicznej. Stworzony przeze mnie model wykorzystany został do racjonalnego projektowania związków o właściwościach zbliżonych do naturalnego strigolu (fitohormonu odpowiedzialnego m.in. za stymulację wzrostu chwastów przyczyniających się do obumarcia macierzystej rośliny).

Kolejny obszar mojej aktywności zawodowej związany był z wykorzystaniem enzymów i mikroorganizmów w syntezie związków optycznie czynnych. Badania te realizowane były zarówno w CBMiM PAN w ramach kilku grantów Prof. Piotra Kiełbasińskiego jak i w czasie mojego trzymiesięcznego stypendium JSPS na uniwersytecie w Kyoto w grupie badawczej Prof. Kaoru Nakamury. Główny nacisk badań prowadzonych w naszym laboratorium położony był na zastosowanie enzymów hydrolitycznych w syntezie chiralnych połączeń heteroorganicznych z centrum stereogenicznym zlokalizowanym na atomie siarki lub fosforu. W ramach realizowanych projektów zajmowałem się syntezą chiralnych sulfotlenków, fosfinitlenków i P-boranów fosfin. Związki te otrzymane zostały na drodze enzymatycznej desymetryzacji prochiralnych prekursorów oraz w wyniku kinetycznego enzymatycznego rozdziału odpowiednich związków racemicznych. Z kolei, w

czasie pobytu w grupie Prof. Kaoru Nakamury celem mojej pracy było opracowanie syntezy chiralnych 2-hydroksyalkilofosfonianów na drodze redukcji odpowiednich karbonylowych pochodnych z wykorzystaniem mikroorganizmów. Uzyskane wyniki opublikowane zostały w 6 pracach (**P13, P17, P18, P22, P26, P27**).

Kolejna tematyka badawcza związana była z moim pobytem w ramach stażu podoktorskiego w zespole Prof. Remi Chauvin (Laboratorium Chemii Koordynacyjnej, Tuluza, Francja). W trakcie tego 7-miesięcznego pobytu zajmowałem się chemią metaloorganiczną i katalizą. Rezultatem moich badań było opracowanie syntezy nowego typu bifunkcyjnych ligandów zawierających w swojej strukturze ugrupowanie ylidu fosforowego, fosfiny oraz chiralną grupę sulfinylową. Związki te posłużyły mi do otrzymania odpowiednich kompleksów rodowych i palladowych, w których ylidowy atom węgla był związany z atomem metalu. Chociaż kompleksy te okazały się skuteczne w katalitycznych reakcjach hydrosililowania, uwodornienia i podstawienia allilowego, uzyskane nadmiary enancjomeryczne produktów były niewielkie. Badania z wykorzystaniem tego typu chiralnych kompleksów kontynuowane były w trakcie moich kolejnych pobytów w LCC w latach 2004-2007. Wyniki prac zostały zaprezentowane i omówione w 5 publikacjach (**P9, P10, P11, P14, P15**).

W latach 2002-2003 w ramach drugiego stażu podoktorskiego przebywałem w grupie Prof. Takayuki Kawashimy (Uniwersytet Tokijski, Japonia). Celem prowadzonych tam prac była synteza trikoordynacyjnych czterowartościowych i tetrakoordynacyjnych sześciowartościowych związków siarkoorganicznych posiadających wiązanie siarka-siarka. Z powodu niskiej trwałości tych związków, wszystkie dotychczasowe próby otrzymania ich w postaci odpowiednich wolnych kwasów zakończyły się niepowodzeniem. Nasza strategia syntezy wolnych kwasów tiosulfonowych i tiosulfonowych zakładała zastosowanie grup ochronnych o kształcie misy, takich jak Bmt i Bpq. Ze względu na swój kształt, grupy te skutecznie zapobiegają procesom samokondensacji i dimeryzacji. Zastosowanie tych grup pozwoliło na wyizolowanie, z natury nietrwałych związków takich jak kwasy sulfenowe, jodki sulfenyłowe i nitrosiarczki. Niestety, w przypadku kwasów tiosulfonowych i tiosulfonowych zastosowanie grup Bmt i Bpq nie przyniosło spodziewanych rezultatów. Mimo wielu prób otrzymania tych związków żadna z nich nie zakończyła się sukcesem.

Po powrocie ze stażu podoktorskiego uczestniczyłem w realizacji grantu NCN kierowanego przez Prof. Arkadiusza Chworosia. Grant ten realizowany był w CBMiM PAN i dotyczył barwienia membran komórkowych za pomocą oligoelektrolitów fenylenowinylenowych. W ramach grantu opracowana została synteza nowej klasy związków będących pochodnymi 2,6-bis(4-aminostyrylo)naftalenu. Otrzymane pochodne odznaczały się niską cytotoksycznością oraz dużą skutecznością i selektywnością w wybarwianiu membran komórkowych, co czyni z nich obiecujące barwniki fluorescencyjne w obrazowaniu biomedycznym. Uzyskane wyniki były przedmiotem patentu (Patent PL 226234) oraz zostały opisane w 5 publikacjach (**P1, P3, P5, P6, P7**).

Kolejny kierunek moich badań naukowych był związany z chemią związków boru. W ramach grantu NCN kierowanego przez Prof. Piotra Kaszyńskiego i dotyczącego polarnych materiałów ciekłokrystalicznych na bazie klatek boranowych, opracowałem efektywną metodę syntezy zwitterjonów sulfoniowych anionu [*closo*-1-CB<sub>11</sub>H<sub>12</sub>]. Otrzymane związki badałem pod kątem ich właściwości termicznych metodą różnicowej kalorymetrii

skaningowej. Aby określić przydatność tych związków do zastosowań optoelektronicznych przeprowadziłem także badania wpływ tych związków na zmianę właściwości dielektrycznych referencyjnego estru o niskiej stałej dielektrycznej. Ponadto w ramach tego projektu zajmowałem się opracowaniem regioselektywnych dróg funkcjonalizacji jodoniowych zwitterjonów klatki  $[closo-1-CB_9H_{10}]^-$  jak również syntezą i badaniem termicznych i fotofizycznych właściwości pochodnych anionu  $[closo-B_{12}H_{12}]^{2-}$ . Efektem tych prac są trzy publikacje (P2, P4, P8).

#### LISTA PUBLIKACJI DOKUMENTUJĄCYCH POZOSTAŁE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWO-BADAWCZE

- P1** A. Kowalska-Baron, R. Żurawiński, B. Łukasik, A. Chworoś, M. Przybył, „Theoretical and experimental study on the effects of pH and surfactant on the internal charge transfer process in distyrylnaphthalene-based conjugated oligoelectrolytes”, *Spectrochim. Acta, Part A* **2019**, *216*, 221-229. (Punktacja MNiSW = 30,  $IF_{2017} = 2.880$ )
- P2** M. O. Ali, J. C. Lasseter, R. Żurawinski, A. Pietrzak, J. Pecyna, J. Wojciechowski, A. C. Friedli, D. Pocięcha, P. Kaszyński, „Thermal and Photophysical Properties of Highly Quadrupolar Liquid-Crystalline Derivatives of the  $[closo-B_{12}H_{12}]^{2-}$  Anion”, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 2616-2630. (Punktacja MNiSW = 40,  $IF_{2017} = 5.160$ )
- P3** A. Kowalska-Barona, R. Żurawiński, B. Łukasik, A. Chworoś, S. Wysocki, “Theoretical and experimental study on the electronic structure of distyrylnaphthalene-based conjugated oligoelectrolytes”, *J. Lumines.* **2018**, *196*, 81-89. (Punktacja MNiSW = 35,  $IF_{2017} = 2.732$ )
- P4** R. Żurawiński, R. Jakubowski, S. Domagała, P. Kaszyński, K. Woźniak, “Regioselective Functionalization of the  $[closo-1-CB_9H_{10}]^-$  Anion through Iodonium Zwitterions”, *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 10442-10456. (Punktacja MNiSW = 45,  $IF_{2017} = 4.700$ )
- P5** A. Kowalska-Barona, R. Żurawiński, B. Łukasik, A. Chworoś, S. Wysocki, “Solvent effects on the photophysical properties of distyrylnaphthalene-based conjugated oligoelectrolytes”, *J. Lumines.* **2017**, *192*, 359-370. (Punktacja MNiSW = 35,  $IF_{2017} = 2.732$ )
- P6** J. Milczarek, R. Pawłowska, R. Żurawiński, B. Łukasik, L. E. Garner, A. Chworoś, “Fluorescence and confocal imaging of mammalian cells using conjugated oligoelectrolytes with phenylenevinylene core”, *J. Photochem. Photobiol., B* **2017**, *170*, 40-48. (Punktacja MNiSW = 30,  $IF_{2017} = 3.165$ )
- P7** B. Łukasik, J. Milczarek, R. Pawłowska, R. Żurawiński, A. Chworoś, “Facile Synthesis of Fluorescent Distyrylnaphthalene Derivatives for Bioapplications”, *New J. Chem.* **2017**, *41*, 6977-6980. (Punktacja MNiSW = 30,  $IF_{2017} = 3.201$ )

- P8** J. Pecyna, R. Żurawiński, P. Kaszyński, D. Pocięcha, P. Zagorski, S. Pakhomov, "Polar Liquid Crystals Derived from Sulfonium Zwitterions of the [closo-1-CB<sub>11</sub>H<sub>12</sub>]<sup>-</sup> Anion", *Euro. J. Inorg. Chem.* **2016**, 2923-2931. (Punktacja MNiSW = 35, IF<sub>2016</sub> = 2.444)
- P9** R. Żurawiński, C. Lepetit, Y. Canac, L. Vendier, M. Mikołajczyk, R. Chauvin, "Phosphino-( $\alpha$ -sulfinylalkyl)phosphonium ylide complexes (Rh, Pd) with a configurationally stable asymmetric ylidic carbon", *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1777-1787. (Punktacja MNiSW = 32, IF<sub>2010</sub> = 2.484)
- P10** M. Abdalilah, R. Żurawiński, Y. Canac, B. Laleu, J. Lacour, C. Lepetit, G. Magro, G. Bernardinelli, B. Donnadieu, C. Duhayon, M. Mikołajczyk, R. Chauvin, "Vicinal diphosphoniums: electrostatic repulsion under covalent constraint", *Dalton Trans.* **2009**, 8493-8508. (IF<sub>2009</sub> = 4.081)
- P11** R. Żurawiński, C. Lepetit, Y. Canac, M. Mikołajczyk, R. Chauvin, "From Neutral to Anionic  $\eta^1$ -Carbon Ligands: Experimental Synthesis and Theoretical Analysis of a Rhodium-Ylidiide Complex", *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 2147-2155. (IF<sub>2009</sub> = 4.657)
- P12** P. Bałczewski, R. Żurawiński, M. Mikina, B. Dudziński, "Synthesis of polyamino nitriles, en route to acylpolyamine neurotoxins, via the regioselective Michael cyanoethylation of unprotected polyamines. Unusual behaviour of 1-(2-aminoethyl)piperazine", *Tetrahedron* **2009**, 65, 8727-8732. (IF<sub>2009</sub> = 3.2019)
- P13** P. Kiełbasiński, M. Albrycht, R. Żurawiński, M. Mikołajczyk, "Lipase-Mediated Kinetic Resolution of Racemic and Desymmetrization of Prochiral Organophosphorus P-Boranes", *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2006**, 39, 45-49. (IF<sub>2006</sub> = 2.149)
- P14** R. Żurawiński, B. Donnadieu, M. Mikołajczyk, R. Chauvin, "Palladium Complex of a Chiral P,C-Chelating Phosphino-(sulfinylmethyl)phosphonium Ylide Ligand", *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 380-386. (IF<sub>2004</sub> = 1.905)
- P15** R. Żurawiński, B. Donnadieu, M. Mikołajczyk, R. Chauvin, "Chiral Phosphino-(sulfinylmethyl)triarylphosphonium Ylide Ligands: Rhodium Complexes and Catalytical Properties", *Organometallics* **2003**, 22, 4810-4817. (IF<sub>2003</sub> = 3.375)
- P16** A. Kolbe, M. Plass, R. Żurawiński, P. Kiełbasiński, M. Mikołajczyk, "Molecular Interactions in 3-Carboxy-2-diphenylphosphinoylcyclopentanone", *Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2003**, 59, 2875-2881. (IF<sub>2003</sub> = 1.315)
- P17** P. Kiełbasiński, R. Żurawiński, M. Albrycht, M. Mikołajczyk, "The First Desymmetrizations of Prochiral Phosphine Oxides", *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3379-3384. (IF<sub>2003</sub> = 2.178)

- P18** R. Żurawiński, K. Nakamura, J. Drabowicz, P. Kiełbasiński, M. Mikołajczyk, "Biocatalytic Synthesis of Chiral Non-Racemic 2-Hydroxyalkanephosphonates", *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3139-3145. (IF<sub>2001</sub> = 2.265)
- P19** M. Mikołajczyk, P. Graczyk, P. Bałczewski, R. Żurawiński, W. Perlikowska, "The E/Z Isomerisation of 1-Methylsulfonylethenethioamides", *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2000**, *159*, 149-155. (IF<sub>2001</sub> = 0.331)
- P20** M. Mikołajczyk, M. Mikina, R. Żurawiński, "New Phosphonate-Mediated Syntheses of Cyclopentanoids and Prostaglandins", *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 473-480. (IF<sub>1999</sub> = 1.141)
- P21** M. Mikołajczyk, R. Żurawiński, "Synthesis of (±)-Rosaprostoł", *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8894-8897. (IF<sub>1998</sub> = 3.500)
- P22** P. Kiełbasiński, R. Żurawiński, K. M. Pietrusiewicz, M. Zabłocka, M. Mikołajczyk "Synthesis of P-Chiral, Non-Racemic Phosphinylacetates via Enzymatic Resolution of Racemates", *Polish J. Chem.* **1998**, *72*, 564-572. (IF<sub>1998</sub> = 0.508)
- P23** M. Mikołajczyk, R. Żurawiński, P. Kiełbasiński, M. W. Wieczorek, J. Błaszczuk, W. R. Majzner, "Total Synthesis of Racemic and Optically Active Sarkomycin", *Synthesis* **1997**, 356-365. (IF<sub>1997</sub> = 2.030 )
- P24** A. Kolbe, M. Plass, H. Kresse, J. Drabowicz, R. Żurawiński, "The Influence of the Molecular Interactions on the Stability of Hydrogen Bonded Dimers of Carboxylic Acids", *J. Mol. Structure* **1997**, *436/437*, 161-166. (IF<sub>1997</sub> = 0.884 )
- P25** M. Mikołajczyk, P. Kiełbasiński, R. Żurawiński, M. W. Wieczorek, J. Błaszczuk, "A Novel Enzymatic Approach to the Synthesis of Chiral Sulfoxides: Enzymatic Hydrolysis of Prochiral Sulfinyldicarboxylates", *Synlett* **1994**, 127-129.
- P26** M. W. Wieczorek, J. Błaszczuk, M. Mikołajczyk, P. Kiełbasiński, R. Żurawiński, "Crystal and Molecular Structure and Determination of Absolute Configuration of Two Enantiomers of Carbomethoxymethyl Carboxymethyl Sulfoxide (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub>S)", *Hetroatom Chemistry* **1994**, *5*, 167-173.
- P27** P. Kiełbasiński, R. Żurawiński, K. M. Pietrusiewicz, M. Zabłocka, M. Mikołajczyk, "Enzymatic Resolution of Racemic Phosphinoylacetates Having a Stereogenic Phosphorus Atom", *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7081-7084.
- P28** M. Mikołajczyk, R. Żurawiński, "A New and Concise Synthesis of Methylenomycin B", *Synlett* **1991**, 575-576.
- P29** M. Mikołajczyk, P. Kiełbasiński, R. Żurawiński, M. W. Wieczorek, "α-Phosphoryl Cyclopentanones as Possible Intermediates in the Total Synthesis of Sarkomycin", *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1990**, *49/50*, 97-100.

- P30** M. Mikołajczyk, R. Żurawiński, P. Kiełbasiński, "A New Synthesis of ( $\pm$ )-Sarkomycin from a  $\beta$ -Ketophosphonate", *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1143-1146.
- P31** P. Kiełbasiński, R. Żurawiński, J. Drabowicz, M. Mikołajczyk, "Organosulfur Compounds. Part XLVII. Alkylation of Sulfinic Acids by O-Alkylisoureas: O-Versus S-Reactivity and Asymmetric Synthesis of Alkyl Sulfinates", *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6687-6692.

## ROZDZIAŁY W KSIĄŻKACH

1. P. Kiełbasiński, R. Żurawiński, P. Bałczewski, M. Mikołajczyk, "Alkylphosphorus Compounds", in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, A. R. Katritzky, R. J. K. Taylor (Eds.), Elsevier, 2005, vol. 2, 383-461 (Chapter 2.08).
2. J. Drabowicz, P. Bałczewski, A. Szadowiak, R. Żurawiński, M. Mikołajczyk, "Alkynyl Nitrogen and Phosphorus Compounds" in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, A. R. Katritzky, R. J. K. Taylor (Eds.), Elsevier 2005, vol. 2, 1115-1170 (Chapter 2.22).
3. P. Bałczewski, J. Drabowicz, A. Szadowiak, R. Żurawiński, P. Kiełbasiński, M. Mikołajczyk, "Functions Containing at Least One Phosphorus, Arsenic, Antimony or Bismuth and No Halogen, Chalcogen, or Nitrogen" in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, A. R. Katritzky, R. J. K. Taylor (Eds.), Elsevier, 2005, vol. 4, 957-1054 (Chapter 4.22).

## PATENTY

1. A. Chworoś, R. Żurawiński, B. Łukasik, R. Pawłowska, J. Milczarek, "Pochodne distyrylonaftalenu, sposób wytwarzania oraz ich zastosowanie" Patent PL 226234 (12.11.2014).
2. R. Żurawiński, M. Mikołajczyk, M. Cieślak, J. Kaźmierczak-Barańska, K. Królewska "Pochodne alkilowe 7-hydroksy-15-deoxy-13,14-dihydro-19,20-dinor-18-(4-metylofenylo)-*ent*-PGA<sub>1</sub>, sposób ich wytwarzania oraz ich zastosowanie" Patent PL 219807 (9.10.2012).

10/04/2019 R. Żurawiński

.....  
Data i Podpis