

dr Marcin Jasiński
Wydział Chemii Uniwersytetu Łódzkiego
ul. Tamka 12, 91-403 Łódź
tel.: +48 42 635 5766
fax: +48 42 665 5162
e-mail: mjasinski@uni.lodz.pl
<http://www.chemia.uni.lodz.pl/doctors/jasinski>

**Rozwój metod syntezy (poli)funkcjonalizowanych związków heterocyklicznych
z wykorzystaniem alkoksyalenów, nitronów oraz *N*-tlenków imidazolu**

Autoreferat do wniosku habilitacyjnego

Łódź, 2016

1. Imię i nazwisko

Marcin Jasiński

2. Uzyskane dyplomy i stopnie naukowe

2008 Uniwersytet Łódzki
Wydział Chemii
Uzyskany stopień: doktor nauk chemicznych
Promotor: prof. dr hab. Grzegorz Mlostoń

Tytuł pracy doktorskiej: *Badania nad wykorzystaniem diamin, aminoalkoholi oraz aminokwasów w syntezach pochodnych imidazolu* (praca wyróżniona przez Radę Wydziału UŁ i w ogólnopolskim Konkursie Sigma-Aldrich oraz Polskiego Towarzystwa Chemicznego na najlepszą pracę doktorską z zakresu chemii organicznej w 2008 roku)

2004 Uniwersytet Łódzki
Wydział Fizyki i Chemii
Uzyskany tytuł: magister
Promotor: prof. dr hab. Grzegorz Mlostoń

Tytuł pracy dyplomowej: *Nowe N-tlenki imidazolu pochodne aminokwasów naturalnych*

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu

2008-obecnie

Uniwersytet Łódzki
Wydział Chemii
Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej
Stanowisko: adiunkt

2005-2007

Uniwersytet Łódzki
Wydział Fizyki i Chemii
Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej
Stanowisko: asystent

4. Liczbowe zestawienie dorobku naukowego*

(*dane na dzień 22 marca 2016)

- łącznie 36 publikacji, w tym: 34 prace z tzw. listy filadelfijskiej, 32 prace oryginalne, 2 prace przeglądowe, 2 komunikaty pokonferencyjne; 13 publikacji jako pierwszy autor, 11 prac jako autor korespondencyjny

- po uzyskaniu stopnia naukowego doktora 29 publikacji, w tym 10 prac jako pierwszy autor, 10 prac jako autor korespondencyjny

- sumaryczny impact factor wg listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania IF = 87.746

- sumaryczna liczba punktów MNiSW: 935 pkt. (wg części A i B wykazu czasopism z 2015r.)

- liczba cytowań: 281 (wg bazy Scopus), 268 (wg bazy Web of Science); bez autocytań: 197 i 190 (odpowiednio, Scopus i Web of Science)

- indeks Hirscha (wg bazy Scopus) h = 10

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

5.1. Tytuł

Rozwój metod syntezy (poli)funkcjonalizowanych związków heterocyklicznych z wykorzystaniem alkoksyalenów, nitronów oraz *N*-tlenków imidazolu

5.2. Spis publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe

H1 Three-step synthesis of 3-aminoseptanoside derivatives by using lithiated methoxyallene and δ -siloxynitrones

M. Jasiński*, G. Utecht, A. Fruziński, H.-U. Reissig, *Synthesis* **2016**, 48, 893–905 (IF₂₀₁₅ = 2.689)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na zaprojektowaniu tytułowych związków, zaplanowaniu ścieżki syntetycznej oraz ich dalszych transformacji (zaplanowano i wykonano w ramach projektu MNiSW 'Iuventus Plus'); brałem udział we wstępnych eksperymentach mających na celu potwierdzenie zaplanowanej strategii syntezy i jej optymalizacji oraz częściowo w syntezie związków docelowych; byłem odpowiedzialny za analizę zebranych wyników, przygotowanie pierwszej wersji manuskryptu, korespondencję z edytorem czasopisma oraz uczestniczyłem w przygotowaniu końcowej wersji publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

H2 Anion alkoksyalenowy w syntezie związków naturalnych i ich analogów

B. Busiak, G. Utecht, M. Jasiński*, *Wiad. Chem.* **2016**, 70, 3–23 (MNiSW₂₀₁₅ = 7 pkt)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na zaproponowaniu tematu i aktywnym udziale w przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu (wykonano w ramach projektu MNiSW 'Iuventus Plus'); prowadziłem korespondencję z edytorem czasopisma oraz przygotowałem końcową wersję publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

H3 Recent progress in the chemistry of 2-unsubstituted 1*H*-imidazole 3-oxides

G. Mlostoń*, M. Jasiński, A. Wróblewska, H. Heimgartner*, *Curr. Org. Chem.* **2016**, doi:10.2174/1385272820666151210000010 (IF₂₀₁₅ = 2.117)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na częściowym udziale w przygotowaniu wstępnej wersji manuskryptu; aktywnie uczestniczyłem w korekcie i przygotowaniu końcowej wersji publikacji na etapie redakcyjnym. Mój udział procentowy szacuję na 35%.

H4 Synthesis of aldopentapyranose-derived nitrones by silylation or Cu(II)-catalyzed aerobic oxidation of *N*-glycosylhydroxylamines

J. Maciaszczyk, M. Jasiński*, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 510–515 (IF₂₀₁₅ = 2.155)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na zaplanowaniu ścieżki syntetycznej prowadzącej do tytułowych związków (zaplanowano i wykonano w ramach projektu MNiSW 'Iuventus Plus'); brałem udział we wstępnych eksperymentach mających na celu potwierdzenie zaplanowanej strategii syntezy oraz częściowo w optymalizacji i syntezie docelowych nitronów; byłem odpowiedzialny za analizę zebranych wyników, przygotowanie pierwszej wersji manuskryptu, korespondencję z edytorem czasopisma oraz przygotowaniu końcowej wersji publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

H5 Reactions of cycloaliphatic thioketones and their oxo analogues with lithiated methoxyallene: A new approach to vinylthiiranes

M. Jasiński*, G. Mlostoń*, M. Stolarski, W. Costa, M. Domínguez, H.-U. Reissig*, *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 2641–2648 (IF₂₀₁₄ = 4.587)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na zaplanowaniu części badań obejmujących wykorzystanie tytułowych winylotiranolów do syntezy polifunkcjonalizowanych pochodnych adamantanu, syntezie wszystkich związków opisanych w pracy (w tym optymalizacji wstępnych eksperymentów z użyciem adamantanonu jako modelowego związku karbonylowego), analizie uzyskanych wyników; uczestniczyłem w przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu oraz byłem zaangażowany w korespondencję i korektę w trakcie przygotowania końcowej wersji publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

H6 Synthesis of a series of enantiopure polyhydroxylated bicyclic *N*-heterocycles from an L-erythrose derived nitron and alkoxyallenes

M. Jasiński, E. Moreno-Clavijo, H.-U. Reissig*, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 442–454 (IF₂₀₁₄ = 3.065)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na zaprojektowaniu ścieżki syntetycznej prowadzącej do tytułowych związków (zaplanowano i wykonano w ramach stypendium podoktorskiego FNP 'Kolumb'), optymalizacji warunków reakcji, syntezie wszystkich związków opisanych w pracy, analizie uzyskanych wyników, przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu oraz udziale w korekcie i przygotowaniu końcowej wersji publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

H7 Samarium diiodide promoted reduction of 3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazines: Competition of 1,4-amino alcohol formation and ring contraction to pyrrole derivatives

M. Jasiński, T. Watanabe, H.-U. Reissig*, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 605–610 (IF₂₀₁₃ = 3.154)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na zaplanowaniu badań w oparciu o obserwację dr Toshiko Watanabe oraz ich pełną realizację (wykonano w ramach stypendium podoktorskiego FNP 'Kolumb'), optymalizacji badanej reakcji, syntezie wszystkich związków opisanych w pracy, analizie uzyskanych wyników, przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu oraz udziale w korekcie i przygotowaniu końcowej wersji publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

H8 Carbohydrate-auxiliary assisted preparation of enantiopure 1,2-oxazine derivatives and aminopolyols

M. Jasiński, D. Lentz, H.-U. Reissig*, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 662–674 (IF₂₀₁₂ = 2.801)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na zaprojektowaniu ścieżki syntetycznej prowadzącej do tytułowych związków (zaplanowano i wykonano w ramach stypendium podoktorskiego FNP 'Kolumb'), optymalizacji badanych transformacji, syntezie wszystkich związków opisanych w pracy, analizie uzyskanych wyników (w tym propozycji mechanizmów reakcji ubocznych i dyskusji problemów stereochemicznych), przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu oraz udziale w korekcie i przygotowaniu końcowej wersji publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

H9 Application of L-erythrose-derived nitrones in the synthesis of polyhydroxylated compounds via 3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazine derivatives

M. Jasiński, D. Lentz, E. Moreno-Clavijo, H.-U. Reissig*, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3304–3316 (IF₂₀₁₂ = 3.344)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na zaprojektowaniu ścieżki syntetycznej prowadzącej do tytułowych związków (zaplanowano i wykonano w ramach stypendium podoktorskiego FNP 'Kolumb'), optymalizacji warunków reakcji, syntezie wszystkich związków opisanych w pracy, analizie uzyskanych wyników (w tym propozycji mechanizmów reakcji i dyskusji problemów stereochemicznych), przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu oraz udziale w korekcie i przygotowaniu końcowej wersji publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

H10 Optically active imidazoles derived from enantiomerically pure *trans*-1,2-diaminocyclohexane

G. Młostoń*, D. Rygielska, M. Jasiński*, H. Heimgartner, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 669–674 (IF₂₀₁₁ = 2.652)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na udziale w pracach koncepcyjnych (projektowanie tytułowych związków i planowanie ścieżki syntetycznej oraz ich dalszych transformacji); brałem udział we wstępnych eksperymentach mających na celu potwierdzenie zaplanowanej strategii syntezy oraz częściowo w jej optymalizacji; byłem odpowiedzialny za analizę zebranych wyników, przygotowanie pierwszej wersji manuskryptu, korespondencję z edytorem czasopisma oraz uczestniczyłem w przygotowaniu końcowej wersji publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

H11 Synthesis of new imidazole 3-oxides; Unexpected deoxygenation of some derivatives in the reaction with 2,2,4,4-tetramethylcyclobutane-1,3-dithione

G. Mlostoń*, M. Jasiński, D. Rygielska, H. Heimgartner*, *Heterocycles* **2011**, 83, 765–776 (IF₂₀₁₁ = 0.999)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na udziale we wstępnych eksperymentach, analizie wyników i udziale w przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

H12 Straightforward access to (imidazol-2-yl)acetates by reaction of 2-unsubstituted imidazole 3-oxides with dimethyl acetylenedicarboxylate

G. Mlostoń, M. Jasiński*, H. Heimgartner, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2542–2547 (IF₂₀₁₁ = 3.329)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na zaplanowaniu ścieżki syntetycznej obejmującej syntezę tytułowych związków, optymalizacji warunków badanej reakcji, syntezie wszystkich związków opisanych w pracy, zaproponowaniu mechanizmu reakcji, analizie uzyskanych wyników, przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu oraz korespondencji z edytorem czasopisma; uczestniczyłem w przygotowaniu końcowej wersji publikacji na etapie redakcyjnym. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

H13 Synthesis of 2,3-dihydro-imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives via cyclization of *N*-allylimidazoline-2-thiones

M. Jasiński, G. Mlostoń*, H. Heimgartner*, *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 47, 1287–1293 (IF₂₀₁₀ = 0.962)

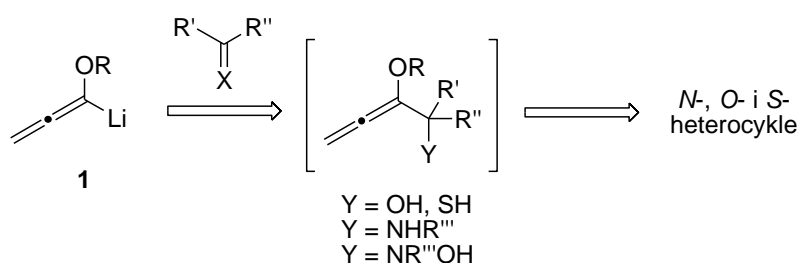
Mój wkład w powstanie pracy polegał na częściowym udziale w zaplanowaniu ścieżki syntetycznej obejmującej syntezę i reakcje wtórne tytułowych związków, optymalizacji warunków badanej reakcji, syntezie wszystkich związków opisanych w publikacji, współpracy przy analizie wyników, przygotowaniu części eksperymentalnej manuskryptu; uczestniczyłem w przygotowaniu końcowej wersji publikacji oraz brałem udział w korekcie na etapie redakcyjnym. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

5.3. Omówienie celu naukowego w/w prac i uzyskanych wyników

5.3.1. Wprowadzenie

Ze względu na unikalne właściwości połączeń zawierających wiązania wielokrotne, (hetero)kumuleny stanowią atrakcyjną klasę substratów fascynujących kolejne pokolenia chemików organicznych. W tej grupie związków istotną pozycję w nowoczesnej syntezie organicznej zajmują alleny, jako stosunkowo łatwo dostępne substraty o szerokim potencjale wykorzystania, zarówno w klasycznej syntezie ukierunkowanej na przygotowanie produktów o pożądanych właściwościach, jak i w badaniach podstawowych obejmujących problemy związane z reaktywnością oraz chiralnością

osiową.¹ Po ponad czterech dekadach od pionierskich prac Arensa^{2,3} i współpracowników można zaobserwować wyraźny renesans zainteresowania chemią alkoksyalenów, w szczególności generowanych *in situ* α -litowanych alkoksyalenów (**1**), karboanionów wysoce reaktywnych wobec różnorodnych odczynników elektrofilowych.⁴ Spośród tych ostatnich, do najchętniej stosowanych reagentów w reakcjach z litowanymi alkoksyalenami należy zaliczyć przede wszystkim związki karbonylowe i ich pochodne, w tym aldehydy, ketony, iminy, nityle i nitrony. W ostatnich latach zwrócono również uwagę na tioketony, estry kwasów karboksylowych, a także halogenki alkilowe oraz naprężone heterocykle azotowe i tlenowe. Co istotne, powstające w wyniku addycji anionu **1** reaktywne związki pośrednie (Rys. 1), łatwo ulegają następcej cyklizacji (spontanicznej lub indukowanej), prowadząc do (poli)funkcjonalizowanych heterocykli o nietypowej budowie (pod względem rodzaju podstawników i/lub sposobu ich ułożenia, tzw. *substitution pattern*), często niedostępnych w oparciu o standardowe metody syntezy.



Rys. 1

Wyjątkowo interesujący wątek badań nad wykorzystaniem litowanych alkoksyalenów stanowiący jeden z głównych przedmiotów niniejszej rozprawy habilitacyjnej dotyczy reakcji z aldonitronami, które w wskutek addycji oraz następcej cyklizacji-1,6 prowadzą do pochodnych 3,6-dihydro-2*H*-1,2-oksazyny (**2**) (Rys. 2).⁵ Jak wykazano w rozdziale 5.3.2. obecność grup funkcyjnych (eteru enolu, wiązania N–O oraz R') otwiera szereg nowych możliwości wykorzystania produktów tego typu w syntezie bardziej złożonych pochodnych, a w przypadku związków enancjomerycznie czystych, również w syntezie totalnej związków naturalnych oraz ich analogów strukturalnych. To zagadnienie obejmujące zarówno wyniki własne jak i prace innych autorów podsumowano w skierowanej do polskich czytelników publikacji przeglądowej.⁶ W ramach badań zorientowanych na wykorzystanie litowanych alkoksyalenów w syntezie organicznej zwrócono także uwagę na odczynniki tiokarbonylowe, jako łatwo dostępne elektrofile siarkowe, które w reakcjach

¹ *Modern Allene Chemistry*, Eds. N. Krause, A. S. K. Hashmi, Wiley-VCH, Weinheim 2004.

² *Preparation, metallation, and alkylation of allenyl ethers*, S. Hoff, L. Brandsma, J.F. Arens, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1968**, 87, 916.

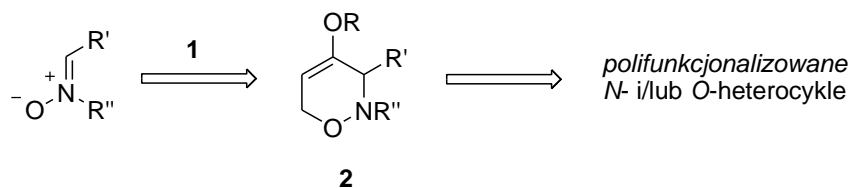
³ *Base induced reactions of 1-alkoxy- or 1-methylthio-1-(α - or β -hydroxyalkyl)allenes. Formation of 3-alkoxy- and 3-methylthiodihydrofurans*. S. Hoff, L. Brandsma, J.F. Arens, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1969**, 88, 609.

⁴ *Alkoxyallenes as building blocks for organic synthesis*, R. Zimmer, H.-U. Reissig, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 2888.

⁵ *A new diastereoselective synthesis of enantiomerically pure 1,2-oxazine derivatives by addition of lithiated methoxyallene to chiral nitrones*, W. Schade, H.-U. Reissig, *Synlett* **1999**, 632.

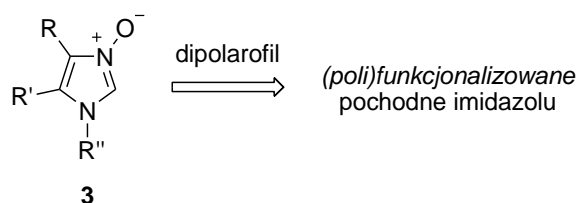
⁶ *Anion alkoksyalenowy w syntezie związków naturalnych i ich analogów*, B. Busiak, G. Utecht, M. Jasiński, *Wiad. Chem.* **2016**, 70, 3 [H2].

z tytułowym anionem umożliwiły syntezę unikalnych, niedostępnych innymi metodami pochodnych S-heterocyklicznych.



Rys. 2

Kolejny przedmiot badań dotyczy syntezy oraz transformacji szczególnej klasy tlenków azaaromatycznych tj. 2-niepodstawionych 3-tlenków imidazolu typu **3** (Rys. 3), wykazujących reaktywność charakterystyczną dla aldonitronów. Imidazol jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych w naturze heterocykli azotowych, wbudowanym w liczne, kluczowe dla istnienia życia biomolekuły takie jak histydyna (blok budulcowy wielu enzymów i protein) oraz puryna, zasada nukleotydowa będąca podstawowym składnikiem DNA i RNA.⁷ Ze względu na unikalne właściwości biologiczne pochodnych imidazolu jeden z najważniejszych kierunków badań związków bioaktywnych dotyczy wspomnianej klasy połączeń. Z tego powodu, aktualnym celem współczesnej syntezy organicznej, także w pracach prowadzonych na Uniwersytecie Łódzkim, jest opracowanie dogodnych narzędzi syntetycznych do przygotowania bardziej złożonych molekuł opartych na imidazolu. W tym kontekście zawierają się wyniki badań własnych przedłożonego wniosku habilitacyjnego, które koncentrowały się głównie na wykorzystaniu 3-tlenków imidazolu **3** w syntezie (poli)-funkcjonalizowanych pochodnych opartych na bazowym heterocyklu. Jako główne kierunki zainteresowania należy wskazać prace o charakterze podstawowym skierowane na wykorzystanie 1,3-dipolarnego charakteru 3-tlenków w reakcjach [3+2]-cykloaddycji wobec reaktywnych dipolarofili, w szczególności tioketonów oraz aktywowanych pochodnych acetyleny. Zagadnienia obejmujące syntezę oraz wybrane transformacje 2-niepodstawionych 3-tlenków imidazolu podsumowano w pracy przeglądowej.⁸



Rys. 3

⁷ Naturally occurring and synthetic imidazoles: their chemistry and their biological activities, L. De Luca, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1.

⁸ Recent progress in the chemistry of 2-unsubstituted 1H-imidazole 3-oxides, G. Mlostoń, M. Jasiński, A. Wróblewska, H. Heimgartner, *Curr. Org. Chem.* **2016**, doi:10.2174/1385272820666151210000010 [H3].

5.3.2. Zwięzłe omówienie celu pracy i uzyskanych wyników

Aniony alkoksyalenowe jako bloki budulcowe w syntezie polifunkcjonalizowanych związków *N*-, *O*- i *S*-heterocyklicznych

Głównym celem badań ukierunkowanych na wykorzystanie anionu alkoksyalenowego było opracowanie ogólnej metodologii oraz przygotowanie serii polifunkcjonalizowanych, głównie enancjomerycznie czystych pochodnych wybranych klas związków *O*-, *N*- i *S*-hetero-(bi)cyklicznych o potencjalnych właściwościach biologicznych, w tym analogów strukturalnych związków naturalnych, w reakcjach z użyciem chiralnych nitronów pochodnych węglowodanów oraz związków karbonylowych i ich siarkowych analogów. Te wątki badań realizowano częściowo w trakcie pobytu w grupie prof. H.-U. Reissiga (Freie Universität Berlin, Niemcy) w ramach stażu podoktorskiego ‘Kolumb’ Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej, a następnie kontynuowano w jednostce macierzystej (Uniwersytet Łódzki).

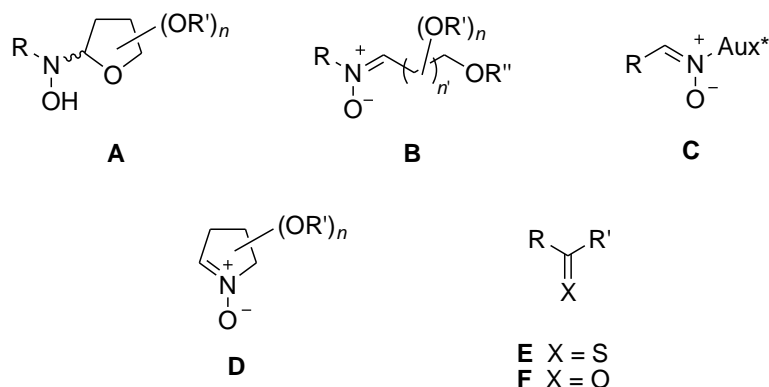
Jako substraty odpowiednie do realizacji założonej hipotezy badawczej, w oparciu o wyniki wcześniejszych prac nad reakcjami addycji litowanych alkoksyalenów do związków karbonylowych^{3,9} i nitronów,¹⁰ zaproponowano sześć klas połączeń tj. nitronów pochodnych węglowodanów **A-D** tj.:

- (a) *N*-glikozylohydroksyloaminy (**A**), jako tzw. ‘nitrony zamaskowane’ występujące w roztworach w równowadze z odpowiednimi formami otwartołańcuchowymi
- (b) ω -*O*-silylowane nitrony *N*-benzylowe (**B**), głównie pochodne aldopentoz
- (c) nitrony typu **C** sfunkcjonalizowane na atomie azotu łatwym do usunięcia węglowodanowym pomocnikiem chiralnym (Aux*)
- (d) 5-członowe, enancjomerycznie czyste nitrony cykliczne **D**

oraz tioketony (cyklo)alifatyczne typu **E** wraz z wybranymi, modelowymi analogami tlenowymi (**F**) (Rys. 4).

⁹ Stereoselective synthesis of 3(2H)-dihydrofuranones by addition of lithiated methoxyallene to chiral aldehydes, S. Hormuth, H.-U. Reissig, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 67.

¹⁰ Stereodivergent syntheses of highly substituted enantiopure 4-alkoxy-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazines by addition of lithiated alkoxyallenes to carbohydrate-derived aldonitrones, M. Helms, W. Schade, R. Pulz, T. Watanabe, A. Al-Harrasi, L. Fišera, I. Hlobilová, G. Zahn, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1003.



Rys. 4

Jednocześnie, jako kluczowe elementy strukturalne związków wyjściowych typu **A-D** wskazano:

- (i) obecność zdefiniowanego centrum stereogenicznego w pozycji α do grupy azometinowej, zapewniającego diastereoselektywny przebieg addycji anionu alkoksyalenowego
- (ii) obecność sąsiadujących grup hydroksylowych zabezpieczonych grupami labilnymi w warunkach redukujących lub kwasowych

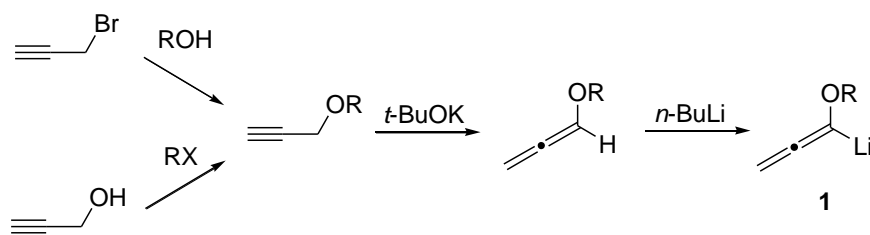
oraz w przypadku pochodnych typu **A-B**

- (iii) obecność terminalnej grupy hydroksylowej (wolnej lub zabezpieczonej grupą labilną wobec kwasów Brønsteda) umożliwiającej prowadzenie dalszych, selektywnych transformacji z udziałem eteru-enolu docelowej pochodnej 1,2-oksazyny

Tytułowe alkoksyaleny należą do łatwo dostępnej klasy związków otrzymywanych jako produkty termodynamiczne reakcji izomeryzacji odpowiednich eterów propargilowych, przygotowywanych metodą Williamsona.¹¹ Przykładowo, alkilowanie handlowo dostępnego alkoholu propargilowego siarczanem dimetylu w warunkach zasadowych oraz następnie izomeryzacja w obecności *tert*-butanolanu potasu prowadzi do oczekiwanego metoksyalenu ($R = \text{Me}$) z całkowitą wydajnością 81% (Schemat 1).¹² W alternatywnym podejściu do syntezy alkoksyalenów wykorzystuje się bromek propargilu jako odczynnik elektrofilowy wobec odpowiednich alkoholanów. Jak należy oczekiwać, obecność podstawnika OR w istotny sposób wpływa na reaktywność układu allenowego. I tak, alkoksyaleny w reakcji z silnymi zasadami jak np. odczynniki organolitowe ulegają selektywnemu α -deprotonowaniu prowadząc do anionu **1**.

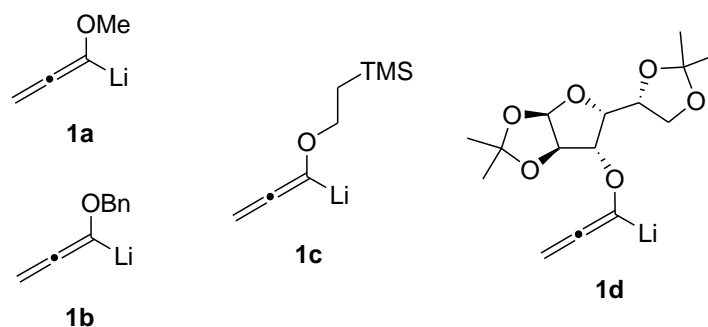
¹¹ *Äthinylierung*, W. Reppe *et al.*, *Liebigs Ann. Chem.*, **1955**, 596, 1.

¹² *Alkoxyallenes – building blocks in organic synthesis*, R. Zimmer, *Synthesis* **1993**, 165.



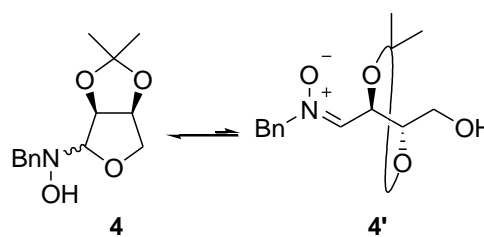
Schemat 1

O ile litowany metoksyallen (**1a**) zwykle stosowano jako związek modelowy do reakcji testowych, w badaniach wykorzystywano także sole alkoksyallenów przedstawione na Rys. 5. Wybór pochodnych **1b** i **1c** podyktowany został możliwością odblokowania grupy hydroksylowej w łagodnych warunkach na końcowych etapach syntezy (odpowiednio, katalitycznego uwodornienia dla pochodnych benzyloksyallenu oraz hydrolizy kwasowej dla TMSE-allenu), podczas gdy w sporadycznych przypadkach z użyciem prochiralnych substratów testowano optycznie czysty anion DAG-allenu (**1d**), sfunkcjonalizowany fragmentem diacetonoglukozy.



Rys. 5

W ramach prac mających na celu zbadanie wpływu terminalnej grupy funkcyjnej substratów typu **A** i **B** na przebieg reakcji addycji anionu alkoksyallenowego oraz następczych transformacji (cyklizacji) indukowanych kwasem Brønsteda, jako modelowe związki wybrano znane pochodne L-erytrozy: *N*-glikozylohydroksyloaminę **4**, istniejącą w roztworach w równowadze z odpowiednią formą acykliczną **4'** (Schemat 2) oraz jej strukturalne odpowiedniki, nitrony typu **5** ($R \neq H$, Schemat 3).¹³

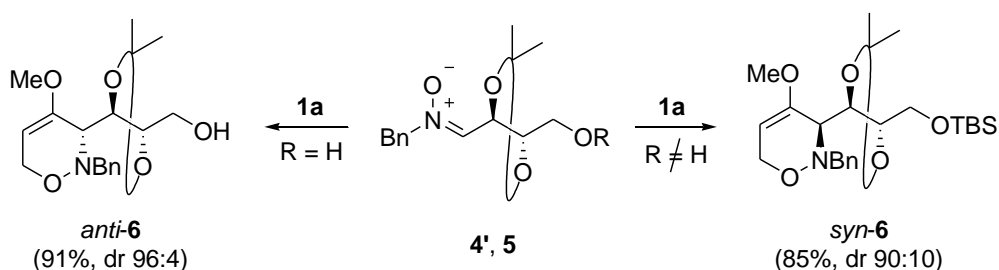


Schemat 2

Zgodnie z oczekiwaniem, reakcje z litowanym metoksyallenem prowadzone w standardowych warunkach (THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) dawały w wyniku [3+3]-cyklizacji pochodne 1,2-oksazyny, przy czym w zależności od rodzaju podstawnika obserwowano inny wynik stereochemiczny reakcji wydzielając

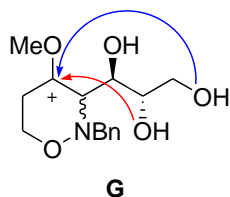
¹³ a) *New synthesis of pyrrolidine homoazasugars via aminohomologation of furanoses and their use for the stereoselective synthesis of aza-C-disaccharides*, A. Dondoni, P. P. Giovannini, D. Perrone, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7203; b) *Synthesis of a branched chain aza-C-disaccharide via the cycloaddition of a chiral nitron to an alkene, both sugar derivatives*, N. G. Argyropoulos, V. C. Sarli, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4237.

produkt główny o konfiguracji *syn*- lub *anti*- (odpowiednio dla $R = [\text{Si}], \text{Bn}$ lub $R = \text{H}$) z bardzo dobrą wydajnością oraz wysokim nadmiarem diastereomerycznym (Schemat 3).¹⁴ Odmienny wynik stereochemiczny addycji anionu wyjaśniono w oparciu o klasyczny model Felkin-Anha, przy czym w przypadku pochodnej **4'** ($R = \text{H}$) zasugerowano tworzenie się 8-członowego układu cyklicznego wskutek wewnątrzcząsteczkowej koordynacji kationu Li^+ pomiędzy atomem tlenu grupy nitronowej oraz generowanego *in situ* w warunkach reakcji anionu alkoksylanowego. W efekcie, centrum elektrofilowe substratu ulega osłonięciu uniemożliwiając podejście nukleofila od strony *Re* do prochiralnej grupy azometinowej.



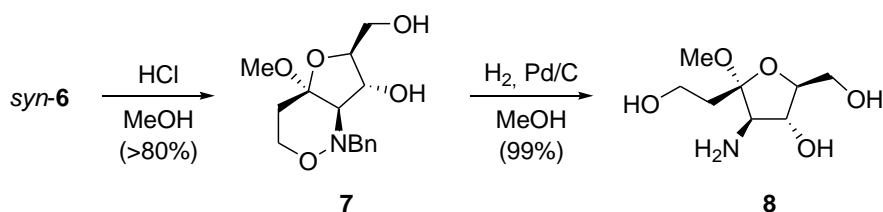
Schemat 3

Mając dogodny dostęp do diastereomerycznych 3,6-dihydro-2*H*-1,2-oksazyn, w następnym etapie badano wpływ konfiguracji wyjściowej oksazyny oraz rodzaju grupy terminalnej na kierunek cyklizacji w warunkach kwaśnych. Pochodne **6** w obecności kwasu Brønsteda (HCl w metanolu), w wyniku hydrolizy podstawników zabezpieczających grupy hydroksylowe oraz protonowania układu eteru enolu, powinny prowadzić do karbokationów typu **G** (Rys. 6), które następnie powinny ulegać cyklizacji prowadząc, w zależności od warunków sterycznych substratu, do bicyklicznych pochodnych furanu i/lub piranu.



Rys. 6

Istotnie, w przypadku serii *syn*- obserwowano wysoce regio- oraz *cis*-stereoselektywny przebieg cyklizacji-1,5 otrzymując furanoidy typu **7**. Jak pokazano na Schemacie 4, w wyniku następczego debenzylowania oraz reduktywnego otwarcia pierścienia bicyklicznej oksazyny **7** prowadzonego w standardowych warunkach katalitycznego uwodornienia (H_2 , Pd/C) otrzymano ilościowo enancjomerycznie czystą, polipodstawioną pochodną 3-aminofuranozydu **8**.

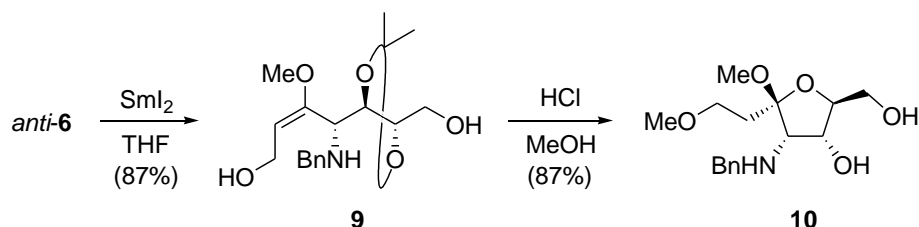


Schemat 4

¹⁴ Application of *L*-erythrose-derived nitrones in the synthesis of polyhydroxylated compounds via 3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazine derivatives, M. Jasiński, D. Lentz, E. Moreno-Clavijo, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3304 [H9].

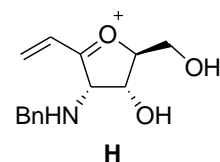
W analogicznym postępowaniu z użyciem pochodnych 1,2-oksazyny o konfiguracji *anti*-otrzymano odpowiednie produkty diastereomeryczne, jednak w tym przypadku, w wyniku cyklizacji uzyskano mieszaninę produktów bicyklicznych serii furo- i piranozowej, powstających z dużą przewagą izomerów o konfiguracji *cis*. Strukturę produktów, w tym konfigurację absolutną nowo utworzonych centrów chiralności potwierdzono zarówno metodami spektroskopowymi jak i analizą rentgenograficzną. Jak wykazano, kierunek reakcji (cyklizacja-1,5 vs. -1,6) zależy od względnych szybkości konkurencyjnych, nieodwracalnych procesów zamknięcia pierścienia oraz deprotekcji grupy acetonidowej. Tym samym, bicykliczne pochodne furanu oraz piranu powstają jako produkty termodynamiczne i nie ulegają interkonwersji w warunkach prowadzenia reakcji. Warto podkreślić, że w prezentowanym podejściu do polifunkcjonalizowanych pochodnych furanu, w obu kluczowych etapach reakcji zastosowano najprostsze z możliwych odczynników chemicznych takie jak chlorowódz (HCl) oraz wodór (H₂, Pd/C)!

Jak wykazano, synteza 3-aminofuranozydów z użyciem 1,2-oksazyn możliwa jest również w przypadku odwróconej sekwencji reakcji (w pierwszym etapie reduktywne otwarcie pierścienia 1,2-oksazyny oraz następcza cyklizacja odpowiedniego alkoholu allilowego). Najlepsze wyniki redukcji wiązania N–O zanotowano z użyciem jodku samaru(II), chemoselektywnego odczynnika typu SET (*single electron transfer*) stosowanego w reakcjach ‘rozcięcia’ wiązań typu heteroatom-heteroatom.¹⁵ Ponownie, w reakcji cyklizacji zaobserwowano szczególną tendencję do tworzenia produktu 5-członowego (Schemat 5), przy czym nieoczekiwanie, jako główny produkt wydzielono pochodną **10** zawierającą grupę metoksyową w pozycji β łańcucha bocznego przy atomie C(2) heterocykla.



Schemat 5

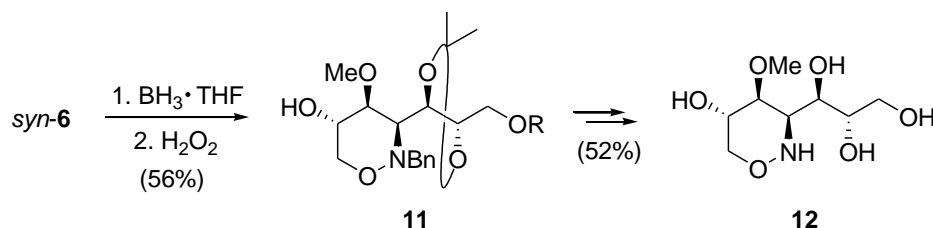
Najprawdopodobniej, w warunkach reakcji alkohol allilowy **9** w wyniku hydrolizy grupy acetonidowej oraz kolejno cyklizacji i eliminacji cząsteczki metanolu prowadzi do pośredniego jonu oksokarboniowego **H** (Rys. 7). Ten akceptor typu Michaela, przyłącza następnie dwie cząsteczki MeOH dając produkt **10**, którego konfigurację absolutną na nowo wygenerowanym centrum stereogenicznym potwierdzono metodami spektroskopowymi (NOESY).



Rys. 7

¹⁵ a) *Organic synthesis using samarium diiodide, a practical guide*, D. J. Procter, R. A. Flowers II, T. Skrydrup, Royal Society of Chemistry Publishing, Cambridge, UK, 2010; b) *Cleavage of N–O bonds promoted by samarium diiodide: Reduction of free or N-acylated O-alkylhydroxylamines*, J. L. Chiara, C. Destabel, P. Gallego, J. Marco-Contelles, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 359; c) *Samarium(II) iodide reduction of isoxazolidines*, J. Revuelta, S. Cicchi, A. Brandi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8375.

Inny możliwy kierunek wykorzystania 1,2-oksazyn w syntezie polihydroksylowanych heterocykli zaprezentowano na Schemacie 6. W reakcji hydroborowania *syn*-**6** prowadzonego w typowych warunkach z użyciem $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ oraz następczego utlenienia ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$) otrzymano alkohol **11**, który w wyniku całkowitego odbezpieczenia grup funkcyjnych (*N*-debenzylowanie w warunkach katalitycznego uwodornienia oraz hydroliza kwasowa na żywicy jonowymiennej DOWEX-50) przekształcono w pochodną aza-węglowodanu **12**, z bardzo dobrą wydajnością całkowitą 29%.



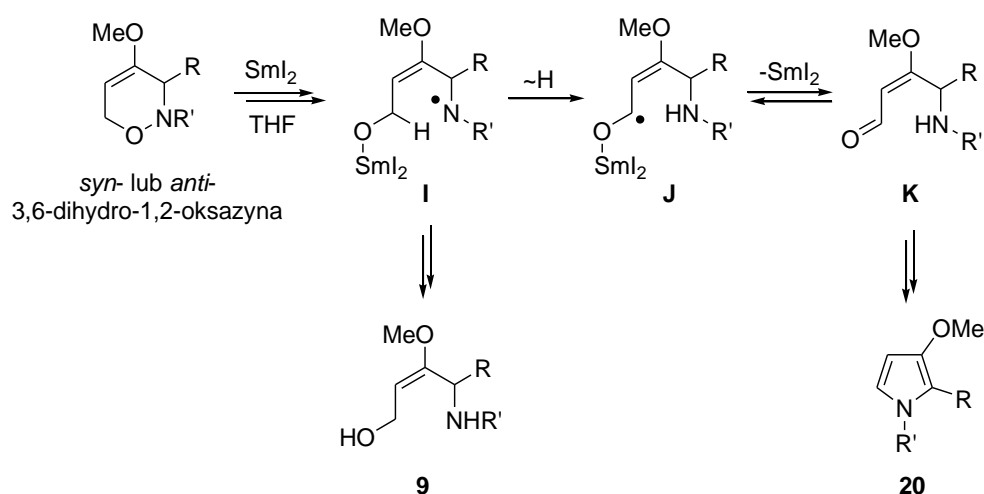
Schemat 6

Ogólny charakter omawianej strategii syntezy polihydroksylowanych pochodnych heterocykli tlenowych w warunkach cyklizacji indukowanej kwasem Brønsteda potwierdzono w kolejnej pracy zorientowanej na syntezę biologicznie ważnych pochodnych oksepanu. W pierwszej kolejności opracowano ogólną drogę dojścia do kluczowych substratów tj. δ -silylowanych nitronów **14** otrzymywanych w wyniku reakcji bezpośredniego silylowania odpowiednich *N*-podstawionych hydroksyloamin typu **13/13'**, w tym pochodnych tetrahydropiranu oraz trzech wybranych perbenzylowanych aldopiranoz: L-arabinozy, D-rybozy i D-ksylozy (Schemat 7).¹⁶ Jednocześnie wykazano, że związki wyjściowe **13** ulegają wysoce chemo- oraz stereoselektywnemu utlenieniu powietrzem w warunkach katalitycznych (Cu^{II} /pirydyna) na grupie benzylowej otwierając dogodny dostęp do nitronów **15** sfunkcjonalizowanych węglowodanowym pomocnikiem chiralnym, związków o dużym potencjale wykorzystania w syntezie stereokontrolowanej.¹⁷

¹⁶ *Synthesis of aldopentapyranose-derived nitrones by silylation or Cu(II)-catalyzed aerobic oxidation of N-glycosylhydroxylamines*, J. Maciaszczyk, M. Jasiński, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 510-515 [H4].

¹⁷ *Key chiral auxiliary applications*, Ed. G. Roos, Academic Press, Oxford 2014.

Wspomniany wcześniej, wprowadzony do syntezy organicznej przez Kagana jodek samaru (SmI_2),¹⁹ jest aktualnie jednym z najważniejszych chemoselektywnych odczynników redukujących o unikalnym potencjale wykorzystania w syntezie bardziej złożonych połączeń m.in. w reakcjach dehalogenowania, odtleniania, debenzylowania oraz przede wszystkim w procesach tworzenia nowych wiązań C–C.²⁰ Jak wykazano, reduktywne otwarcie pierścienia dihydro-1,2-oksazyny prowadzi do odpowiednich pochodnych aminoalkoholi allilowych typu **9** (Schemat 5), wartościowych substratów do dalszego wykorzystania m.in. w syntezie *N*- i *O*-heterocykli. Z tego powodu, serię wybranych pochodnych 3,6-dihydro-1,2-oksazyny przetestowano wobec SmI_2 , przygotowanego w reakcji metalicznego samaru z I_2 .²¹ Nieoczekiwanie, w niektórych przypadkach zaobserwowano konkurencyjne powstawanie pochodnych pirolu **20** jako produktów mniejszościowych (Schemat 9). Z tego powodu, w ramach pracy szczegółowo przebadano wpływ warunków prowadzenia reakcji (stechiometrii reagentów, czasu reakcji, temperatury, obecności odczynników protodonorowych, zasady Lewisa) oraz konfiguracji (*syn*-/*anti*-) wyjściowej oksazyny na skład mieszaniny poreakcyjnej.²² W oparciu o uzyskane wyniki stwierdzono, że kluczowym etapem reakcji prowadzącym do produktów **20** jest najprawdopodobniej wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie atomu wodoru ze związku przejściowego **I** z utworzeniem rodnika ketylowego **J** oraz następcza 5-*egzo-trig*-cyklizacja (i kolejno dehydratacja) odpowiedniego α,β -nienasyconego aminoaldehydu **K**.



Schemat 9

Jedną z nowoczesnych strategii o znaczeniu przemysłowym w syntezie związków optycznie czynnych dotyczy zastosowania tzw. pomocników chiralnych, optycznie czynnych grup funkcyjnych

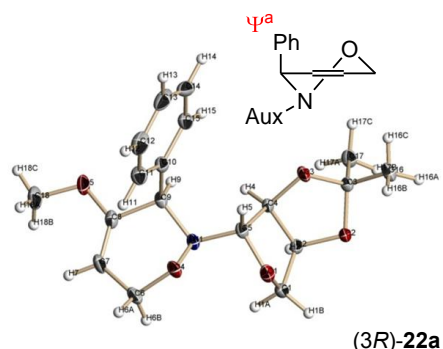
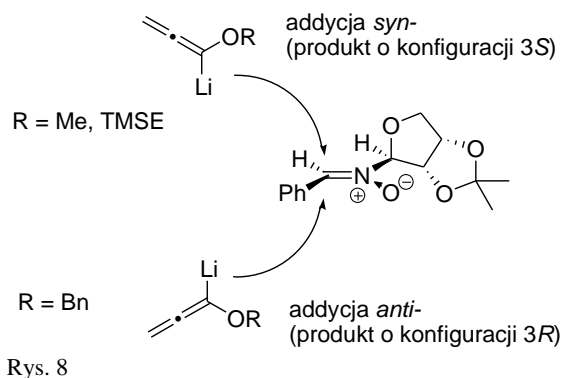
¹⁹ Divalent lanthanide derivatives in organic synthesis. 1. Mild preparation of SmI_2 and YbI_2 and their use as reducing or coupling agents, P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693.

²⁰ a) *Samarium(II)-iodide-mediated cyclizations in natural product synthesis*, D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371; b) *Samarium diiodide induced ketyl-(het)arene cyclisations towards novel N-heterocycles*, C. Beemelmans, H.-U. Reissig, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2199.

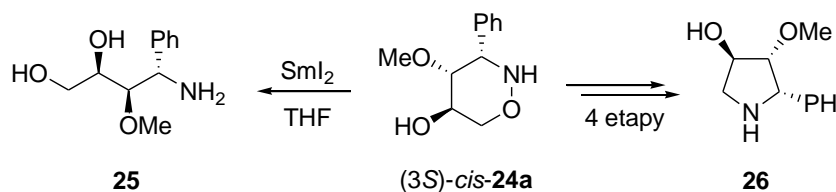
²¹ *The reaction of samarium(III) iodide with samarium metal in tetrahydrofuran. A new method for the preparation of samarium(II) iodide*, T. Imamoto, M. Ono, *Chem. Lett.* **1987**, 501.

²² *Samarium diiodide promoted reduction of 3,6-dihydro-2H-1,2-oxazines: Competition of 1,4-amino alcohol formation and ring contraction to pyrrole derivatives*, M. Jasiński, T. Watanabe, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 605 [H7].

konformacji wyjściowej 3,6-dihydro-1,2-oksazyny (Rys. 9). W przypadku pochodnych serii 3*S*, grupa Ph prawdopodobnie zajmuje słabiej osłaniającą pozycję pseudoekwatorialną, umożliwiając dogodny dostęp elektrofila z obu stron wiązania podwójnego.



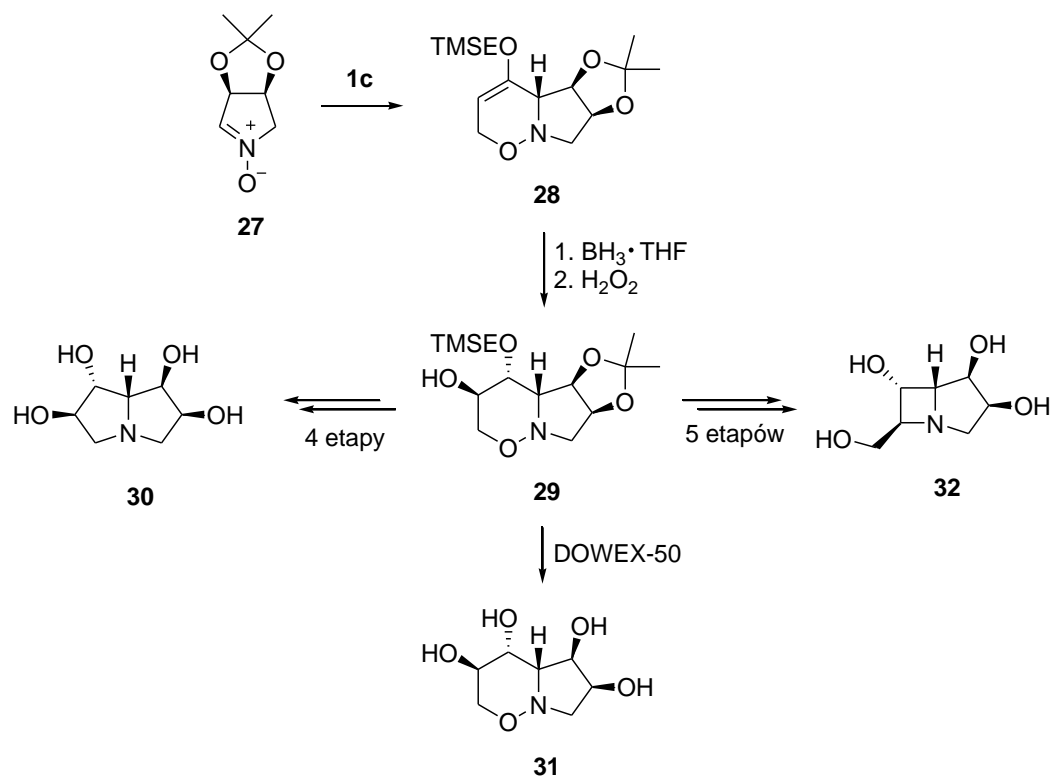
Docelowe *N*-niepodstawione pochodne tetrahydro-1,2-oksazyny **24** otrzymano w wyniku deprotekcji pomocnika chiralnego w środowisku kwaśnym (żywica jonowymienna DOWEX lub HCl w metanolu, Schemat 10). Jednocześnie, w przypadku serii pochodnych TMSE-allenu (związki **c**) obserwowano całkowite odblokowanie grupy hydroksylowej (R = H) w warunkach hydrolizy pomocnika Aux*, podczas gdy analogiczną transformację dla pochodnych metoksyallenu skutecznie zrealizowano z użyciem BBr₃. Dwa z możliwych kierunków dalszego wykorzystania docelowych *N*-niepodstawionych 1,2-oksazyn **24** zaprezentowano na Schemacie 11. W wyniku reduktywnego otwarcia wiązania N–O otrzymano odpowiednie aminopoliiole typu **25** z bardzo dobrą wydajnością (>94%). Z drugiej strony w sekwencji reakcji obejmujących m.in. recyklizację odpowiedniego aminoalkoholu otrzymano enancjomerycznie czystą pochodną pirolidyny **26**.²⁴



Schemat 11

Jak wykazano w kolejnej pracy, [3+3]-cyklizacje anionów alkoksyalenowych **1** z użyciem nitronów cyklicznych typu **D** umożliwiają syntezę skondensowanych 1,2-oksazyn, jako dogodnych bloków budulcowych do syntezy polihydroksylowanych układów azabicyklicznych m.in. pirolizydyń oraz nowej grupy pochodnych azetydyny, analogów strukturalnych antybiotyków β -laktamowych (karbapenamów). Przykładowo, w wyniku addycji anionu TMSE-allenu (**1c**) do enancjomerycznie czystego nitronu **27** wydzielono produkt **28** (72%), który po uprzednim, w pełni stereoselektywnym

hydroksylowaniu (związek **29**) wykorzystano w syntezie docelowych heterocykli (Schemat 12).²⁶ I tak, w zależności od rodzaju oraz kolejności dalszych transformacji (obejmujących blokowanie grup funkcyjnych, reduktywne otwarcie pierścienia 1,2-oksazyny, cyklizację i/lub deprotekcję) otrzymano pochodną pirolizydyny **30** (znany inhibitor amyloglukozydazy grzybów z rodzaju *Rhizopus*),²⁷ bicykliczną oksazynę **31** (formalnie analog strukturalny 5-oksaindolizydyny) i polihydroksylowany azabicyclo[3.2.0]-heptan **32** z bardzo dobrą wydajnością, odpowiednio 39%, 98% oraz 27% (Schemat 12).



Schemat 12

Ogólny charakter opracowanej metodologii potwierdzono w równolegle realizowanej pracy w Zespole prof. Reissiga skierowanej na syntezę australiny i kazuaryny, biologicznie ważnych, naturalnie występujących iminocukrów z grupy pirolizydyn.²⁸ W ostatnim czasie, w analogicznym postępowaniu z użyciem prochiralnego tlenku 2,3,4,5-tetrahydro-pirydyny otrzymano także pochodną indolizydyny, racemiczną 8a-*epi*-lentiginozynę.²⁹

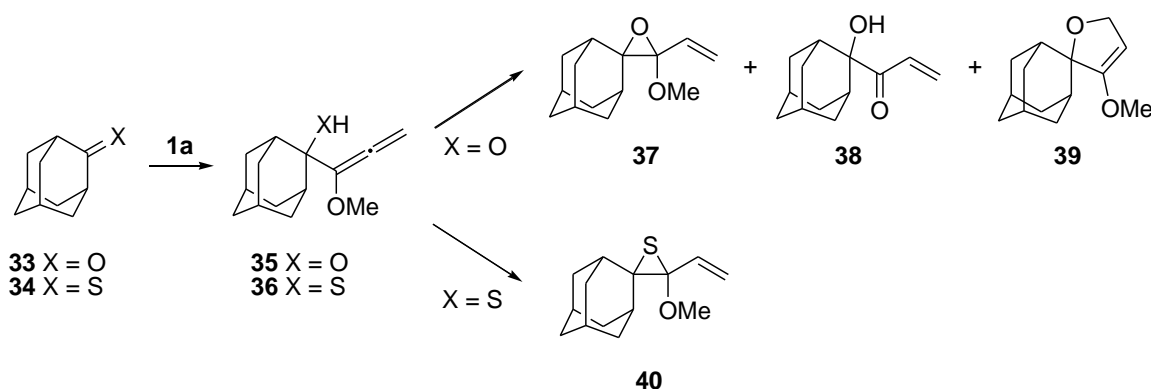
²⁶ *Synthesis of a series of enantiopure polyhydroxylated bicyclic N-heterocycles from an L-erythrose derived nitronium and alkoxyallenes*, M. Jasiński, E. Moreno-Clavijo, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 442 [H6].

²⁷ *Stereoselective synthesis of novel tetrahydroxypyrrolizidines*, A. T. Carmona, J. Fuentes, P. Vogel, I. Robina, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 323.

²⁸ *Stereocomplementary routes to hydroxylated nitrogen heterocycles: Total syntheses of casuarine, australine, and 7-*epi*-australine*, C. Parmeggiani, F. Cardona, L. Giusti, H.-U. Reissig, A. Goti, *Chem.-Eur. J.* **2013**, 19, 10595.

²⁹ *Wykorzystanie anionu alkoxyallenenowego w syntezie pochodnych indolizydyny*, B. Busiak, *Praca magisterska*, Uniwersytet Łódzki 2015 (promotor: M. Jasiński); publikacja w przygotowaniu.

Jak zaznaczono we wprowadzeniu do niniejszego omówienia wyników, reakcje addycji anionów alkoksyalenowych **1** do pochodnych karbonylowych przebiegają poprzez odpowiednie allenylowe związki pośrednie, które na ogół ulegają spontanicznym reakcjom następczym. Jak wykazano w kilku wcześniejszych pracach dotyczących reakcji aldehydów i ketonów z anionami **1**, pierwotnie powstające alkohole allenylowe wykazują dużą skłonność do cyklizacji-1,5 prowadząc do pochodnych 3-alkoksy-2,5-dihydrofuranu,^{3,9,30} podczas gdy w nielicznych przypadkach bardziej sterycznie zatłoczonych ketonów obserwowano konkurencyjny scenariusz cyklizacji-1,3 do pochodnych oksiranu.³¹ Analogicznie, pochodne tiokarbonylowe powinny stanowić atrakcyjną grupę substratów do wykorzystania w syntezie heterocykli siarkowych. Wyniki wstępnych prac mających na celu porównanie przebiegu reakcji litowanego metoksyalenu (**1a**) z adamantanonem (**33**) oraz jego siarkowym analogiem **34** podsumowano na Schemacie 13. O ile w pierwszym przypadku wydzielono stosunkowo trwałe addukt **35** (95%), który w zależności od warunków reakcji ulegał konkurencyjnym procesom cyklizacji-1,3 lub -1,5 oraz w mniejszym stopniu hydrolizie, w przypadku adamantantionu jako jedyny produkt reakcji wydzielono pochodną metoksy-winyliotiranu **40** (79%).³²



Schemat 13

Wyłącznie karbofilowy kierunek addycji anionu **1a** do **34** potwierdzono w kolejnych eksperymentach z MeI oraz D₂O użytymi jako odczynniki elektrofilowe wyłapujące pośredni anion tiolanowy, wydzielając odpowiednie produkty: sulfid metylowy (89%) oraz monodeuterowany tiiran **40-d₁** (71%). Zgodnie z oczekiwaniem, w drugim ze wspomnianych produktów atom deuteru zlokalizowano przy atomie C-1' grupy winylowej (w oparciu o metody NMR). Prawdopodobnie, w przeciwieństwie do bardziej trwałych pochodnych hydroksyalenylowych typu **35**, podwyższona kwasowość grupy SH skutkuje spontaniczną (autokatalityczną) 1,3-cyklizacją pośredniego allenylotiolu **36**.

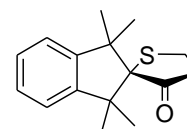
³⁰ 3-Alkoxy-2,5-dihydrofurans by gold-catalyzed allenyl cyclizations and their transformation into 1,4-dicarbonyl compounds, cyclopentenones, and butenolides, M. Brasholz, B. Dugović, H.-U. Reissig, *Synthesis* **2010**, 3855.

³¹ Mechanistic and synthetic aspects of intramolecular alkoxide-allene cyclizations, P. Magnus, P. Albaugh-Robertson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 804.

³² Reactions of cycloaliphatic thioketones and their oxo analogues with lithiated methoxyallene: A new approach to vinylthiiranes, M. Jasiński, G. Młostoń, M. Stolarski, W. Costa, M. Dominguez, H.-U. Reissig, *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 2641 [H5].

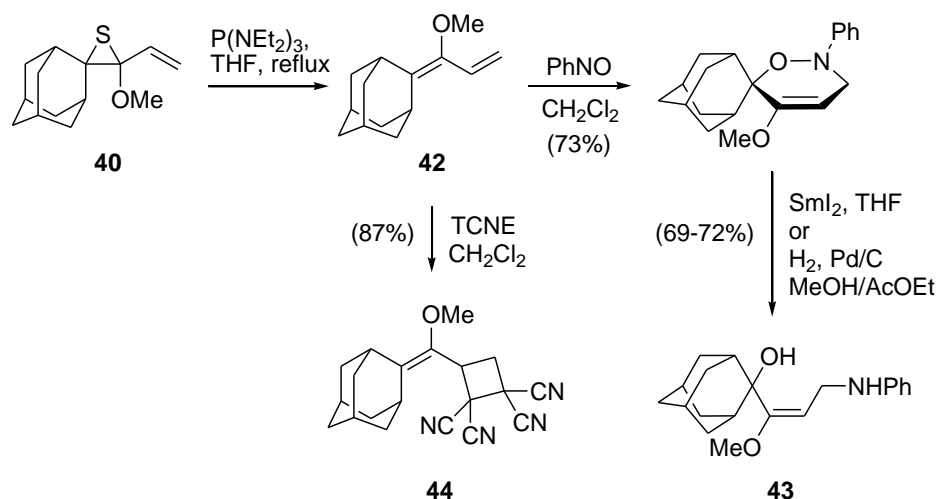
W przypadku reakcji z prochiralnymi substratami takimi jak tiofenchon oraz ‘tioketon klatkowy’ Cooksona addycja anionu **1a** do wiązania C=S zachodziła jedynie od mniej osłoniętej strony *egzo*-szkieletu policyklicznego, jednak wskutek niezahamowanej rotacji grupy allenylowej w związkach pośrednich typu **36** obserwowano tworzenie się izomerycznych *cis*- oraz *trans*-winyliotianów.

Warto zaznaczyć, że wraz ze zwiększeniem zawady sterycznej w położeniu α do grupy tiokarbonylowej obserwowano konkurencyjny proces 1,5-cyklizacji. W skrajnym przypadku, w reakcji z użyciem tetrametyloindantionu, jako główny produkt wydzielono keton **41** (73%), powstający wskutek hydrolizy grupy eteru-enolu pierwotnie utworzonej pochodnej 2,5-dihydrotiofenu (Rys 10).

**41**

Rys. 10

Jako jeden z możliwych kierunków wykorzystania nowej klasy winyliotianów należy wskazać reakcję odsiarczenia prowadzącą do bogatych w elektrony dienów sfunkcjonalizowanych lipofilowym układem policyklicznym, potencjalnie atrakcyjnych substratów w reakcjach cykloaddycji typu Dielsa-Aldera. Ponieważ wiele pochodnych adamantanu wykazuje aktywność biologiczną,³³ szczególną uwagę zwrócono na pochodną **42**, którą testowano wobec wybranych dienofili. Jednakże, ze względu na znaczącą zawadę steryczną grupy adamantylowej związek **42** ulegał addycji tylko w szczególnych przypadkach z użyciem małych, zubożonych elektronowo substratów. Przykładowo, w reakcji z nitrozobenzenem otrzymano oczekiwany cykloaddukt-[4+2], pochodną 1,2-oksazyny, którą następnie przekształcono w odpowiedni aminoalkohol **43**, podczas gdy w przypadku bardziej sterycznie wymagającego tetracyanoetyleny (TCNE) wydzielono cyclobutan **44** jako wynik termicznej [2+2]-cykloaddycji przebiegającej według mechanizmu dirodnikowego (Schemat 14).³⁴



Schemat 14

³³ *The lipophilic bullet hits the targets: Medicinal chemistry of adamantane derivatives*, L. Wanka, K. Iqbal, P. R. Schreiner, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516.

³⁴ a) *Competing cyclobutane formation and Diels-Alder reaction*, C. A. Stewart, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 117; b) *1,4- and 3,4-Cycloaddition reactions of 1,1-diphenyl-1,3-butadiene with tetracyanoethylene*, J. J. Eisch, G. R. Husk, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 589.

2-Niepodstawione 3-tlenki imidazolu jako 1,3-dipole w syntezie (poli)funkcjonalizowanych pochodnych mono- i bicyklicznych

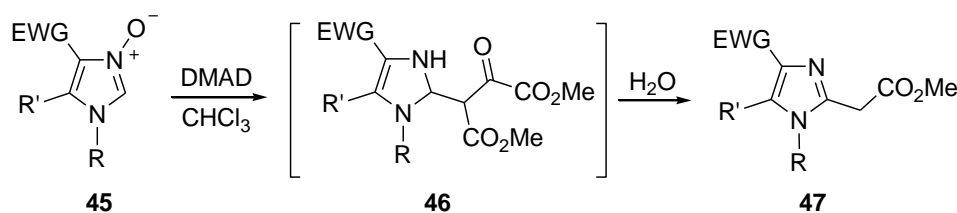
Jak wspomniano we wprowadzeniu, kolejny wątek niniejszej rozprawy dotyczy obszaru badań obejmujących syntezy i transformacje 2-niepodstawionych 3-tlenków imidazolu **3**, jako azaaromatycznych nitronów reaktywnych wobec dipolarofili oraz odczynników nukleofilowych. Zasadnicze ograniczenie wykorzystania pochodnych **3** w reakcjach z niektórymi bardziej reaktywnymi nukleofilami, w szczególności związkami metaloorganicznymi (np. litowanymi alkoksyalenami), wynika z jednej strony ze znikomej rozpuszczalności nitronów **3** w rozpuszczalnikach eterowych (Et₂O, THF), jak również ze względu na fakt, że większość 3-tlenków imidazolu występuje w formie hydratów o zmiennej ilości wody hydratacyjnej, stabilizującej funkcję *N*-tlenkową. Z tego powodu, główne kierunki wykorzystania nitronów **3** dotyczą reakcji dipolarnej 1,3-cykloaddycji wobec mniej wrażliwych na obecność wody dipolarofili. W tym nurcie zawierają się również wyniki badań przedłożonego autoreferatu, przy czym szczególną uwagę zwrócono na pochodne sfunkcjonalizowane grupami elektrodonorowymi (EWG) na atomie C(4) wyjściowego heterocykla. Jak wykazano, obecność takich podstawników w istotny sposób modyfikuje reaktywność ugrupowania azometinowego otwierając nowe możliwości w syntezie pochodnych imidazolu.

Jedną z najważniejszych metod syntezy 2-niepodstawionych 3-tlenków imidazolu opiera się na reakcji kondensacji α -hydroksyiminoketonów z heksahydro-1,3,5-triazynami, które w roztworach istnieją w równowadze z odpowiednimi, reaktywnymi formami monomerycznymi (iminami formaldehydu).³⁵ Jak wykazano we wcześniejszych pracach Zespołu prof. Młostonia, reakcje arylo-alkilowych nitronów typu **3** z acetylenodikarboksylenem dimetylu (DMAD) prowadzą w wyniku addycji-[3+2] oraz następczej rearomatyzacji pierścienia imidazolu wyłącznie do estrów pochodnych kwasu 2-oksobutanowego.³⁶ W ramach podjętych badań, serię nowych 3-tlenków imidazolu **45** sfunkcjonalizowanych grupą estrową, amidową lub karbonylową testowano wobec DMAD otrzymując w wyniku reakcji zupełnie inne produkty – imidazoloctany typu **47**.³⁷ Jak pokazano na Schemacie 15, nitrony **45** ulegają analogicznej transformacji w reakcji z DMAD, jednak ze względu na silny efekt elektronowyciągający podstawnika ulokowanego przy atomie C(4) pierścienia heterocyklicznego, pierwotnie utworzone pochodne **46** ulegają spontanicznej, niekatalizowanej reakcji retro-aldolowej (tzw. *oxaloyl cleavage*) prowadząc do pochodnych kwasu imidazoloctowego. Ponadto wykazano, że bursztyniany typu **46** pochodne nieaktywowanych 3-tlenków **3** również można przekształcić w octany **47** w katalitycznym wariantcie reakcji prowadzonej w środowisku zasadowym.

³⁵ *Studies in azole chemistry. Part I. Synthesis and reactions of some imidazole 3-oxides*, I. J. Ferguson, K. Schofield, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, 275.

³⁶ *Reactions of 2-unsubstituted 1H-imidazole 3-oxides with heterocumulenes and dimethyl acetylenedicarboxylate*, G. Młostoń, T. Gendek, H. Heimgartner, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5405.

³⁷ *Straightforward access to (imidazol-2-yl)acetates by reaction of 2-unsubstituted imidazole 3-oxides with dimethyl acetylenedicarboxylate*, G. Młostoń, M. Jasiński, H. Heimgartner, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2542 [H12].



Schemat 15

Ze względu na ograniczoną trwałość kwasów imidazoloctowych, zwykle ulegających spontanicznej dekarboksylacji, nowe podejście do ich estrowych analogów poprzez reakcje **45** z DMAD stanowi dogodną alternatywę w przygotowaniu tych wysoce użytecznych bloków budulcowych, wykorzystywanych m.in. w syntezie biologicznie ważnych połączeń imidazolu.³⁸

Innym istotnym osiągnięciem było opracowanie ogólnej metody syntezy enancjomerycznie czystych, hemisalenowych 3-tlenków imidazolu **48** opartych na szkieletcie (*R,R*)-*trans*-diaminocykloheksanu ((*R,R*)-DACH) (Schemat 16).³⁹ Mając na uwadze udokumentowaną aktywność (organo)katalityczną bis-3-tlenków imidazolu (wykorzystywanych jako zasady Lewisa w reakcjach asymetrycznego allilowania aldehydów oraz w reakcjach cyklopropanowania),⁴⁰ jak również znaną użyteczność pochodnych tiomocznika w syntezie stereokontrolowanej, główną uwagę skierowano na transformację nitronów **48** w tzw. ‘reakcji transferu siarki’⁴¹ prowadzące do pochodnych imidazolo-2-tionów **50**. Ponownie, w reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji z ditionem **49** uwypuklił się odmienny charakter 3-tlenków sfunkcjonalizowanych grupą EWG, które w konkurencyjnym procesie ulegały odtlenieniu do macierzystego heterocyklu **51**. To zagadnienie szczegółowo przedyskutowano w kolejnej pracy potwierdzając nieuzgodniony charakter badanej reakcji cykloaddycji-[3+2].⁴²

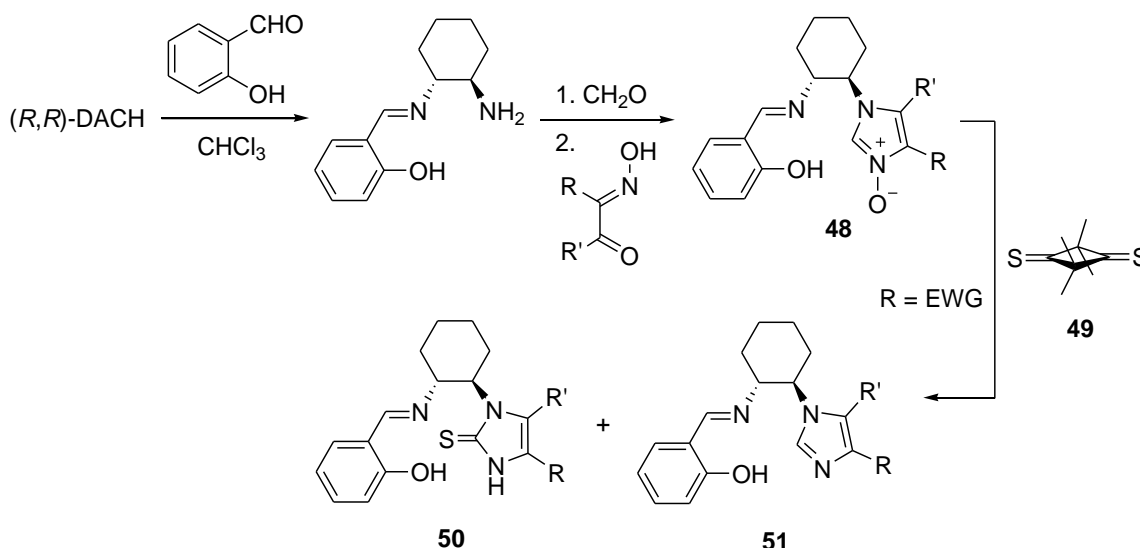
³⁸ a) *Some benzyl-substituted imidazoles, triazoles, tetrazoles, pyridinethiones, and structural relatives as multisubstrate inhibitors of dopamine β-hydroxylase. 4. Structure-activity relationships at the copper binding site*, L. I. Kruse, C. Kaiser, W. E. DeWolf, J. A. Finkelstein, J. S. Frazee, E. L. Hilbert, S. T. Ross, K. E. Flaim, J. L. Sawyer, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 781; b) *Tricyclic pyridones as functionally selective human GABA_Aα_{2/3} receptor-ion channel ligands*, J. Crawforth, J. R. Attack, S. M. Cook, K. R. Gibson, A. Nadin, A. P. Owens, A. Pike, M. Rowley, A. J. Smith, B. Sohal, F. Sternfeld, K. Wafford, L. J. Street, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1679; c) *A one-pot synthesis of polysubstituted imidazo[1,2-a]pyridines*, A. S. Kiselyov, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2941.

³⁹ *Optically active imidazoles derived from enantiomerically pure trans-1,2-diaminocyclohexane*, G. Mlostoń, D. Rygielska, M. Jasiński, H. Heimgartner, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 669 [H10].

⁴⁰ *Novel chiral C₂-symmetric bisimidazole-N-oxides as promising organocatalysts for enantioselective allylation of aromatic aldehydes*, P. Kwiatkowski, P. Mucha, G. Mlostoń, J. Jurczak, *Synlett* **2009**, *11*, 1757; b) *Chiral imidazoles and imidazole N-oxides as ligands for stereoselective cyclopropanation reactions*, G. Mlostoń, P. Mucha, H. Heimgartner, *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 89.

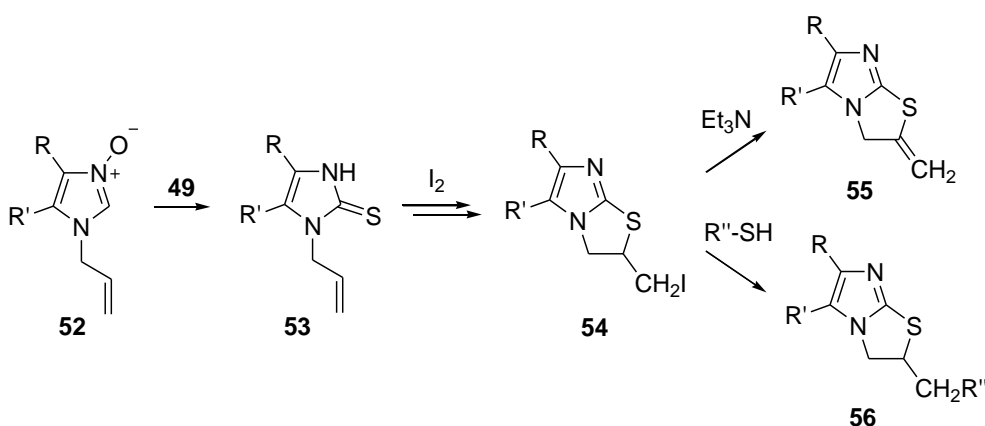
⁴¹ *First examples of reactions of azole N-oxides with thioketones: A novel type of sulfur-transfer reaction*, G. Mlostoń, T. Gendek, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta.* **1998**, *81*, 1585.

⁴² *Synthesis of new imidazole 3-oxides: Unexpected deoxygenation of some derivatives in the reaction with 2,2,4,4-tetramethylcyclobutane-1,3-dithione*, G. Mlostoń, M.; Jasiński, D. Rygielska, H. Heimgartner, *Heterocycles* **2011**, *83*, 765 [H11].



Schemat 16

Inne możliwości wykorzystania 2-niepodstawionych 3-tlenków imidazolu, tym razem w syntezie układów bicyklicznych, zaprezentowano z użyciem łatwo dostępnych pochodnych N-allilowych. Wyściowe nitrony typu **52**, w wyniku konwersji do odpowiednich imidazolo-2-tionów **53** (52-89%) oraz następczej rodnikowej 5-egzo-trig-cyklizacji w reakcji z jodem cząsteczkowym prowadziły do pochodnych 2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]tiazolu **54** (Schemat 17).⁴³ Obecność dodatkowego centrum reakcyjnego (grupa jodometylowa) w związkach **54** wykorzystano w dalszych transformacjach wobec słabej zasady (Et_3N) lub miękkich nukleofilów siarkowych otrzymując w pierwszym przypadku odpowiednie pochodne egzometylenowe oraz w drugim postępowaniu, produkty podstawienia halogenu. W przypadku innych, mniej nukleofilowych reagentów takich jak anion cyjankowy, obserwowano wyraźną skłonność pochodnych **54** do tworzenia produktów eliminacji.



Schemat 17

⁴³ Synthesis of 2,3-dihydro-imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives via cyclization of N-allylimidazoline-2-thiones, M. Jasiński, G. Mlostoń, H. Heimgartner, *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1287 [H13]

Podobnie jak w reakcjach 3-tlenków typu **45** i **48**, w przypadku imidazolo-2-tionów **53** stwierdzono korzystny wpływ grupy EWG ($R = \text{MeCO}$, EtO_2C , PhNHCO) przy C(4) pierścienia na wydajność reakcji (61-74%) w porównaniu z klasycznymi pochodnymi ($R = \text{alkil}$, aryl), które prowadziły do analogicznych produktów bicyklicznych z umiarkowaną wydajnością (36-52%).

Podsumowując oba wątki związane z chemią anionów alkoksyalenowych oraz 3-tlenków imidazolu należy podkreślić, że głównym celem prac były badania o charakterze podstawowym skierowane zarówno na opracowanie nowych metod syntezy wybranych polifunkcjonalizowanych połączeń heterocyklicznych, jak i analizę mechanizmów tych reakcji (a w przypadku pochodnych 1,2-oksazyny także szczegółową analizę problemów stereochemicznych) oraz właściwości fizykochemicznych związków docelowych. Jako wymierny efekt dotychczas uzyskanych wyników należy wskazać przygotowanie oraz pełną charakterystykę ponad 200 nowych związków pochodnych takich hetero- i karbacykli jak furan, piran, oksepan, 1,2-oksazyna, pirolidyna, azetydyna, oksiran, tiiran, tiofen, pirol, cyklobutan, imidazol oraz układów bi- i acyklicznych. Zebrane wyniki opisano w postaci jedenastu publikacji oryginalnych o zasięgu międzynarodowym oraz podsumowano w dwóch pracach przeglądowych. Wybrane pochodne polihydroksylowanych heterocykli azotowych i tlenowych przetestowano pod kątem ich właściwości inhibicyjnych wobec komercyjnie dostępnych enzymów hydrolitycznych (glikozydaz), z których jedynie nieliczne wykazywały obiecującą aktywność biologiczną. Jako kolejne, atrakcyjne kierunki wykorzystania anionów **1** w syntezie organicznej można wskazać badania zorientowane na syntezę innych, potencjalnie bioaktywnych połączeń, w szczególności polihydroksylowanych karbacykli 6-cio i 7-członowych oraz ich analogów fluorowanych, a także badań podstawowych z użyciem litowanych alkoksyalenów jako ekwiwalentów takich ważnych syntonów organicznych jak np. anion acylowy oraz grupa metoksykarbonylowa. Z drugiej strony, 2-niepodstawione 3-tlenki imidazolu **3** stanowią wciąż nie w pełni przebadaną klasę nitronów w takich obszarach jak reakcje addycji nukleofilowej oraz reakcje sprzęgania (*cross-coupling*).

6. Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze

6.1. Pozostałe publikacje

Prace opublikowane w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR)

Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora:

- P1 Reactions of 2-unsubstituted 1*H*-imidazole 3-oxides with 2,2-bis(trifluoromethyl)-ethane-1,1-dicarbonitrile: A stepwise 1,3-dipolar cycloaddition
G. Mlostoń*, M. Jasiński, A. Linden, H. Heimgartner*, *Helv. Chim. Acta*, **2006**, 89, 1304–1316 (IF₂₀₀₆ = 1.550)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na zrealizowaniu zaplanowanej syntezy, optymalizacji warunków reakcji i syntezie wszystkich związków opisanych w pracy; brałem udział w analizie

uzyskanych wyników i przygotowaniu części eksperymentalnej manuskryptu; uczestniczyłem w przygotowaniu końcowej wersji publikacji na etapie redakcyjnym. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

P2 Synthesis of new bis-imidazole derivatives

M. Jasiński, G. Mlostoń*, P. Mucha, A. Linden, H. Heimgartner*, *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 1765–1780 (IF₂₀₀₇ = 1.515)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na częściowym zaprojektowaniu docelowych związków i zaplanowaniu strategii ich syntezy, optymalizacji warunków reakcji, syntezie wszystkich związków opisanych w pracy, analizie uzyskanych wyników i przygotowaniu części eksperymentalnej manuskryptu; uczestniczyłem w przygotowaniu końcowej wersji publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

P3 1,1'-Bis(3-hydroxypropyl)ferrocene: Preparation and substitution with polyfluoroalkyl groups
A. Jankowiak, M. Jasiński, P. Kaszyński*, *Inorg. Chim. Acta* **2007**, 360, 3637–3641 (IF₂₀₀₇ = 1.713)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na optymalizacji reakcji prowadzących do tytułowego związku, syntezie pochodnych polifluorowanych, analizie danych eksperymentalnych oraz przygotowaniu części eksperymentalnej publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 25%.

P4 A new approach to enantiomerically pure bis-imidazoles derived from
trans-1,2-diaminocyclohexane

P. Mucha, G. Mlostoń*, M. Jasiński, A. Linden, H. Heimgartner*, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 1600–1607 (IF₂₀₀₈ = 2.796)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na przeprowadzeniu wstępnych eksperymentów mających na celu potwierdzenie zaplanowanej strategii syntezy tytułowych związków, syntezie wszystkich pochodnych w formie racemicznej; brałem aktywny udział w przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu (część eksperymentalna i dyskusja wyników) oraz końcowej wersji publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

P5 Evaluation of carborane-containing nematic liquid crystals for electro-optical applications

M. Jasiński, A. Jankowiak, A. Januszko, M. Bremer, D. Pauluth, P. Kaszyński*, *Liq. Cryst.* **2008**, 35, 343–350 (IF₂₀₀₈ = 1.132)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na syntezie prekursorów oraz wybranych związków tytułowych, analizie wyników oraz częściowo na przygotowaniu części eksperymentalnej pierwszej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

P6 Reactivity of 13,13-dibromo-2,4,9,11-tetraoxadispiro[5.0.5.1]tridecane towards organolithiums: Remarkable resistance to the DMS rearrangement

W. Eccles, M. Jasiński, P. Kaszyński*, K. Zienkiewicz, B. Stulgies, A. Jankowiak, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5732–5744 (IF₂₀₀₈ = 3.952)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na przeprowadzeniu i optymalizacji reakcji tytułowego związku z odczynnikami litoorganicznymi, częściowej analizie wyników eksperymentalnych oraz przygotowaniu fragmentu części eksperymentalnej dotyczącej w/w transformacji. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

P7 Synthesis and selected transformations of imidazole 3-oxides derived from amino acid esters

M. Jasiński*, G. Mlostoń, A. Linden, H. Heimgartner*, *Helv. Chim. Acta* **2008**, 91, 1916–1933 (IF₂₀₀₈ = 1.396)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na częściowym udziale w pracach koncepcyjnych (plan badań), przeprowadzeniu wstępnych eksperymentów potwierdzających możliwość realizacji syntezy,

przygotowaniu wszystkich związków opisanych w pracy oraz analizie wyników; brałem udział w przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu; byłem zaangażowany w korespondencję z edytorem, korektę oraz przygotowanie końcowej wersji publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, nie będące częścią dorobku zawartego w pkt. 5.2.:

- P8 Exploration of 4,5-dimethyl-1*H*-imidazole *N*-oxide derivatives in the synthesis of new achiral and chiral ionic liquids
G. Mlostoń, J. Romański, M. Jasiński*, H. Heimgartner*, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 1073–1080 (IF₂₀₀₉ = 2.625)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na zaprojektowaniu syntezy związków docelowych, syntezie części związków opisanych w pracy, analizie wyników, przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu; byłem zaangażowany w korespondencję z edytorem, korektę oraz przygotowanie końcowej wersji publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

- P9 Synthesis and selected transformations of 3-oxido-1*H*-imidazole-4-carboxamides
G. Mlostoń, M. Jasiński*, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2010**, 75, 871–885 (IF₂₀₁₀ = 0.853)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na aktywnym udziale w zaprojektowaniu związków docelowych, syntezie wszystkich związków opisanych w pracy, analizie wyników, udziale w przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu, korespondencji z edytorem oraz przygotowaniu końcowej wersji publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

- P10 First synthesis of the *N*(1)-bulky substituted imidazole 3-oxides and their complexation with hexafluoroacetone hydrate
G. Mlostoń*, M. Jasiński, *ARKIVOC* **2011**, (vi), 162–175 (IF₂₀₁₁ = 1.252)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na syntezie wszystkich związków opisanych w pracy, analizie wyników i udziale w przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

- P11 Towards new imidazole-2-thione-based organocatalysts; Sulfur transfer vs. deoxygenation in the reaction of imidazole *N*-oxides and cycloaliphatic thioketones
D. Rygielska-Tokarska, M. Jasiński*, G. Mlostoń, H. Heimgartner, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2013**, 188, 469–472 (komunikat pokonferencyjny 25th ISOCS, 24-29.06.2012, Częstochowa) (IF₂₀₁₃ = 0.827)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na częściowym udziale w eksperymentach uzupełniających dotyczących postulowanego mechanizmu reakcji, analizie wyników, przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu i korespondencji z edytorem czasopisma. Mój udział procentowy szacuję na 25%.

- P12 Mandelic acid derived α -aziridinyl alcohols as highly efficient ligands for asymmetric additions of zinc organyls to aldehydes
M. Rachwalski*, S. Jarzyński, M. Jasiński, S. Leśniak, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 689–693 (IF₂₀₁₃ = 2.165)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na częściowym udziale w pracach koncepcyjnych, udziale w przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu oraz korekcie na etapie redakcyjnym. Mój udział procentowy szacuję na 10%.

- P13 A 'click' [3+2]-cycloaddition approach to novel Cookson's birdcage-derived thiacycrown ethers
M. Stefaniak, M. Jasiński, J. Romański*, *Synthesis* **2013**, 2245–2250 (IF₂₀₁₃ = 2.443)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na częściowym udziale w pracach koncepcyjnych, udziale w przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu i korekcie na etapie redakcyjnym. Mój udział procentowy szacuję na 20%.

- P14 Functional group transformations in derivatives of 6-oxoverdazyl

M. Jasiński, J. S. Gerding, A. Jankowiak, K. Gębicki, J. Romański, K. Jastrzębska, A. Sivaramamoorthy, K. Mason, D H. Evans, M. Celeda, P. Kaszyński*, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7445–7454 (IF₂₀₁₃ = 4.638)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na częściowym udziale w projektowaniu syntezy, syntezie części tytułowych związków, wybranych transformacji grup funkcyjnych, analizie wyników i przygotowaniu fragmentu części eksperymentalnej. Mój udział procentowy szacuję na 35%.

P15 Temperature-dependent polymorphism of *N*-(4-fluorophenyl)-1,5-dimethyl-1*H*-imidazole-4-carboxamide 3-oxide: experimental and theoretical studies on intermolecular interactions in the crystal state
A. J. Rybarczyk-Pirek*, M. Łukomska, K. Ejsmont, M. Jasiński, M. Palusiak, *Struct. Chem.* **2014**, 25, 979–989 (IF₂₀₁₄ = 1.837)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na syntezie tytułowego związku, przygotowaniu fragmentu pierwszej wersji manuskryptu i udziale w korekcie na etapie redakcyjnym. Mój udział procentowy szacuję na 5%.

P16 Reduction of thiocarbonyl compounds with lithium diisopropylamide
A. Gebert, M. Jasiński, G. Mlostoń, H. Heimgartner*, *Helv. Chim. Acta.* **2014**, 97, 931–938 (IF₂₀₁₄ = 1.138)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na przeprowadzeniu syntez z użyciem klasycznych tioketonów cykloalfatycznych, analizie wyników, udziale w przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu i korekcie na etapie redakcyjnym. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

P17 Tetragonal phase of 6-oxoverdazyl bent-core derivatives with photoinduced ambipolar charge transport and electrooptical effects
M. Jasiński, D. Pocięcha, H. Monobe, J. Szczytko, P. Kaszyński*, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 14658–14661 (IF₂₀₁₄ = 12.113)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na częściowym udziale w pracach koncepcyjnych, syntezie wszystkich związków, udziale w badaniach optycznych i termicznych, analizie wyników oraz przygotowaniu fragmentów części eksperymentalnej i dyskusji wyników obejmujących zagadnienia związane z syntezą tytułowych materiałów; uczestniczyłem w przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu oraz w korekcie na etapie redakcyjnym. Mój udział procentowy szacuję na 35%.

P18 Tautomeric equilibrium in trifluoroacetaldehyde arylhydrazones
A. Wojciechowska, M. Jasiński*, P. Kaszyński, *Tetrahedron* **2015**, 71, 2349–2356 (IF₂₀₁₅ = 2.641)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na zaplanowaniu badań, syntezie wybranych związków i badaniach kinetycznych; współuczestniczyłem w analizie wyników oraz przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu, korespondowałem z edytorem czasopisma oraz brałem udział w korekcie i przygotowaniu końcowej wersji publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

P19 3-Substituted 6-oxoverdazyl bent-core nematic radicals: synthesis and characterisation
S. Ciastek, M. Jasiński, P. Kaszyński*, *RSC Adv.* **2015**, 5, 33328–33333 (IF₂₀₁₅ = 3.840)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na częściowym udziale w pracach koncepcyjnych, udziale w syntezie wybranych związków docelowych, pomiarach optycznych i termicznych, analizie wyników obejmujących część syntetyczną; uczestniczyłem w przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu i jego korekcie na etapie redakcyjnym. Mój udział procentowy szacuję na 20%.

P20 Synthesis of sulfur-rich crown ethers via azide-alkyne macrocyclisation of α,ω -diazido- and α,ω -dipropargyl sulfide derivatives
M. Stefaniak, M. Jasiński, J. Romański*, *Synlett* **2015**, 26, 1045–1048 (IF₂₀₁₅ = 2.419)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na częściowym udziale w pracach koncepcyjnych oraz udziale w przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu i korekcie na etapie redakcyjnym. Mój udział procentowy szacuję na 20%.

- P21 Lithium diisopropylamide (LDA) as an efficient reducing agent for thioketones – mechanistic consideration
M. Jasiński, G. Mlostoń*, A. Gebert, H. Heimgartner, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2015**, *190*, 1281–1284 (komunikat pokonferencyjny 26th ISOCS, 24-29.08.2014, Istanbul, Turkey) (IF₂₀₁₅ = 0.561)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na częściowym udziale w pracach eksperymentalnych oraz analizie i dyskusji wyników. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

- P22 Bent-core 6-thioxoverdazyl: a comparison of mesogenic properties with the 6-oxo analogue
M. Jasiński, K. Gębicki, P. Kaszyński*, *Liq. Cryst.* **2015**, *42*, 982–988 (IF₂₀₁₅ = 2.486)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na syntezie wszystkich pochodnych serii 6-oksowerdazylu, współpracy w syntezie docelowego analogu siarkowego oraz pomiarów fizyko-chemicznych tytułowych związków; uczestniczyłem w przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu (część eksperymentalna i dyskusja wyników obejmujących syntezę) i korekcie na etapie redakcyjnym. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

Prace opublikowane w czasopismach innych niż znajdujące się w bazie JCR, nie będące częścią dorobku zawartego w pkt. 5.2.

- P23 Direct synthesis of organic azides and thiols derived from ethylene glycol via modified Appel reaction
M. Stefaniak*, M. Jasiński, K. Urbaniak, P. Seliger, N. Gutowska, J. Romański, *CHEMIK* **2014**, *68*, 592–599 (MNiSW = 8 pkt)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na częściowym udziale w pracach koncepcyjnych oraz udziale w przygotowaniu pierwszej wersji manuskryptu i korekcie na etapie redakcyjnym. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

6.2. Doniesienia konferencyjne

Wyniki badań prezentowano na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych (73 doniesienia konferencyjne: 41 krajowych; 32 zagraniczne) w postaci posterów i komunikatów (kilkanaście prezentacji ustnych habilitanta, w tym 4 wykłady na zaproszenie).

Wybrane komunikaty i postery prezentowane na konferencjach międzynarodowych

- K1 A. Wróblewska, M. Jasiński, Four decades of imidazole *N*-oxide chemistry at the University of Łódź. 18th International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, 20.11.2015, Łódź, P-001 (poster)
- K2 M. Jasiński, S. Ciastek, S. Kapuściński, D. Pocięcha, H. Monobe, P. Kaszyński, Induction of liquid crystalline phases by the CF₃ group in 6-oxoverdazyl derivatives. 7th International Meeting on Halogen Chemistry, 3-6.09.2015, Częstochowa, L-07 (komunikat)
- K3 G. Utecht, M. Jasiński, Synthesis of highly functionalized oxepanes by Brønsted acid-mediated cyclisation of 1,2-oxazine derivatives. 19th European Symposium on Organic Chemistry, 12-16.07.2015, Lizbona (Portugalia), P-25 (poster)
- K4 M. Stefaniak, M. Jasiński, P. Seliger, N. Gutowska, J. Romański, Huisgen-Sharpless-Meldal approach to sulfur-rich crown ethers. VIIIth International Mini-Symposium ‘The Huisgen Cycloaddition Reaction as a Universal Tool for Exploration in Chemistry; Biology, and Medicine’, 25.05.2015, Łódź, SL-1 (wykład na zaproszenie)

- K5 M. Jasiński, Liquid crystalline verdazyls. (*Old and) New Aspects of Organic Chemistry*, 09-10.05.2015, Berlin (Niemcy), L-6 (wykład na zaproszenie)
- K6 M. Jasiński, G. Mlostoń, Reactions of thioketones with lithiated agents – A new routes to vinylthiiranes and sulfides. *5th International Conference on Advances in Chemistry and Applied Chemistry*, 21-23.10.2014, Kair (Egipt), PL-7 (wykład na zaproszenie)
- K7 M. Jasiński, G. Mlostoń, Three carbons in a row – lithiated alkoxyallenes as versatile building blocks for the synthesis of *N*-, *O*-, and *S*-heterocycles. *XVIIth International Symposium 'Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds'*, 21.11.2014, Łódź, P-074 (poster)
- K8 M. Jasiński, G. Mlostoń, A. Gebert, H. Heimgartner, Lithium diisopropylamide (LDA) as an efficient reducing agent for thioketones. *26th International Symposium on Organic Chemistry of Sulfur*, 24-29.08.2014, Istanbul, Turkey, PP-A27 (poster)
- K9 M. Jasiński, A. Bodzioch, J. S. Gerding, D. Pocięcha, H. Monobe, J. Szczytko, P. Kaszyński, Bent-core mesogenic derivatives of π -delocalized radicals. *25th International Liquid Crystal Conference*, 29.06-04.07.2014, Dublin (Irlandia), BC-O2.001 (komunikat)
- K10 A. Jankowiak, D. Pocięcha, J. Szczytko, H. Monobe, J. S. Gerding, K. Gębicki, M. Jasiński, P. Kaszyński, Synthesis of functionalisable 6-oxoverdazyls. *VIth International Mini-Symposium 'Current Problems in Materials Chemistry'*, 23.05.2013, Łódź, L-9 (wykład na zaproszenie)
- K11 M. Jasiński, H.-U. Reissig, Application of L-erythrose derived nitrones in the synthesis of polyhydroxylated compounds. *Łódź-Giessen Chemistry Workshop*, 10-14.10.2012, Łódź, L-14 (komunikat)
- K12 M. Jasiński, H.-U. Reissig, Exploration of new 1,2-oxazines in the synthesis of polyhydroxylated compounds. *14th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*, 26-29.06.2011, Podbanske (Słowacja), PO-35 (poster)
- K13 M. Jasiński, G. Mlostoń, W. Strzelczyk, P. Sobieszczyk, M. Palusiak, A. Palusiak, Remarkable stability of *N*-oxides derived from imidazole-4-carboxamides; Synthesis, structural analysis and microbiological studies. *16th European Symposium on Organic Chemistry*, 12-16.07.2009, Praga (Czechy), P1.228 (poster)

Wybrane komunikaty i postery prezentowane na konferencjach krajowych

- K14 G. Utecht, M. Jasiński, Synteza enancjomerycznie czystych piroolidynoseptanozydów *58 Zjazd Naukowy PTChem*, 21-25.09.2015, Gdańsk, S03P180 (poster)
- K15 S. Kapuściński, P. Kaszyński, M. Jasiński, Nowe mezogeny 6-oksowerdazyłowe o architekturze kija hokejowego. *58 Zjazd Naukowy PTChem*, 21-25.09.2015, Gdańsk, S03P107 (poster)
- K16 M. Jasiński, P. Grzelak, G. Mlostoń, Metoksyallen w syntezie heterocykli siarkowych. *X Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej*, 16-18.04.2015, Łódź, K-05 (komunikat)
- K17 G. Utecht, M. Jasiński, Próby wykorzystania litowanych alkoxyallenów oraz δ -sililoksynitronów w syntezie pochodnych oksepanu. *X Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej*, 16-18.04.2015, Łódź, P-117 (poster)
- K18 G. Utecht, B. Busiak, M. Jasiński, Anion alkoxyallenowy w syntezie pochodnych pirolizydyny i indolizydyny. *III Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii*, 27-28.04.2015, Łódź, P-72 (poster)
- K19 M. Jasiński, A. Jankowiak, D. Pocięcha, J. S. Gerding, K. Gębicki, P. Kaszyński, J. Romański, Synteza pochodnych 6-oksowerdazyłu jako nowych materiałów ciekłokrystalicznych. *56 Zjazd PTChem i SITPChem*, 16-20.09.2013, Siedlce, S01-K08
- K20 M. Jasiński, T. Watanabe, H.-U. Reissig, Redukcje pochodnych 3,6-dihydro-2*H*-1,2-oksazyny indukowane jodkiem samaru (SmI₂). "Postępy w syntezie związków nieracemicznych" – VI

Seminarium Sekcji Chemii Organicznej PTChem, 16-19.10.2012, Polanica Zdrój, K-35 (komunikat)

- K21 G. Mlostoń, M. Jasiński, Nieoczekiwany przebieg 'reakcji przeniesienia siarki' z użyciem sterycznie zatłoczonych *N*-tlenków imidazolu oraz 2,2,4,4-tetrametylocyklobutan-1,3-ditionu. *XIII Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem*, 19.11.2010, Łódź, P-3 (poster)
- K22 M. Jasiński, G. Mlostoń, Synteza i wybrane transformacje optycznie czynnych *N*-tlenków imidazolu pochodnych estrów aminokwasów. "Postępy w syntezie związków nieracemicznych" – *IV Seminarium Sekcji Chemii Organicznej PTChem*, 16-18.10.2008, Szklarska Poręba, K-15 (komunikat)
- K23 M. Jasiński, G. Mlostoń, H. Heimgartner. Syntezy i wybrane transformacje *N*-tlenków imidazolu funkcjonalizowanych grupą estrową lub alkiloestrową. *VIII Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej*, 10-12.04.2008, Łódź, K-38 (komunikat)

6.3. Nagrody, wyróżnienia, stypendia

- N1 Medal za Chlubne Studia przyznany decyzją Senatu Uniwersytetu Łódzkiego (2004)
- N2 Wyróżnienie rozprawy doktorskiej przez Radę Wydziału Chemii UŁ (2009)
- N3 Wyróżnienie rozprawy doktorskiej na ogólnopolskim konkursie firmy Sigma-Aldrich i PTChem na najlepszą pracę doktorską w zakresie chemii organicznej obronioną w 2008 roku (2009)
- N3 Zespołowa Nagroda I stopnia Rektora Uniwersytetu Łódzkiego za cykl publikacji *Związki heteroatomowe i heterocykliczne – rozwój metod syntezy i badania strukturalne* (2009)
- N4 Stypendium podoktorskie Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, program Kolumb (2010)
- N5 Zespołowa Nagroda Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za cykl publikacji *Badania strukturalne i rozwój metod syntezy związków heteroatomowych oraz heterocyklicznych o potencjalnym znaczeniu w biologii i medycynie* (2011)
- N6 Zespołowa Nagroda Łódzkie Eureka (2011)
- N7 Zespołowa Nagroda I stopnia Rektora Uniwersytetu Łódzkiego za cykl publikacji *Struktury i reaktywność heterocykli azotowych oraz siarkowych* (2012)
- N8 Nagroda Naukowa Fundacji Uniwersytetu Łódzkiego (2014)
- N9 Nagroda Naukowa Dziekana za najlepszą publikację naukową Wydziału Chemii UŁ opublikowaną w 2014 roku (2015)
- N10 Stypendium naukowe Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców (2015)
- N11 Zespołowa Nagroda Rektora z Funduszu Spójności za osiągnięcia naukowe opublikowane w 2015 roku (2016)

6.4. Staże naukowe

- S1 trzy staże naukowe (1-2 tyg), Uniwersytet Justusa-Liebiga (Inst. of Org. Chem., grupa prof. P. R. Schreiner), Giessen, Niemcy (marzec 2005, czerwiec 2006, wrzesień 2009)
- S2 dwa staże naukowe, Uniwersytet Vanderbilta, Wydział Chemii (Organic Materials Research Group, grupa Prof. P. Kaszynskiego), Nashville, USA (luty-wrzesień 2007, luty-marzec 2013)

- S3 staż podoktorski, Freie Universität Berlin (Institute of Chemistry and Biochemistry – Organic Chemistry, grupa prof. H.-U. Reissiga), Berlin, Niemcy (grudzień 2010-luty 2012)

6.5. Udział w projektach naukowych

- G1 grant KBN, No. PBZ-KBN-126/T09/2004; *Nowe chiralne ligandy imidazolowe do enancjo- oraz diastereoselektywnych reakcji cyklopropanowania oraz azirydynowania, Próby otrzymania nowych, chiralnych cieczy jonowych* (2006-2009), Uniwersytet Łódzki; wykonawca.
- G2 grant UŁ, No. 505/712; *Nowe metody syntezy oraz nowe transformacje związków heteroatomowych i heterocyklicznych* (2007), *Badania w dziedzinie reaktywnych związków zawierających heteroatomy* (2008/09), *Badania w dziedzinie chemii związków heterocyklicznych i heteroatomowych* (2009/10). Uniwersytet Łódzki; wykonawca.
- G3 grant KBN, No. PBZ-KBN NN/204/130335; *Nowe reakcje nukleofilowego trifluorometylowania z wykorzystaniem (trifluorometylo)trimetylosilanu CF_3SiMe_3* (2008-2011). Uniwersytet Łódzki; wykonawca.
- G4 grant UŁ, No. 545/089 (2011); *Chiralne związki fluoroorganiczne i heterocykle azotowe jako nowe ligandy do syntezy stereokontrolowanej*. Uniwersytet Łódzki; kierownik.
- G5 grant NCN „Opus”, No. 2011/01/B/ST5/06582; *Synteza i badanie funkcjonalizowanych rodników wędzylowych jako materiałów o nowych właściwościach* (2011-2014). Uniwersytet Łódzki; główny wykonawca
- G6 grant NCN „Opus”, No. 2011/01/B/ST5/06613; *Synteza i badania właściwości kompleksotwórczych nowych związków makrocyclicznych z wbudowanym układem lipofilowym* (2011-2014). Uniwersytet Łódzki; główny wykonawca.
- G7 grant UŁ, No. 545/335 (2012); *Synteza i wykorzystanie nieracemicznych nitronów w asymetrycznej reakcji Kinugasa*. Uniwersytet Łódzki; kierownik.
- G8 grant NCN „Maestro”, No. 2012/06/A/ST5/00219; *Heteroaromatyczne tioketony jako unikalne substraty oraz bloki budulcowe do wykorzystania w chemii organicznej, materiałowej, koordynacyjnej i biometaloorganicznej* (2013-2018). Uniwersytet Łódzki; wykonawca.
- G9 grant NCN „Opus”, No. 2013/09/B/ST5/01230; *Synteza i badania zgięto-rdzeniowych materiałów ciekłokrystalicznych pochodnych 6-oksowędzylu* (2014-2017); Uniwersytet Łódzki; kierownik.
- G10 grant MNiSW „Juventus Plus”, No. IP2014 017173; *Dobrana para: alkoksyaleny i nitrony w syntezie związków naturalnych i ich analogów* (2015-2017). Uniwersytet Łódzki; kierownik.

6.6. Inna działalność związana z pracą naukowo-dydaktyczną i organizacyjną

Recenzje prac

- recenzje prac licencjackich oraz magisterskich na Wydziale Chemii UŁ
- recenzje publikacji oryginalnych i przeglądowych czasopism naukowych o zasięgu międzynarodowym:

Central European Journal of Chemistry

Journal of Sulfur Chemistry

Arabian Journal of Chemistry

Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Molecules

Udział w organizacji konferencji naukowych

- VIII Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, 10-12.04.2008, Łódź
- 52 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego i SITPCChem, 12-16.09.2009, Łódź
- Łódź-Giessen Chemistry Workshop, 10-14.10.2012, Łódź
- VIth International Mini-Symposium *Current Problems in Materials Chemistry*, 23.05.2013, Łódź
- VIIth International Mini-Symposium *Heteroatom containing compounds on the borderline of chemistry, biology, and medicine*, 21-22.05.2014, Łódź
- 57 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego i SITPCChem, 14-18.09.2014, Częstochowa
- VIIIth International Mini-Symposium *The Huisgen cycloaddition reaction as a universal tool in chemistry, biology, and medicine*, 25.05.2015, Łódź

Działalność popularnonaukowa

- wykładowca Akademii Ciekawej Chemii przy Uniwersytecie Łódzkim dla uczniów szkół ponadgimnazjalnych województwa łódzkiego (od 2009)
- informacje o realizowanych projektach oraz wynikach badań, publikacjach itp. na stronie autora: <http://www.chemia.uni.lodz.pl/doctors/jasinski>

Działalność dydaktyczna

Prowadzone zajęcia

- od 2005 roku prowadzone zajęcia dydaktyczne (ćwiczenia oraz laboratoria) dla studentów Wydziału Chemii UŁ (wcześniej Wydziału Chemii i Fizyki) studiów I-go i II-go stopnia wszystkich lat oraz dla studentów Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska UŁ studiów I-go stopnia obejmowały zagadnienia chemii organicznej i bioorganicznej.
- aktualnie prowadzone zajęcia (od roku akademickiego 2013/2014):
 - chemia organiczna B1 (laboratorium), studia I-go stopnia, 20 godz.
 - biochemia (laboratorium), studia I-go stopnia, 20 godz.
 - chemia organiczna B2 (konwersatorium), studia I-go stopnia, 28 godz.
 - seminarium dyplomowe II, studia I-go stopnia, 28 godz.
 - chemia organiczna A3 (konwersatorium), studia II-go stopnia, 28 godz.
 - spektroskopia A (laboratorium), studia II-go stopnia, 9 godz.
 - modern methods of total synthesis (wykład), studia II-go stopnia, 28 godz.

Opieka naukowa prac dyplomowych

- prace licencjackie (8 prac) i magisterskie (6 prac, w tym 2 jako promotor) w latach 2010-2015
- praca doktorska (1 student, 2014-obecnie)
- opieka naukowa prac eksperymentalnych w ramach Indywidualnego Programu Studiów (5 studentów w latach 2012-2015)

Osiągnięcia i inicjatywy w zakresie udoskonalania procesu dydaktycznego

- wprowadzenie do programu studiów wykładu w języku angielskim *Modern methods of total synthesis* dla 2 roku studiów II-go stopnia, Uniwersytet Łódzki (2012-obecnie)

- konsultacja naukowa w przygotowaniu skryptu *Pracownia biochemii* dla 3 roku studiów I-go stopnia autorstwa dr. E. Obijalskiej, Uniwersytet Łódzki (2013)

Pozostałe informacje

- członek Polskiego Towarzystwa Chemicznego (od 2004)
- udział w Komisji Rekrutacyjnej UŁ (2009)
- udział w przygotowaniu porozumienia ramowego o współpracy (koordynator: prof. dr hab. Grzegorz Młostoń) oraz osoba kontaktowa ds. współpracy naukowej na Wydziale Chemii pomiędzy Uniwersytetem Friedricha Schillera w Jenie (Niemcy) i Uniwersytetem Łódzkim (2015)

Podsumowanie danych dotyczących dorobku naukowego

	Rok	Liczba publikacji	IF ^a	Liczba cytowań ^b
Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora	2006	1	1.550	0
	2007	2	3.228	2
	2008	4	9.276	10
Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora	2009	1	2.625	17
	2010	2	1.815	19
	2011	4	8.232	48
	2012	2	6.145	31
	2013	5	13.227	37
	2014	6	22.740	44
	2015	6	14.102	63
	2016 ^c	3 ^{c,d}	4.806	10 ^c
Σ	-	36	87.746	281

^a zgodnie z rokiem opublikowania; ^b wg bazy Scopus; ^c stan na dzień 22 marca 2016; ^d w tym jedna praca przyjęta do druku.