

Warszawa, 3 listopada 2014r.

Mgr Paulina Hamankiewicz  
Pracownia Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej  
Wydział Chemii  
Uniwersytet Warszawski

Autoreferat rozprawy doktorskiej pt.:

**„Efektywność receptorów cukrowych w rozpoznaniu chiralnych anionów –  
klucz do opracowania nowych organokatalizatorów dla  
enantjoselektywnych reakcji”**

Promotor: Prof. dr hab. Janusz Jurczak

Badania w obszarze chemii supramolekularnej anionów, podobnie jak badania nad organokatalizą, zaliczyć można do grupy ważnych i aktualnych problemów wpływających na rozwój chemii organicznej. Obie te tematyki ściśle się łączą i należą do najprężniej rozwijających się gałęzi współczesnej chemii organicznej.

Badania nad rozpoznaniem anionów przez długi czas pozostawały w tyle za analogicznymi badaniami kationów, co wiązało się z brakiem stosownych narzędzi do śledzenia bardziej, w przypadku anionów, złożonych właściwości ich kompleksów z receptorem. Trudności te wynikają przede wszystkim z dużej różnorodności strukturalnej anionów w porównaniu z kationami. Z drugiej strony, elektrycznie obojętne receptory na aniony oddziałują z nimi poprzez wiązania wodorowe, które odgrywają także kluczową rolę w syntezie organicznej, co pozwala traktować je jako swoisty „łącznik” pomiędzy supramolekularną chemią anionów a organokatalizą.

Oba zarysowane wyżej wątki są od kilkunastu lat z powodzeniem prowadzone w Pracowni Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego oraz w Zespole Chemii Supramolekularnej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk. W trakcie tych badań stwierdzono, że pewne elektrycznie obojętne receptory, zarówno makrocykliczne, jak i łańcuchowe, odpowiednio silnie wiążą różnorodne aniony. Wkrótce potem wykazano, że receptory te mogą, po modyfikacji polegającej na włączeniu do ich struktury chiralnych fragmentów (pochodnych  $\alpha$ -aminokwasów lub

cukrów), służyć do skutecznego rozpoznawania chiralnych anionów. Z drugiej strony, prowadzone w naszych laboratoriach studia nad procesami organokatalitycznymi skierowały moją uwagę na sprawdzenie możliwości użycia chiralnych receptorów, skutecznych w rozpoznawaniu chiralnych anionów, jako potencjalnych organokatalizatorów.

W celu realizacji tych zamierzeń postanowiłam użyć, jako aromatyczne „platformy”, do konstrukcji chiralnych analogów znanych achiralnych receptorów – 1,2-diaminobenzen, 1,8-diaminonaftalen i 1,8-diaminoantracen. Z kolei, w przypadku cukrów jako chiralnych modyfikatorów, mój wybór padł na dwie łatwo dostępne monoaminopochodne cukrowe – glukozaminę i 1-amino-D-glukozę; trzecim modelowym źródłem chiralności miała być, wymagająca wieloetapowej syntezy, 2,3-diamino-2,3-dideoksy-D-glukoza. W pierwszym etapie pracy, po otrzymaniu stosownych chiralnych receptorów i po potwierdzeniu ich struktury, postanowiłam sprawdzić skuteczność tych receptorów w procesach rozpoznawania typowych anionów, głównie wywodzących się z prostych, achiralnych i chiralnych, kwasów karboksylowych, w tym  $\alpha$ -hydroksy- i  $\alpha$ -aminokwasów. Oczekiwałam, że w kolejnej fazie realizacji moich celów, będę mogła rozszerzyć badania na równoległe zastosowanie otrzymanych receptorów, jako potencjalnych chiralnych organokatalizatorów.

Badania w zakresie chemii supramolekularnej anionów pozwoliły mi na wyciągnięcie pierwszych wniosków o reaktywności otrzymanych przez mnie receptorów: najlepszym dopasowaniem gość – gospodarz charakteryzowały się kompleksy receptorów opartych na antracenie, który zapewniał największą lukę molekularną odpowiedzialną za wiązanie anionów. Domeny cukrowe receptorów były z kolei odpowiedzialne za chiralne rozpoznanie anionów, poprzez dopasowanie odpowiednich ich enancjomerów. Badania właściwości tworzących się kompleksów prowadziłam z wykorzystaniem techniki miareczkowania pod kontrolą  $^1\text{H}$  NMR w mieszaninie  $\text{DSMO-d}_6 + 0,5\% \text{H}_2\text{O}$ , przy stałym stężeniu receptora ( $C \approx 10^{-2} \text{M}$ ). Powinowactwo mierzyłam pod względem kompleksowania anionu, co wiązało się ze zmianą przesunięcia chemicznego na widmie NMR protonów NH grupy mocznikowej. Stałą trwałości wyznaczyłam przy użyciu nieliniowej regresji danych doświadczalnych z użyciem programu HypNMR.

Próba wykorzystania otrzymanych receptorów jako organokatalizatorów niestety nie powiodła się. Związki te praktycznie nie wykazywały aktywności katalitycznej. Jednak modyfikacja receptorów polegająca na usunięciu platform: benzenowej, naftalenowej i antracenowej oraz przeniesienie grupy (tio)mocznikowej bezpośrednio na szkielet cukrowy pozwoliło mi na otrzymanie wydajnych organokatalizatorów.

Po opracowaniu i optymalizacji wieloetapowej syntezy odpowiedniego 2,3-diaminocukru przystąpiłam do badań nad procesami organokatalitycznymi. Otrzymane związki, ze względu na charakterystyczną budowę, obejmującą sąsiedztwo dwóch grup aminowych w relacji *trans* względem siebie oraz z powodu podstawienia jednej z nich grupą tiomocznikową, wykorzystałam w enancjoselektywnej reakcji Michaela. Na reakcję modelową wybrałam addycję malonianu dimetylu do cykloheksenonu oraz benzylidenoacetonu.

Otrzymane cukrowe organokatalizatory pozwoliły mi na przeprowadzenie enancjoselektywnej reakcji Michaela z nadmiarem enancjomerycznym do 95% ee oraz 98% ee przy podwyższonym ciśnieniu. Doskonałe wyniki uzyskane dla prostych reakcji Michaela skłoniły mnie do dalszych eksperymentów prowadzących do otrzymania czwartorzędowego centrum stereogenicznego. Dzięki zastosowaniu techniki wysokich ciśnień udało mi się uzyskać bardzo dobre wyniki (do 98% ee).

Podsumowując, prezentowane przez mnie badania wpisują się w nurt aktualnych zagadnień chemii organicznej, ponadto opisane w rozprawie doktorskiej wyniki dotyczące badań rozpoznania chiralnego anionów zostały wyróżnione podczas międzynarodowej konferencji ESOC we Francji.