

Załącznik nr 2

Autoreferat w wersji polskiej

**Politechnika Warszawska
Wydział Chemiczny
Zakład Chemii Organicznej**

Tomasz Rowicki

**Badanie 1,3-dipolarnej cykloaddycji
N-(γ -alkenylo)nitronów oraz jej zastosowanie
w syntezie glikomimetyków**

AUTOREFERAT
do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

Warszawa 2018

*Praca współfinansowana przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu
Rozwoju Regionalnego: projekt nr POIG.01.01.02-14-102/09.*



**INNOWACYJNA
GOSPODARKA**
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ
ROZWOJU REGIONALNEGO



Spis treści

1. Imię i nazwisko.....	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.....	3
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.....	3
4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)	3
4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego:	3
4.2 Wykaz opublikowanych prac naukowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego	3
4.3 Wprowadzenie	6
4.4 Cel naukowy badań.....	6
4.5 Wyniki badań.....	9
4.5.1 Synteza iminocukrów z zabezpieczonych pochodnych monosacharydów.	9
4.5.2 Synteza glikomimetyków z niezabezpieczonych pentoz.	15
4.5.3 Badanie aktywności enzymatycznej otrzymanych glikomimetyków.....	21
4.5.4 Podsumowanie	23
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych	24
5.1 Wykaz opublikowanych prac naukowych niewchodzących w skład osiągnięcia naukowego	24
5.2 Działalność dydaktyczna	26
6. Bibliografia.....	27

1. Imię i nazwisko

Tomasz Rowicki

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

Magister inżynier – Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej, 1997.

Doktor nauk chemicznych – Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej, 2005.

Tytuł rozprawy doktorskiej: *Technologia pantolaktonu*.

Promotor: prof. dr inż. Edward Grzywa.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

01.12.2005 – obecnie: adiunkt w Zakładzie Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej

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

4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego:

Badanie 1,3-dipolarnej cykloaddycji *N*-(γ -alkenylo)nitronów oraz jej zastosowanie w syntezie glikomimetyków

4.2 Wykaz opublikowanych prac naukowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Cykl jednotematycznych publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe zawiera 5 artykułów, 1 patent i 1 rozdział w monografii wybrane spośród dorobku habilitanta.

Wybrane pozycje zostały opublikowane w latach 2015–2017. Ich łączny współczynnik oddziaływania (Impact Factor) wynosi 15,575, a sumaryczna liczba punktów wg wykazu MNiSzW z 2017 roku jest równa 205.

Oświadczenia współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie poszczególnych prac, przedstawiono w **załączniku 5**, natomiast oświadczenia habilitanta, określające jego indywidualny wkład, przedstawiono w **załączniku 4** do tego wniosku. Wyniki badań, dotyczące przedmiotu rozprawy habilitacyjnej, przedstawiono ponadto w postaci 10 prezentacji podczas międzynarodowych oraz krajowych konferencji

naukowych. Zarówno przedmiot badań jak i ich wyniki, przedstawione w jednotematycznym cyklu publikacji, nie były przedmiotem rozprawy doktorskiej habilitanta.

Osiągnięcie naukowe stanowią nowe, oryginalne wyniki eksperymentalne w zakresie badania przebiegu reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji *N*-(γ -alkenylo)nitronów oraz zastosowania jej produktów, chiralnych pochodnych 1-oksa-7-azabicyklo[2.2.1]heptanu, w syntezie glikomimetyków, jak też ocena właściwości biologicznych otrzymanych glikomimetyków z grupy iminocukrów i C-glikozydów.

Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe uszeregowano tematycznie i przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Wykaz opublikowanych prac naukowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego.

Symbol	Dane bibliometryczne publikacji	IF*	IF pięcioletni (2017 rok)	Punktacja MNiSzW (2017 rok)	Udział własny [%]
H1	Maciej Malinowski, Tomasz Rowicki, Patrycja Guzik, Maciej Gryszel, Sebastian Łapczyński, Monika Wielechowska, Karolina Czerwińska, Izabela Madura, Wojciech Sas, <i>[1,4]-sigmatropic rearrangement of chiral nitrones and their utilization in the synthesis of new iminosugars,</i> Organic & Biomolecular Chemistry 2016, 14 (2), 470-482.	3,564	3,235	35	50%
H2	Tomasz Rowicki, Maciej Malinowski, Sebastian Łapczyński, Maciej Gryszel, Karolina Czerwińska, Izabela Madura, Wojciech Sas, <i>Epimerization of the α Stereocenter in D-Ribose-Derived Nitrones: Direct Access to Variant Quinolizidines with D-Ribo and D-Arabino Configurations,</i> Asian Journal of Organic Chemistry 2015, 4 (8), 733-736.	3,275	2,807	35	60%

H3	<p>Tomasz Rowicki, Maciej Malinowski, Maciej Gryszel, Wojciech Sas, Patrycja Guzik,</p> <p><i>Sposób otrzymywania nowych bicyklicznych iminocukrów,</i></p> <p>Patent PL 225312</p>	-	-	30	40%
H4	<p>Tomasz Rowicki,</p> <p><i>Iminosugars and related heterocycles with quaternary carbon adjacent to nitrogen: synthesis and biological properties,</i></p> <p>Targets in Heterocyclic Systems, Volume 20 (2016), O.A. Attanasi, P. Merino, D. Spinelli, Eds.; Italian Society of Chemistry, 2017, pp. 409-447, ISBN 978-88-86208-90-1</p>	-	-	-	100%
H5	<p>Maciej Malinowski, Tomasz Rowicki, Patrycja Guzik, Monika Wielechowska, Anna Sobiepanek, Wojciech Sas,</p> <p><i>Diversity-Oriented Synthesis and Biological Evaluation of Iminosugars from Unprotected 2-Deoxy-D-ribose,</i></p> <p>European Journal of Organic Chemistry 2016 (21), 3642-3649.</p>	2,834	2,762	35	65%
H6	<p>Tomasz Rowicki, Maciej Malinowski, Maciej Gryszel, Karolina Czerwińska, Izabela Madura, Ewa Mironiuk-Puchalska, Mariola Koszytkowska-Stawińska, Wojciech Sas,</p> <p><i>Unprotected Xylose-Derived Nitrone in Stereodivergent Synthesis of 4-Hydroxypiperidine Enantiomers: Weak Lewis Acid Induced Alteration of Stereochemistry in 1,3-Dipolar Cycloaddition,</i></p> <p>European Journal of Organic Chemistry 2015 (7), 1533-1540</p>	3,068	2,762	35	60%

H7	Maciej Malinowski, Tomasz Rowicki, Patrycja Guzik, Monika Wielechowska, Wojciech Sas, <i>Synthesis of carbohydrate mimetics by intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition of N-(3-alkenyl)nitrones derived from unprotected D-aldopentoses,</i> European Journal of Organic Chemistry – DOI: 10.1002/ejoc.201701512.	2,834	2,762	35	70%
SUMA		15,575	14,238	205	

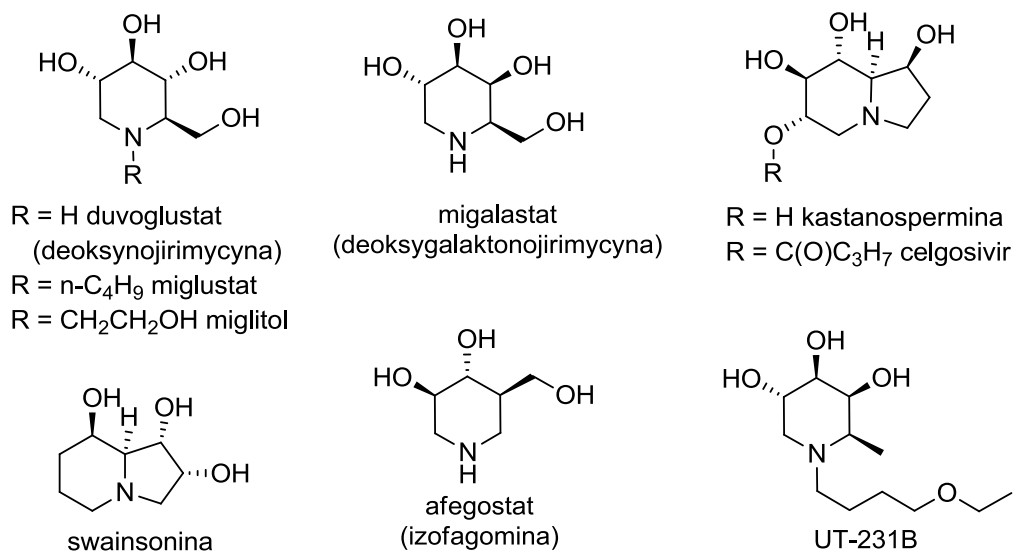
* - wartość IF z roku opublikowania

4.3 Wprowadzenie

Węglowodany są związkami wszechobecnymi w świecie ożywionym; stanowią materiał budulcowy komórek, element składowy kwasów nukleinowych, pełnią funkcję magazynu energii i biorą udział w jej transporcie. Wreszcie, co równie ważne dla procesów życiowych, uczestniczą w interakcjach komórek z czynnikami zewnętrznymi i oddziaływaniach międzykomórkowych, między innymi jako glikoproteiny, czy glikolipidy [1]. Nieprawidłowe funkcjonowanie enzymów odpowiedzialnych za przemiany glikokoniugatów, tj. glikozydaz (EC 3.2), glikotransferaz (EC 2.4) może skutkować poważnymi zaburzeniami w stanie zdrowia. Jednocześnie możliwość oddziaływania na ww. enzymy stwarza ogromne możliwości terapeutyczne. Takie podejście leży u podstaw stosowania jako substancji leczniczych glikomimetyków, czyli pochodnych cukrów wykazujących podobieństwo strukturalne do naturalnych substratów i selektywnie oddziałujących z enzymami, np. poprzez ich trwałe blokowanie. Właśnie synteza glikomimetyków, a dokładniej iminocukrów i C-glikozydów jest przedmiotem niniejszej rozprawy.

4.4 Cel naukowy badań

Możliwości terapeutycznego zastosowania iminocukrów najlepiej ukazuje wprowadzenie na rynek dwóch leków: Zavesca® przeciw chorobie Gaucher'a i Glyset® przeciw cukrzycy typu 2. Ich substancjami czynnymi są odpowiednio miglustat i miglitol – iminocukry, pochodne deoksynojoirimycyny. Ponadto szereg innych iminocukrów jak np. swainsonina, celgosivir, UT-231B, afegostat, migalastat, duvoglustat (deoksynojoirimycyna) jest lub było przedmiotem testów klinicznych.



Rysunek 1. Iminocukry – substancje czynne leków oraz związki poddawane badaniom klinicznym.

Oprócz niezwykle atrakcyjnych możliwości użycia iminocucurbitin kolejną przyczyną intensywnego poszukiwania nowych struktur jest potrzeba wysokiej selektywności wobec konkretnego enzymu jaką muszą wykazywać związki w tej grupie. Oddziaływanie z wieloma enzymami będzie bowiem skutkowało licznymi efektami ubocznymi potencjalnego leku [2], co w oczywisty sposób dyskwalifikuje związki o szerokim spektrum działania, nawet w przypadku wykazywania wysokiej aktywności. Dlatego też podejmowane są wciąż badania w celu znalezienia nowych grup iminocucurbitin, charakteryzujących się odpowiednią selektywnością.

Jedną z takich mało zbadanych podklas iminocucurbitin były, w momencie podejmowania przeze mnie tej tematyki, związki posiadające czwartorzędowy atom węgla obok atomu azotu. Istniejące doniesienia iminocucurbitin oraz innych związków o zbliżonej budowie opierały się na funkcjonalizacji istniejących związków heterocyklicznych, cyklizacja prekursorów posiadających już czwartorzędowy atom węgla, lub jednoczesnego tworzenia centrum czwartorzędowego i pierścienia.

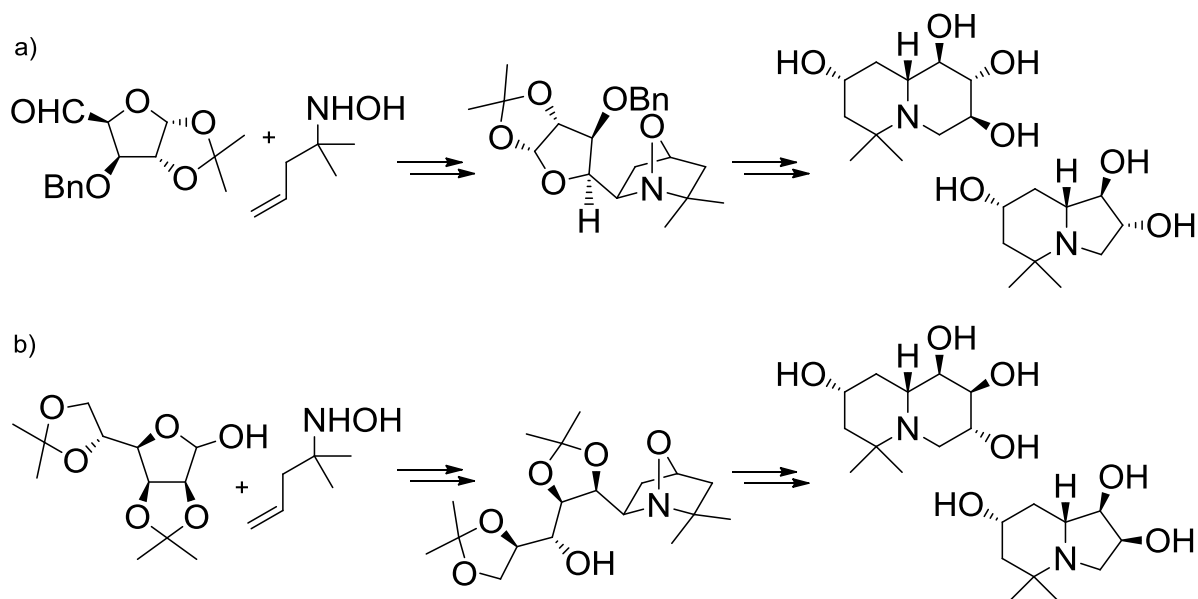
Pierwsza z wymienionych metod obejmowała przede wszystkim funkcjonalizację nienasyconych pierścieni heterocyklicznych takich jak iminy (Davis) [3] enaminy (Langlois) [4], nitrony (Kamath) [5], poprzez addycję związków metaloorganicznych, lub też przyłączenie cyjanku do iminy (Wong) [6], lub nitronu (Goti) [7]. Stosowano również alkiłowanie (Altenbach) [8], lub reakcję aldolową (Donohoe) [9] karboanionów generowanych ze związków posiadających grupy elektronoakceptorowe.

Cyklizacja związków posiadających już w swej strukturze czwartorzędowy atom węgla związany z atomem azotu prowadzona była głównie na drodze wewnątrzcząsteczkowego

alkilowania (Behr) [10], (Estevez) [11], (Pinto) [12], (Fleet) [13], (Santos) [14], redukcyjnego aminowania (Estevez) [15], (Clapés) [16], lub reakcji Mitsunobu (Kazmaier) [17].

Wreszcie syntezę z jednoczesnym tworzeniem pierścienia heterocyklicznego i czwartorzędowego centrum przy atomie azotu realizowano poprzez cykloaddycję aza-dienów (Afarinkia) [18], lub imin (Gilchrist) [19].

Wymienione metody były z reguły wieloetapowe, w różnym stopniu możliwe było też ich rozszerzenie na inne związki. Na tle istniejącego stanu wiedzy atrakcyjnie prezentowała się odkryta w Zakładzie Chemii Organicznej, Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej w zespole prof. Wojciecha Sasa możliwość syntezy iminocukrów z wykorzystaniem 1,3-dipolarnej cykloaddycji *N*-(γ -alkenylo)nitronów generowanych z cukrów. W oryginalnych publikacjach [20] użyto nitrony będące pochodnymi odpowiednio zabezpieczonej glukozy i mannozy (Schemat 1). Szczególnie inspirująca była możliwość wykorzystania jako substratów cukrów z wolną grupą hydroksylową przy węglu anomerycznym. Takie pochodne monosacharydów, pozostające w równowadze z formą łańcuchową mogą efektywnie reagować jako aldehydy dając odpowiednie nitrony, jak to wykazano również dla szeregu związków niezawierających centrum czwartorzędowego [21]. Połączenie potencjału aplikacyjnego wymienionych elementów tj. dużej dostępności monocukrów i ich pochodnych, z wysoką stereoselektywnością wewnątrzcząsteczkowej 1,3-dipolarnej cykloaddycji *N*-(γ -alkenylo)nitronów pozwalało wytypować pochodne 1-oksa-7-azabicyklo[2.2.1]heptanu jako kluczowe półprodukty w syntezie iminocukrów, czy w ogólności glikomimetyków z czwartorzędowym atomem węgla przy atomie azotu.



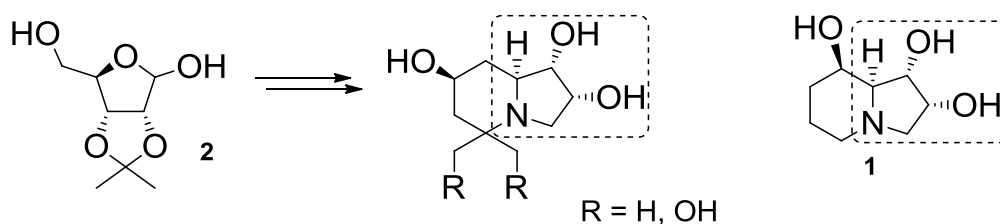
Schemat 1. Użycie zabezpieczonej D-glukozy (a) i D-mannozy (b) do syntezy pochodnych 1-oksa-7-azabicyklo[2.2.1]heptanu i ich wykorzystanie w syntezie iminocukrów.

Podjęte przeze mnie badania miały zatem na celu opracowanie nowych, prostych i efektywnych metod syntezy glikomimetyków, z wykorzystaniem łatwo dostępnych, chiralnych surowców odnawialnych jakimi są monosacharydy. Duża produktywność w syntezie glikomimetyków, szczególnie iminocukrów jest bowiem ważnym wyzwaniem w obliczu znacznego zapotrzebowania na nowe związki, niezbędne do prowadzenia badań przesiewowych w poszukiwaniu struktur o wysokiej aktywności i selektywności względem enzymów – glikozydaz.

4.5 Wyniki badań

4.5.1 Synteza iminocukrów z zabezpieczonych pochodnych monosacharydów [H1, H2, H3].

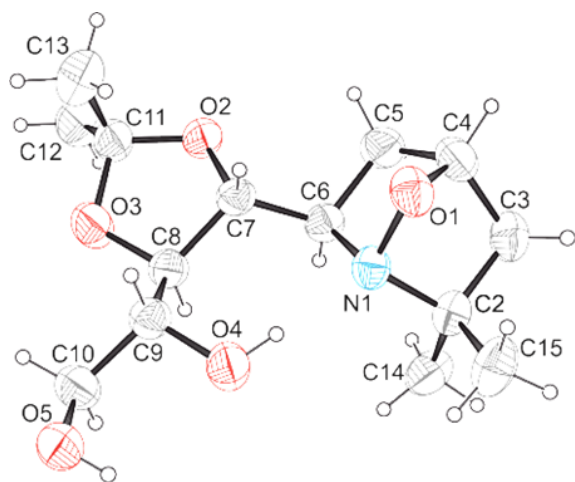
Korelacja struktury między wyjściowym monosacharydem, a finalnymi produktami (Schemat 1) wskazywała, że otrzymanie związków posiadających elementy struktury znanych iminocukrów, np. swainsoniny (**1**), jest możliwe z łatwo dostępnej 2,3-*O*-izopropylideno-*D*-rybofuranozy (**2**) (Schemat 2).



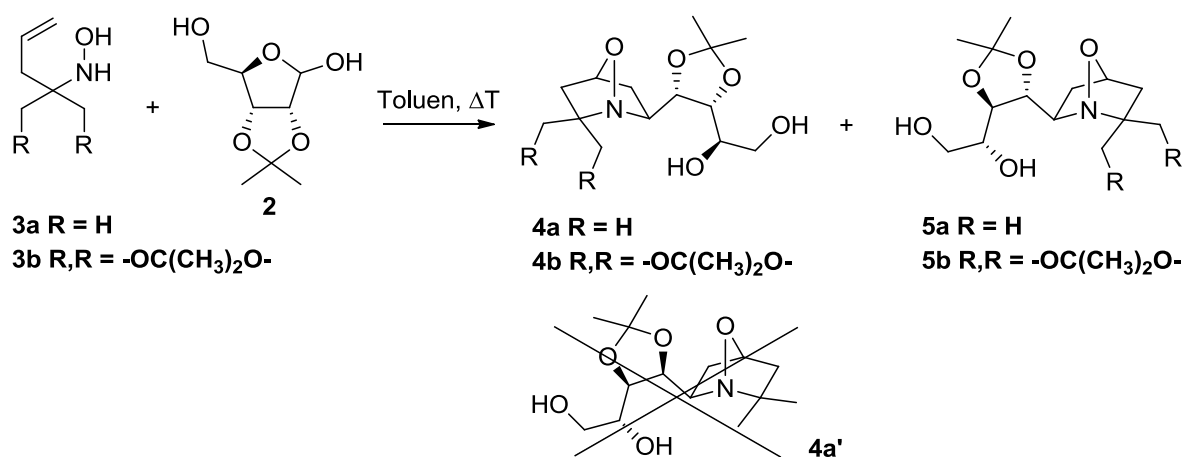
Schemat 2. Strukturalna analogia między swainsoniną (**1**), a iminocukrami możliwymi do otrzymania z 2,3-*O*-izopropylideno-*D*-rybofuranozy (**2**).

Oczekiwałem, że synteza pochodnych 1-oksa-7-azabicyklo[2.2.1]heptanu z wytypowanej przeze mnie *D*-rybofuranozy **2**, przebiegnie analogicznie do syntezy pochodnych otrzymanych przez zespół prof. Sasa z *D*-mannofuranozy. Pozwoliłoby to na proste rozszerzenie możliwej do otrzymania palety iminocukrów o związki o odmiennej budowie przestrzennej. Ponadto, aby docelowe glikomimetyki posiadały dwie grupy hydroksymetylowe związane z czwartorzędowym atomem węgla, oprócz zastosowanej uprzednio w zespole prof. Wojciecha Sasa *N*-(2-metylopent-4-en-2-yl)hydroksyloaminy (**3a**), użyta została pochodna zawierająca ww. element struktury zabezpieczony w postaci ketalu – *N*-(5-allilo-2,2-dimetylo-1,3-dioksan-5-yl)hydroksyloamina (**3b**). Wprowadzenie grup hydroksymetylowych miało na celu zbadanie wpływu, jaki ten element struktury wywiera na aktywność biologiczną.

Przebieg reakcji był jednak nieoczekiwany, niezależnie od zmian warunków syntezy uzyskiwano mieszaninę stereoizomerów. Bardziej zaskakująca, niż fakt odmiennego przebiegu reakcji dla zbliżonych budową substratów, okazała się jednak rzeczywista struktura drugiego stereoizomeru. Jak bowiem ustalono na podstawie analizy rentgenostrukturalnej, budowa drugiego izomeru nie odpowiadała związkowi **4a'**, który mógłby tworzyć się w wyniku braku stereoselektywności reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji. Rzeczywistym produktem obecnym w mieszaninie poreakcyjnej obok spodziewanego związku **4a** był cykloaddukt **5a** (Rysunek 2). Analogiczna mieszanina produktów **4b** i **5b** powstała w przypadku reakcji z hydroksyloaminą **3b** (Schemat 3).



Rysunek 2. Struktura cykloadduktu **5a**.

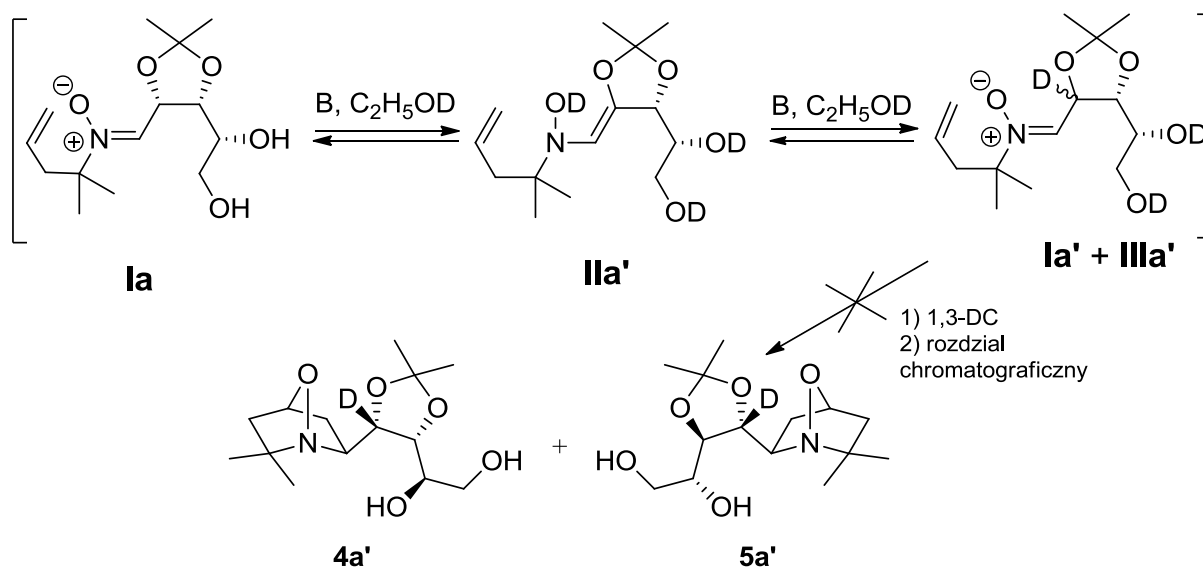


Schemat 3. Tworzenie izomerycznych pochodnych 1-oksa-7-azabicyklo[2.2.1]heptanu z D-rybofuranozy **2**.

Tworzenie produktów **5**, posiadających łańcuch cukrowy o budowie *D-arabino* możliwe jest na drodze epimeryzacji centrum stereogenicznego na węglu C2 wyjściowego cukru **2** lub przejściowego nitronu **I**. Znana w literaturze epimeryzacja dioksolanów z grupą

elektronoakceptorową, analogicznych do łańcuchowej formy cukru **2**, wymaga jednak obecności zasady [22]. Spośród związków w obecnych w mieszaninie reakcyjnej (Schemat 3) zasadowe właściwości posiada jedynie hydroksyloamina **3**. Gdy jednak poddałem cukier **2** działaniu warunków zbliżonych do stosowanych w syntezie związków **4** i **5**, tj. ogrzewałem **2** wobec trietyloaminy, jego epimeryzacja nie zachodziła, jednoznacznie wskazując, że to nitron **I** ulega epimeryzacji.

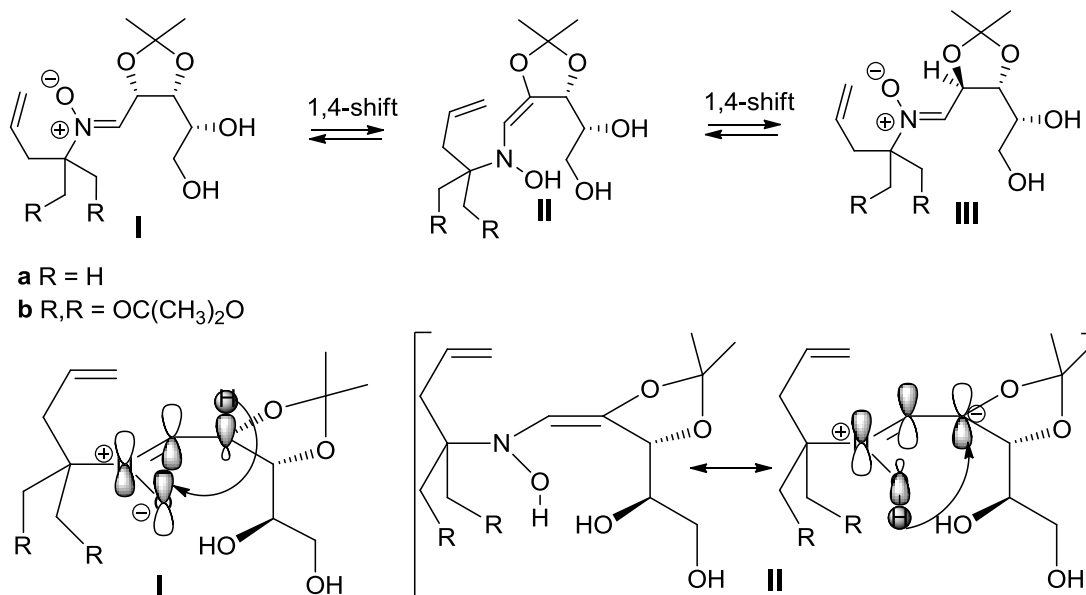
Tautomeria nitron – *N*-hydroksyloamina, podobnie jak tautomeria keto-enolowa, czy tautomeria imina – enamina może być katalizowana przez kwasy lub zasady, a zatem wymiana izotopowa protonu α jest odpowiednią metodą jej detekcji [23]. W przypadku tautomerizacji nitronu **I** na drodze katalizowanej zasadą enolizacji powinno bowiem nastąpić wbudowanie deuteru w produkty reakcji, lub co najmniej w produkt zizomeryzowany (Schemat 4). Jednakże, za pomocą NMR nie stwierdziłem obecności znakowanych deuterem związków **4a'** ani **5a'** w produktach reakcji cukru **2** z hydroksyloaminą **3a** prowadzonej w C_2H_5OD .



Schemat 4. Hipotetyczny mechanizm epimeryzacji nitronu **Ia** wykluczony na podstawie NMR.

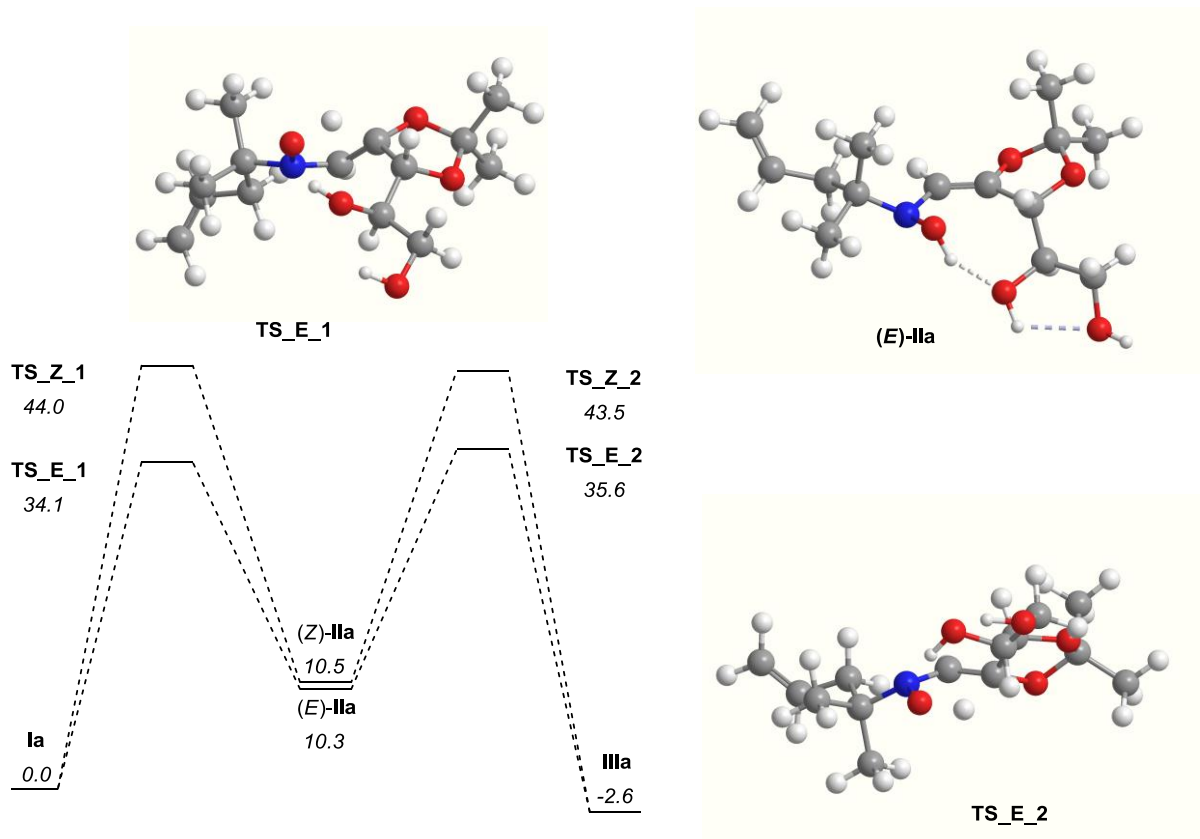
Wynik ten stał w sprzeczności z ww. doniesieniami o wymianie izotopowej protonu α [23], z drugiej jednak strony był zgodny z doniesieniami o podobnym braku wymiany izotopowej w *N*-tlenku 3-hydroksy-1-piroliny – nitronie, dla którego postulowane były inne mechanizmy racemizacji [24]. Ponieważ, z racji swych ograniczeń, zaproponowane dla *N*-tlenku 3-hydroksy-1-piroliny mechanizmy racemizacji nie tłumaczą epimeryzacji nitronów **I**, zaproponowałem nowy mechanizm biegnący poprzez, dozwolone termicznie wg reguł Woodwarda – Hoffmanna, przegrupowanie [1,4]-sigmatropowe (Schemat 5). Może wyjaśnić

on epimeryzację nitronów **I** oraz brak wymiany izotopowej obserwowany dla produktów **4a** i **5a** otrzymanych z użyciem C₂H₅OD jako rozpuszczalnika. Podobne przegrupowania [1,4]-sigmatropowe zostały opisane w literaturze dla ylidów węglowych [25] i azometinowych [26].



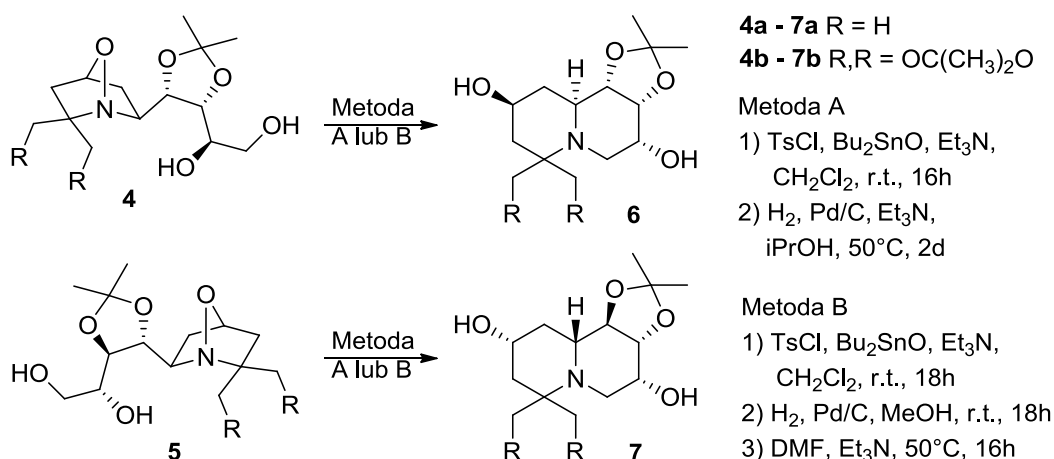
Schemat 5. Proponowany mechanizm epimeryzacji nitronów **I** na drodze przegrupowania [1,4]-sigmatropowego.

Obliczenia, które przeprowadziłem dla nitronu **Ia** na poziomie teorii B3LYP 6-31G** wskazują, że taka epimeryzacja jest możliwa poprzez izomer (*E*)-**IIa** (Rysunek 3). Warunkiem koniecznym jest jednak brak, lub silnie zahamowana wymiana izotopowa w hydroksyloaminie **II**, która może być efektem jej krótkiego czasu życia, lub istniejącego wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego, na co wskazują obliczenia teoretyczne (Rysunek 3, geometria (*E*)-**IIa**), lub kombinacja tych efektów.



Rysunek 3. Obliczone energie stanów przejściowych (kcal/mol) oraz kluczowe geometrie dla proponowanego mechanizmu przegrupowania [1,4]-sigmatropowego nitronu **Ia**.

Oprócz opisu mechanizmu zaobserwowanego zjawiska epimeryzacji, tworzenie, obok spodziewanych związków **4** o konfiguracji *D-rybo*, również produktów **5** o konfiguracji *D-arabino* otworzyło drogę do krótkiej syntezy nowych iminocukrów. Stosując metodę selektywnego tosyłowania pierwszorzędowej grupy hydroksylowej katalizowanego tlenkiem dibutylocyny, a następnie wewnątrzcząsteczkowej substytucji tosyłanu przez drugorzędową aminę powstającą w wyniku wodorolizy wiązania N-O otrzymano z wysoką wydajnością odpowiednie pochodne chinolizydyny **6** i **7** (Schemat 6).

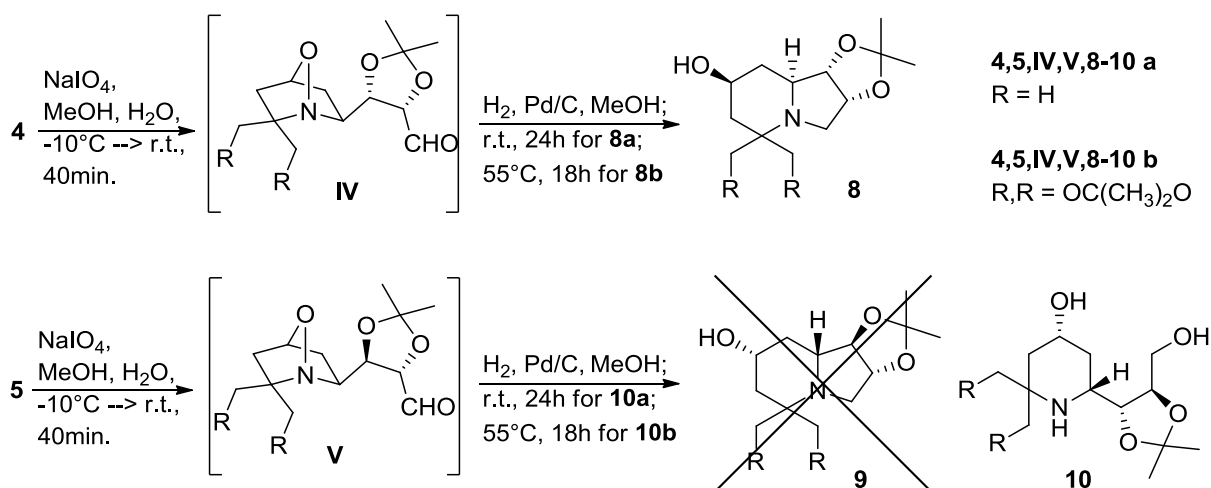


Schemat 6. Synteza zabezpieczonych chinolizydyn.

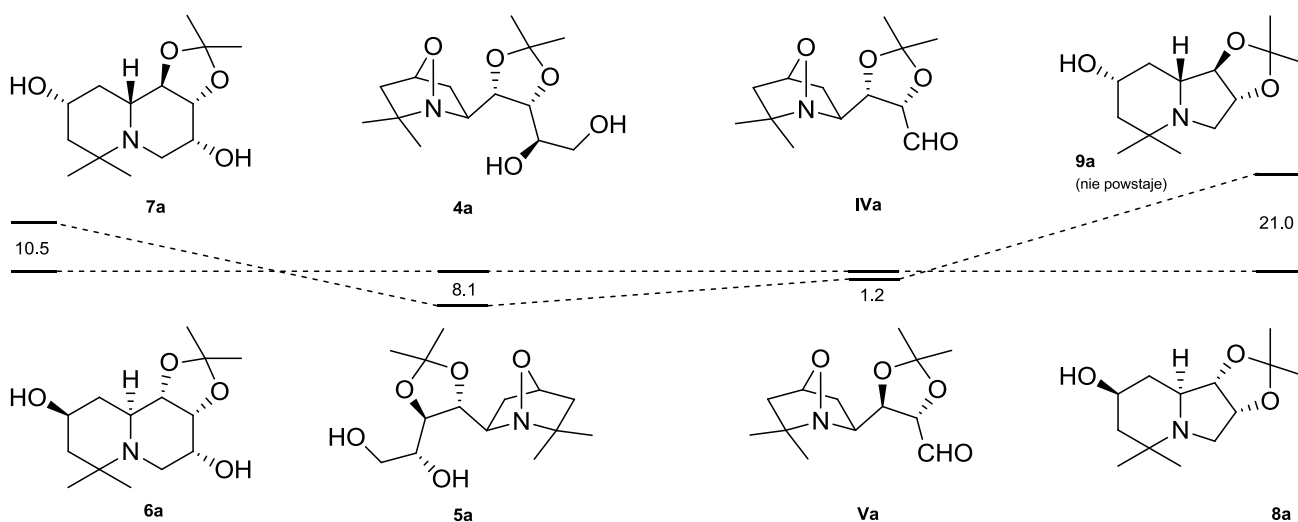
Synteza pochodnych indolizydyny na drodze oksydacyjnego rozszczepienia dioli za pomocą nadjodanu, z następującym po nim redukcyjnym aminowaniem dała spodziewane produkty **8** dla substratów **4** o konfiguracji *D-rybo*. Natomiast w przypadku izomerów **5** o konfiguracji *D-arabino* zamiast oczekiwanych indolizydyn **9** powstały pochodne piperydyny **10** (Schemat 7).

Odmienne przebiegi reakcji wyjaśniłem w oparciu o obliczenia teoretyczne metodą DFT wykonane na poziomie teorii B3LYP 6-31G**, podobnie jak w przypadku ustalania mechanizmu epimeryzacji. Otóż dla większości przypadków dioksolany o względnej konfiguracji *trans*, zarówno wydzielane produkty **5**, jak i postulowane związki przejściowe **III** i **V**, są trwalsze od odpowiednich izomerów *cis* (**4**, **I**, **VI**), co jest oczywiście przyczyną opisaną izomeryzacji nitronów. Jednak w przypadku syntezy związków o skondensowanych pierścieniach, *trans* skondensowane układy są mniej trwałe niż izomery *cis*. W przypadku chinolizydyn obliczona teoretycznie dla **6a** i **7a** różnica wynosiła 10,5 kcal/mol i nie spowodowała zmian w przebiegu cyklizacji. Dla indolizydyn **8a** i **9a** obliczona różnica wyniosła aż 21,0 kcal/mol (Rysunek 4). Naprężenie steryczne powstającego układu było więc w przypadku izomerów **9** zbyt duże i zahamowało przebieg redukcyjnego aminowania, w skutek czego aldehydy **V** uległy redukcji do alkoholi **10** (Schemat 7).

Podsumowując to zagadnienie, oprócz wyjaśnienia mechanizmu epimeryzacji nitronów otrzymałem 8 nowych iminocukrów o strukturze chinolizydyny (**6a,b**, **7a,b**), indolizydyny (**8a,b**) i piperydyny (**10a,b**).



Schemat 7. Synteza indolizydyn **8** z pochodnych **4** i tworzenie piperydyn **10** z pochodnych **5**.



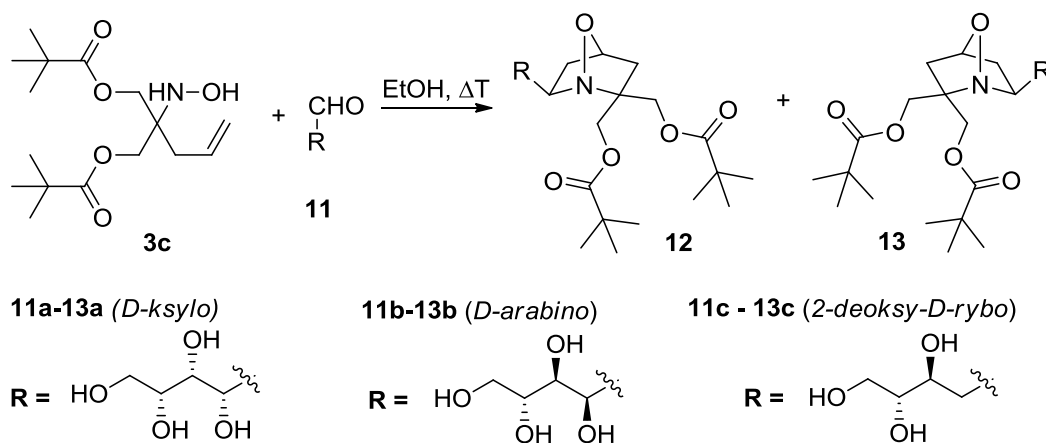
Rysunek 4. Różnice energii (kcal/mol) pomiędzy chinolizydynami **6a** i **7a**, diolami **4a** i **5a**, aldehydami **IVa** i **Va** oraz indolizydynami **8a** i **9a** (hipotetyczna).

4.5.2 Synteza glikomimetyków z niezabezpieczonych pentoz [H5, H6, H7].

Wykorzystanie zabezpieczonych pochodnych węglowodanów jako chiralnych bloków budulcowych jest powszechną strategią w syntezie organicznej. Takie podejście wymaga jednak przygotowania właściwego substratu poprzez modyfikację cukrów, łatwo dostępnych ze źródeł naturalnych, za pomocą odpowiednich grup zabezpieczających. Mimo, że pozwala to na kontrolę rodzaju i kierunku późniejszych reakcji, wydłuża jednak syntezę i zwiększa jej koszty. Zastosowanie niezabezpieczonych cukrów, które pozwoliłoby uniknąć tradycyjnego podejścia opartego o zabezpieczanie i odbezpieczanie grup funkcyjnych zdecydowanie zgadza się z postulatami „zielonej chemii”. Dlatego użycie niezabezpieczonych cukrów jako substratów jest coraz częstsze oraz postrzegane bardziej nie jako wyzwanie, lecz szansa na

skrócenie i uproszczenie wielu syntez [27]. Dotychczas niezabezpieczone cukry były z powodzeniem stosowane w reakcjach Wittiga [28], Knoevenagela [29], Friedela-Craftsa [30], czy Barbiera [31]. Pojawiają się również udane próby rozszerzenia tego zbioru o reakcje Ramberga-Bäcklunda [32], Petasis [33], Hornera-Wadswortha-Emmons [34], reakcję aminoalkinylowania [35], jak również selektywnego utleniania [36].

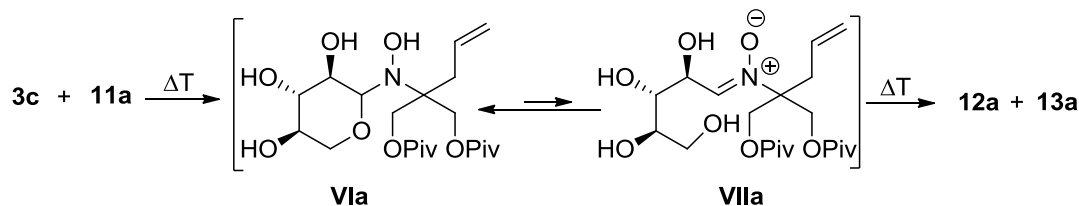
Wykorzystanie niezabezpieczonych cukrów do syntezy odpowiednich nitronów i ich dalsze użycie, np. w reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji nie było natomiast odnotowane w literaturze. Podjąłem więc próbę ich zastosowania do syntezy pochodnych 1-oksa-7-azabicyklo[2.2.1]heptanu, jako półproduktów użytecznych w syntezie iminocukrów. Rzeczywiście, wybrana jako testowy substrat D-ksyloza (**11a**) reagowała z hydroksyloaminą **3b** dając spodziewany produkt w postaci mieszaniny stereoizomerów. Ponieważ jednak wydajności były niezadowalające, a ponadto próby rozdzielenia chromatograficznego izomerów zakończyły się niepowodzeniem, zdecydowałem się zastąpić hydroksyloaminę **3b** jej pochodną **3c** zawierającą grupy hydroksylowe zabezpieczone w postaci estrów piwaloilowych. Zmiana okazała się kluczowa dla powodzenia syntezy, reakcje dostępnych pentoz **11** z hydroksyloaminą **3c** bieły z dobrymi wydajnościami (Schemat 8). W porównaniu do opisanych wcześniej reakcji z zabezpieczonym cukrem **2** korzystne okazało się zastąpienie toluenu alkoholami, w szczególności etanolem, co było związane z rozpuszczalnością substratów.



Schemat 8. Synteza pochodnych 1-oksa-7-azabicyklo[2.2.1]heptanu **12** i **13** z niezabezpieczonych pentoz **11**.

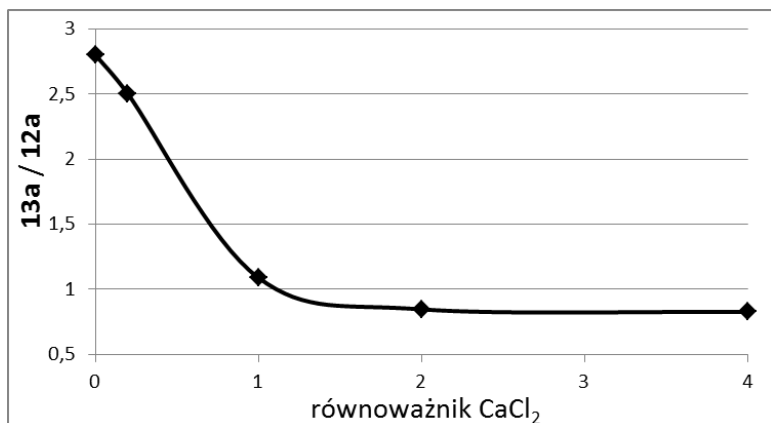
Podobnie jak poprzednio, w przypadku zabezpieczonej pochodnej rybozy **2**, czasy reakcji były dość długie, co wynika z faktu, że wszystkie otrzymywane tu, jak i wcześniej, nitrony (np. **VIIa**) istnieją w równowadze z odpowiednimi cyklicznymi hydroksyloaminami (np. **VIa**), przy czym, podobnie jak w cukrach, równowaga ta jest przesunięta w stronę formy

cyklicznej. Związki tego typu, określane jako „zamaskowane nitrony” (ang. masked nitrones) reagując więc wolniej, gdyż stężenie formy otwartej jest znacznie niższe, a tylko dla tej formy, tj. dla nitronu zachodzi reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji (Schemat 9).



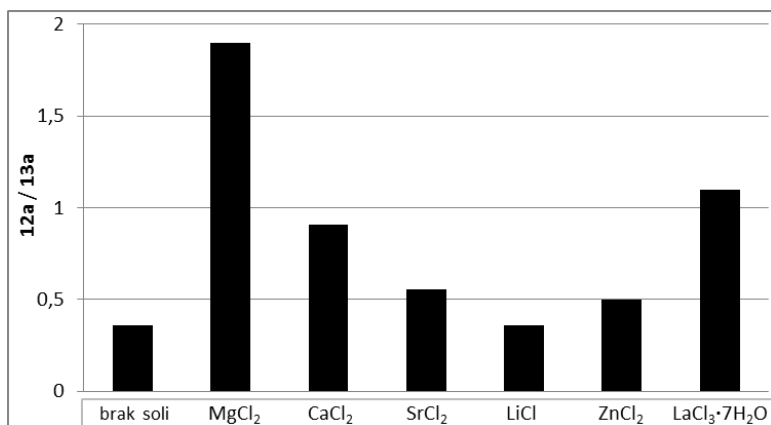
Schemat 9. Równowaga nitron – cykliczna hydroksylamina dla pochodnej D-ksylozy.

W celu optymalizacji warunków reakcji zastosowałem jako katalizatory kwasy Lewisa, znane z korzystnego wpływu na reakcje cykloaddycji. Nie przyniosło to co prawda poprawy wydajności, czy skrócenia czasu reakcji, jednak spowodowało zmianę stosunku izomerów produktu. Badania przeprowadzone na przykładzie D-ksylozy pozwoliły ustalić, że reakcja nie ma charakteru katalitycznego, kwas Lewisa musi być dodany w ilości równomolowej w stosunku do substratów, a jego większy nadmiar nie zmienia już zasadniczo stosunku izomerów (Rysunek 5).

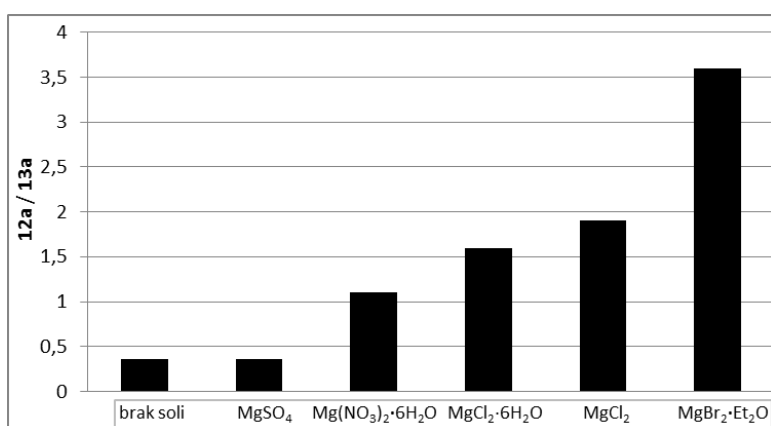


Rysunek 5. Wpływ ilości kwasu Lewisa na stosunek izomerów 1-oksa-7-azabicyklo[2.2.1]heptanu.

Wśród szeregu zbadanych, słabych kwasów Lewisa, największy wpływ na reakcję miał chlorek magnezu (Rysunek 6). Z uwagi na prowadzenie reakcji w etanolu nie używałem silniejszych kwasów Lewisa, np. BF₃, gdyż katalizują one konkurencyjną reakcję syntezy glikozydów. Zmiana anionu również wpływała na wynik reakcji i wśród soli magnezu największy efekt obserwowałem dla MgBr₂*Et₂O (Rysunek 7).

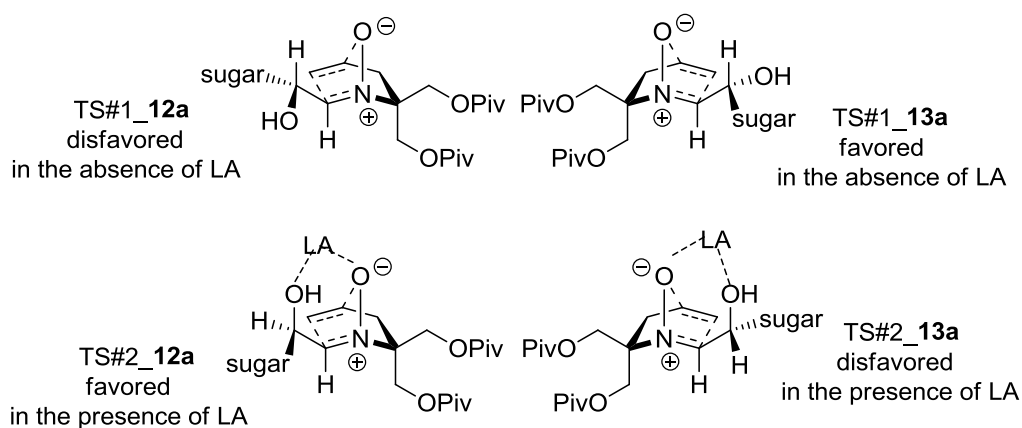


Rysunek 6. Wpływ kwasów Lewisa (1 równoważnik) na stosunek izomerów 1-oksa-7-azabicyklo[2.2.1]heptanu.



Rysunek 7. Wpływ rodzaju anionu na przykładzie soli magnezowych (1 równoważnik) na stosunek izomerów 1-oksa-7-azabicyklo[2.2.1]heptanu.

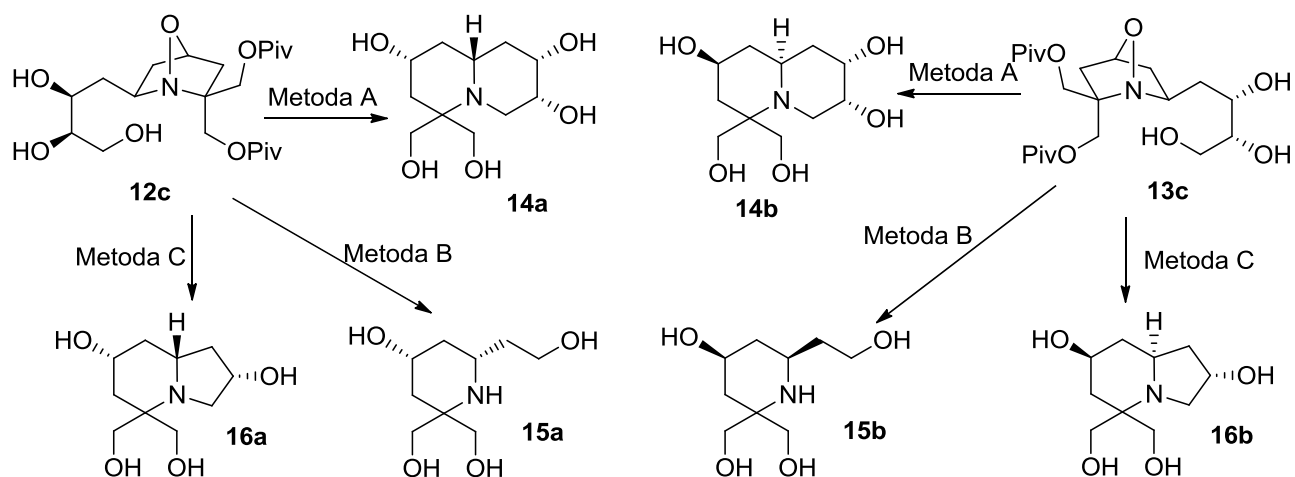
Zaproponowałem wytłumaczenie tej niezwyklej, bo wywołanej jedynie dodatkiem achiralnej soli, zmiany stosunku stereoizomerów **12a** i **13a**. Obserwowany efekt jest prawdopodobnie skutkiem kompleksowania kwasu Lewisa przez atomy tlenu z nitronu i grupy hydroksylowej w pozycji α , co wymusza zmianę konformacji łańcucha cukrowego, skutkując zmianą dostępności prochiralnych stron nitronu. Pod nieobecność kwasu Lewisa bardziej dostępna jest strona *si* nitronu, zasłaniana jedynie przez grupę hydroksylową (Rysunek 8, TS#1_13a), podczas gdy po skompleksowaniu kwasu Lewisa jest ona przesłonięta przez resztę łańcucha cukrowego, a bardziej dostępna jest strona *re*, „zasłaniana” jedynie przez atom wodoru (Rysunek 8, TS#2_12a).



Rysunek 8. Wpływ kompleksowania nitronu **VIIa** kwasem Lewisa na stereochemiczny przebieg jego 1,3-dipolarnej cykloaddycji.

Postulowany mechanizm wpływu kwasu Lewisa znalazł potwierdzenie w przypadku syntezy związków **12c** i **13c** z 2-deoksy-D-rybozy (**11c**). Zgodnie z przewidywaniami, brak grupy hydroksylowej w pozycji 2 w pentozie **11c** spowodował zanik wpływu kwasu Lewisa na proporcję produktów. Mimo to należy sądzić, iż przyczyna efektu widocznego dla D-ksylozy może być bardziej skomplikowana, ponieważ nie został on zaobserwowany dla posiadającej grupę hydroksylową w pozycji 2 D-arabiny (**11b**). Prawdopodobnie nie tylko grupa hydroksylowa w pozycji 2, lecz również reszta łańcucha cukrowego ma wpływ na stosunek stereoizomerów **12** i **13**.

Niezależnie od przebiegu 1,3-dipolarnej cykloaddycji nitronów **VII** i możliwości sterowania stosunkiem stereoizomerów, produkty **12** i **13** okazały się użytecznymi produktami przejściowymi w syntezie szeregu glikomimetyków. Otrzymane z 2-deoksy-D-rybozy pochodne **12c** i **13c** posłużyły do rozbieżnej syntezy iminocukrów o szkieletach chinolizydyny **14**, piperydyny **15** i indolizydyny **16** (Schemat 10. Synteza iminocukrów z pochodnych 2-deoksy-d-rybozy. Schemat 10). Na uwagę zasługuje zwłaszcza synteza tych ostatnich, indolizydn **16**, w przypadku których sukcesem zakończyła się reakcja selektywnego utlenienia triolu jednym równoważnikiem nadjodanu sodu. Opisane w literaturze próby niestechiometrycznego utleniania nadjodanem są bowiem nieliczne i tylko częściowo zakończyły się powodzeniem [37] **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.** Opracowanie powtarzalnej metody selektywnego rozszczepiania niezabezpieczonych trioli (polioli) byłoby znaczącym osiągnięciem w chemii cukrów. Pozytywne próby wykonane w trakcie syntezy indolizydn **16** wskazują, iż rzeczywiście jest to możliwe.



Metoda A

1. TsCl, Et₃N, Bu₂SnO, r.t., CH₂Cl₂
2. H₂, Pd/C, ΔT, MeOH
3. MeONa, MeOH, r.t.

Metoda B

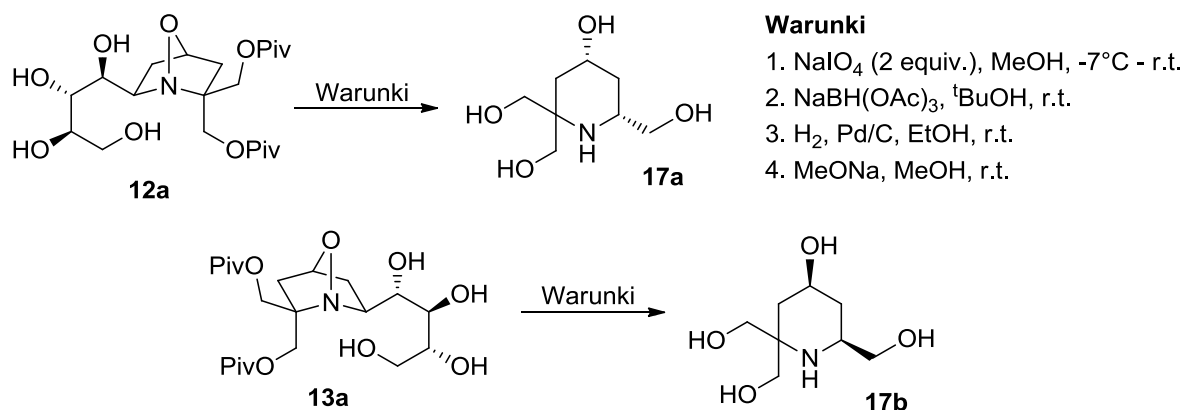
1. NaIO₄ (2 eq), MeOH, 0°C
2. NaBH(OAc)₃, ^tBuOH, r.t.
3. H₂, Pd/C, MeOH, 55°C
4. MeONa, MeOH, r.t.

Metoda C

1. NaIO₄ (1 eq.), -20°C, MeOH
2. H₂, Pd/C, ΔT, MeOH
3. MeONa, MeOH, r.t.

Schemat 10. Synteza iminocukrów z pochodnych 2-deoksy-D-rybozy.

Przekształcenia pochodnych 1-oksa-7-azabicyklo[2.2.1]heptanu otrzymanych z D-ksylozy (**12a** i **13a**) oraz D-arabiny (**12b** i **13b**) w kierunku syntezy nowych glikomimetyków tylko częściowo biegły analogicznie w stosunku do pochodnych 2-deoksy-D-rybozy **12c** i **13c**. Związki **12a** i **13a** posłużyły do syntezy pochodnych piperydyny **17** (Schemat 11), homologicznych w stosunku do piperydyn **15** otrzymanych z 2-deoksy-D-rybozy.



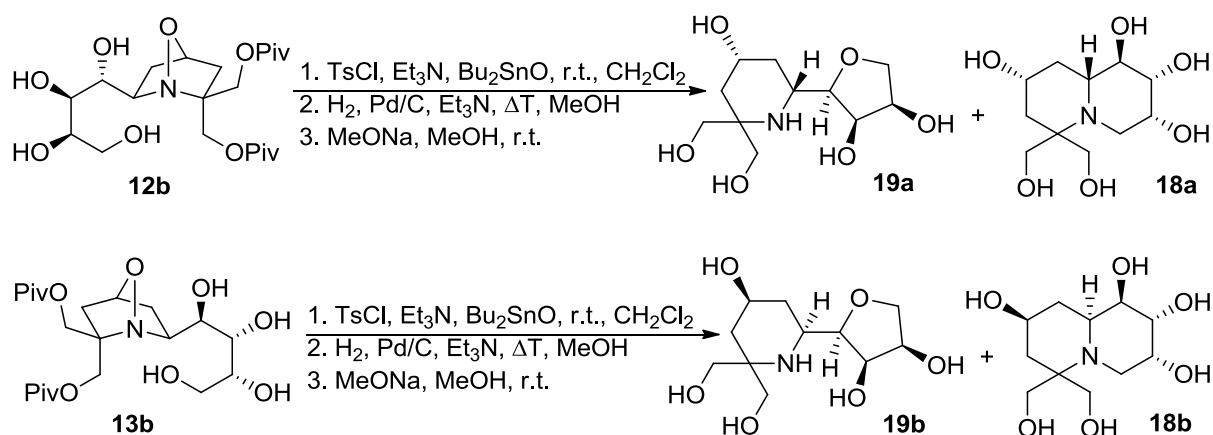
Warunki

1. NaIO₄ (2 equiv.), MeOH, -7°C - r.t.
2. NaBH(OAc)₃, ^tBuOH, r.t.
3. H₂, Pd/C, EtOH, r.t.
4. MeONa, MeOH, r.t.

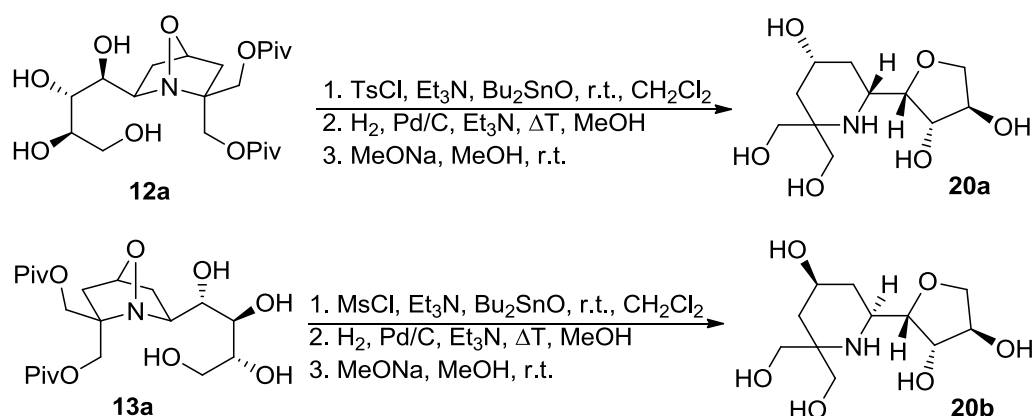
Schemat 11. Synteza piperydyn **17** z pochodnych D-ksylozy.

Natomiast w przypadku syntezy bardziej skomplikowanych strukturalnie pochodnych obecność grupy hydroksylowej (z pozycji 2 w wyjściowych pentozach **11a** i **11b**) powodowała odmienny przebieg reakcji. Zamiast cyklizacji z udziałem atomu azotu

prowadzącej do syntezy chinolizydyń **18** dominowała, dla pochodnych D-arabinozy **12b** i **13b**, reakcja *O*-alkilowania prowadząca do odpowiednich *C*-glikozydów **19** (Schemat 12). W przypadku pochodnych D-ksylozy **12a** i **13a** *C*-glikozydy **20** były jedynymi produktami (Schemat 13).



Schemat 12. Synteza glikomimetyków **18** i **19** z pochodnych D-arabinozy.



Schemat 13. Synteza *C*-glikozydów **20** z pochodnych D-ksylozy.

4.5.3 Badanie aktywności biologicznej otrzymanych glikomimetyków.

W poszukiwaniu substancji biologicznie czynnych standardowym sposobem badania aktywności nowych struktur są testy przesiewowe, pozwalające na szybką ocenę działania związków na wybranych modelach. W przypadku iminocukrów taką metodą pierwszego wyboru są testy enzymatyczne, które pozwalają ocenić hamujące działanie otrzymanych związków wobec wybranych glikozydaz. Również otrzymane w wyniku powyższych prac glikomimetyki zostały poddane takim testom na grupie siedmiu dostępnych komercyjnie glikozydaz. Do badań użyto α -glukozydazę z *Saccharomyces cerevisiae*, α -glukozydazę z ryżu, β -glukozydazę z migdałów, α -galaktozydazę z ziaren kawy, β -galaktozydazę z *Aspergillus oryzae*, α -mannozydazę z *Canavalia ensiformis* oraz β -mannozydazę z *Helix*

pomatia. Wybrane związki zostały również poddane testom MTT na dwóch liniach komórkowych czerniaka: przerzutowej WM266-4 i przedprzerzutowej WM115. Zarówno testy enzymatyczne, jak i badanie przeżywalności komórek nie zakończyły się wykryciem istotnej aktywności biologicznej wśród badanych związków.

Przyczyną nieznaledzenia enzymów, których aktywność byłaby hamowana przez otrzymane związki może być stosunkowo niewielki zakres badań biologicznych. Z drugiej jednak strony, wyniki innych grup badawczych, opublikowane w trakcie realizacji moich badań [38] **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**, wskazują, że iminocukry o zbliżonej strukturze, t.j. również posiadające czwartorzędowy atom węgla w pozycji α do atomu azotu, hamowały działanie niektórych z ww. glikozydaz na poziomie submikromolowym. Dokładniejsza analiza podobieństw i różnic w budowie otrzymanych tu związków, niewykazujących działania hamującego aktywności glikozydaz oraz opisanych w literaturze iminocukrów o wysokiej aktywności biologicznej pozwala na wskazanie prawdopodobnych przyczyn. Opisane dotychczas pochodne chinolizydyny generalnie nie hamują działania glikozydaz. Natomiast dla pozostałych związków to nie obecność czwartorzędowego centrum w pozycji α do atomu azotu powoduje brak działania hamującego. Najbardziej prawdopodobną przyczyną jest jednoczesna obecność podstawnika przy drugim atomie węgla związanym z atomem azotu w pochodnych piperydyny oraz jednym z dwóch pozostałych atomów węgla w pochodnych indolizydyny. W aktywnych iminocukrach opisanych w literaturze, atom azotu, oprócz połączenia z czwartorzędowym atomem węgla, związany jest jedynie z grupami metylenowymi. Ponadto istotna może być również obecność tylko jednej grupy hydroksylowej w pierścieniu sześciocłonowym, wobec dwu lub trzech grup dla aktywnych związków. Sama obecność grup hydroksymetylowych, aczkolwiek korzystna, bo widoma również w aktywnych iminocukrach, nie jest w stanie zastąpić obecności co najmniej dwu grup hydroksylowych w pierścieniu.

Chociaż badania biologiczne otrzymanych związków nie przyniosły odkrycia nowych, aktywnych glikomimetyków, to jednak stanowią cenne źródło informacji. Zarysowana powyżej krótka analiza zależności pomiędzy strukturą, a działaniem hamującym aktywność enzymatyczną umożliwia bowiem racjonalne zaprojektowanie struktury nowych związków, które powinny być dobrymi inhibitorami glikozydaz. Uzyskana wiedza pozwala więc przybliżyć się do otrzymania aktywnych biologicznie iminocukrów.

4.5.4 Podsumowanie

W ramach niniejszej pracy habilitacyjnej opracowano metody syntezy szeregu glikomimetyków, stosując jako kluczowy etap wewnątrzcząsteczkową 1,3-dipolarną cykloaddycję *N*-(γ -alkenylo)nitronów prowadzącą do chiralnych pochodnych 1-oksa-7-azabicyklo[2.2.1]heptanu. Rozbieżna synteza z użyciem tych ostatnich zaowocowała otrzymaniem iminocukrów o szkielecie chinolizydyny, indolizydyny i piperidyny, jak również *C*-furanozydów. Zastosowano strategię „chiral pool”, używając jako substraty do generowanych *in situ* nitronów tanie i łatwo dostępne surowce odnawialne jakimi są monosacharydy i ich proste pochodne. Zupełnie nowatorskim podejściem było użycie w części badań całkowicie niezabezpieczonych cukrów, znakomicie wpisujące się w reguły tzw. „green chemistry”. Na przykładzie pentoz wykazano, że niezabezpieczone monocukry stanowią cenny materiał wyjściowy, pozwalając na otrzymywanie zaawansowanych strukturalnie iminocukrów oraz *C*-glikozydów w niezwykle krótkiej syntezie.

Aby w pełni wykorzystać potencjał monocukrów, otrzymane z nich w kaskadzie reakcji synteza nitronu / 1,3-dipolarna cykloaddycja, pochodne 1-oksa-7-azabicyklo[2.2.1]heptanu musiały być przekształcone w glikomimetyki bez wprowadzania dodatkowych grup zabezpieczających. Warunek został spełniony poprzez selektywne przekształcenia wielofunkcyjnych związków jakimi są ww. pochodne. Było to np. selektywne sulfonylowanie pierwszorzędowej grupy hydroksylowej w polioliach, czy rozszczepianie terminalnego wiązania C-C w triolach działaniem 1 równoważnika nadjodanu. Wartościowe było szczególnie opracowanie, dających dobre wyniki, warunków tej ostatniej reakcji, gdyż nieliczne doniesienia literaturowe na jej temat są niejednoznaczne. Możliwość selektywnego rozszczepiania niezabezpieczonych trioli (polioli), na co wskazują otrzymane wyniki, byłaby cenną metodą syntetyczną, do zastosowania np. w chemii cukrów i ich pochodnych.

W trakcie prac syntetycznych napotkano rzadko notowane w literaturze zjawisko epimeryzacji nitronów, przy czym na podstawie doniesień dotyczących podobnych strukturalnie nitronów nie można było wytłumaczyć otrzymanych w moim przypadku rezultatów. Opierając się na obliczeniach teoretycznych wykonanych metodą DFT oraz wyniku reakcji w znakowanym izotopowo rozpuszczalniku zaproponowałem więc nowy mechanizm epimeryzacji nitronów poprzez przegrupowanie [1,4]-sigmatropowe.

Badania hamującego działania otrzymanych glikomimetyków na aktywność enzymatyczną wybranych glikozydaz wykazały, że nie są one aktywnymi inhibitorami siedmiu testowanych enzymów. Testy przeżywalności komórek (MTT) wykonane dla wybranych iminocukrów również nie wykazały ich istotnej toksyczności. Ponieważ wszystkie

otrzymane związki posiadają wspólne elementy strukturalne można na podstawie wyników wnioskować o zależności między strukturą, a działaniem hamującym aktywność enzymatyczną. Biorąc ponadto pod uwagę dane literaturowe należy wnioskować, że to nie obecność czwartorzędowego atomu węgla w pozycji α do atomu azotu jest czynnikiem decydującym lecz jednoczesna obecność dodatkowych podstawników przy kolejnym (dla piperidyn) lub kolejnych (dla iminocukrów bicyklicznych) atomach węgla związanych z azotem. Pozwala to na racjonalne zaprojektowanie nowych związków, które powinny wykazywać istotne działanie hamujące aktywność glikozydaz.

Wkład w badania nad syntezą glikomimetyków zaowocował zaproszeniem mnie przez edytorów serii *Targets in Heterocyclic Systems* wydawanej przez Włoskie Towarzystwo Chemiczne do napisania rozdziału w tomie 20 ww. serii [H4]. Dokonałem w nim przeglądu iminocukrów zawierających czwartorzędowy atom węgla w pozycji α do atomu azotu, stanowiących podklasę iminocukrów, której rozwój, rozpoczęty ponad 25 temu, nabiera coraz większego dynamizmu. W monografii usystematyzowałem strategie używane do syntezy iminocukrów należących do tej podklasy oraz dokonałem wyczerpującego zestawienia związków wykazujących działanie hamujące aktywność enzymatyczną, głównie wobec glikozydaz.

Przeprowadzone przeze mnie badania pozwoliły w istotnym stopniu rozszerzyć wiedzę w zakresie metod syntezy glikomimetyków zawierających czwartorzędowy atom węgla w pozycji α do atomu azotu. Ponadto, wnioski na temat zależności między strukturą, a aktywnością enzymatyczną iminocukrów posiadających ww. motyw strukturalny, w porównaniu z danymi literaturowymi pozwalają na zaprojektowanie związków, o wysokiej aktywności biologicznej. Ich syntezę planuję w niedalekiej przyszłości.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych

5.1 Wykaz opublikowanych prac naukowych niewchodzących w skład osiągnięcia naukowego

- [P1] Ewa Mironiuk-Puchalska, Tomasz Rowicki, Wojciech Sas, Mariola Koszytkowska-Stawińska, Convenient synthesis of epimeric indolizidines by the intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition of a sugar derived *N*-(3-alkenyl)nitron, *Tetrahedron* 2013, 69, 9826-9831.

- [P2] Mariola Koszytkowska-Stawińska, Ewa Mironiuk-Puchalska, Tomasz Rowicki, Synthesis of 1,2,3-triazolo-nucleosides via the post-triazole *N*-alkylation, *Tetrahedron* 2012, 68, 214-225.
- [P3] Mariusz Tasior, Roman Voloshchuk, Yevgen M. Poronik, Tomasz Rowicki, Daniel T. Gryko, Corroles bearing diverse coumarin units – synthesis and optical properties, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* 2011, 15, 1011-1023.
- [P4] Halina Hajmowicz, Ludwik Synoradzki, Jerzy Wisiański, Anna Jerzak, Tomasz Rowicki, Dominik Jańczewski, Maria Majkowska-Heine, Wiesława Dryńska, Irena Przysiecka, Tadeusz Kiszczak, Wiesław Sosnowski, Arkadiusz Mizerski, Sposób otrzymywania (R)-pantotenianu wapnia, Patent PL 210086 (2011).
- [P5] Halina Hajmowicz, Ludwik Synoradzki, Jerzy Wisiański, Anna Jerzak, Tomasz Rowicki, Dominik Jańczewski, Maria Majkowska-Heine, Wiesława Dryńska, Irena Przysiecka, Tadeusz Kiszczak, Wiesław Sosnowski, Arkadiusz Mizerski, Sposób racemizacji (S)-pantotenianu wapnia, Patent PL 210087 (2011).
- [P6] Tomasz Rowicki, Ludwik Synoradzki, Marek Włostowski, Anna Jerzak, Sposób wytwarzania (R)-pantolaktonu, Patent PL 201998 (2009).
- [P7] Tomasz Rowicki, Ludwik Synoradzki, Marek Włostowski, Halina Hajmowicz, Nowe analogi kwasu pantotenowego i sposób wytwarzania nowych analogów kwasu pantotenowego, Patent PL 200507 (2009).
- [P8] Ludwik Synoradzki, Halina Hajmowicz, Jerzy Wisiański, Arkadiusz Mizerski, Tomasz Rowicki, Calcium Pantothenate. Part 3. Process for the Biologically Active Enantiomer of the Same via Selective Crystallization and Racemization, *Organic Process Research and Development* 2008, 12, 1238-1244.
- [P9] Halina Hajmowicz, Ludwik Synoradzki, Leszek Parys, Tomasz Rowicki, Dominik Jańczewski, Anna Jerzak, Jerzy Wisiański, Przemysław Domagalski, Irena Przysiecka, Tadeusz Kiszczak, Stanisław Błaszczuk, Jan Kudelski, Mirosław Jaranowski, Marek Januchowski, Sposób otrzymywania R- i R,S-pantotenianu wapnia, Patent PL 192758 (2006).
- [P10] Tomasz Rowicki, Ludwik Synoradzki, Marek Włostowski, Calcium Pantothenate. Part 1. (R,S)-Pantolactone Technology Improvement at the Tonnage Scale, *Industrial and Engineering Chemistry Research* 2006, 45, 1259-1265.
- [P11] Ludwik Synoradzki, Tomasz Rowicki, Marek Włostowski, Calcium Pantothenate. Part 2. Optimisation of Oxynitrilase-Catalysed Asymmetric Hydrocyanation of 3-Hydroxy-2,2-

dimethylaldehyde: Synthesis of (R)-Pantolactone, Organic Process Research and Development 2006, 10, 103-108.

[P12] Marek Włostowski, Tomasz Rowicki, Ludwik Synoradzki, Application of 1,1,3,3-tetramethylguanidine in the reaction of amino acids with pantolactone, Tetrahedron: Asymmetry 2004, 15, 2333-2338.

Mój obecny całkowity dorobek naukowy obejmuje:

- 1 rozdział w monografii międzynarodowej na zaproszenie

- 12 artykułów, w tym:

1 przed uzyskaniem stopnia doktora

11 po uzyskaniu stopnia doktora

- 6 patentów

- 3 zgłoszenia patentowe

- 31 materiałów konferencyjnych, w tym:

5 przed uzyskaniem stopnia doktora

26 po uzyskaniu stopnia doktora

Brałem lub biorę udział w 3 projektach badawczych – w dwóch jako wykonawca oraz w jednym jako kierownik:

1. Asymetryczna synteza (*R*)-2,4-dihydroksy-3,3-dimetylobutylnitrylu. 1999-2000. Grant Rektorski PW (wykonawca).

2. Cukry jako surowce odnawialne w syntezie produktów o wysokiej wartości dodanej. 2010-2015. Grant POIG.01.01.02-14-102/09 (główny wykonawca Zadania 13: Syntezy iminocukrów, posiadających przy atomie azotu czwartorzędowy atom węgla, z cukrów prostych).

3. Synteza multiwalencyjnych iminocukrów o nowej architekturze rdzenia. 2017-2018 Grant NCN 2017/01/X/ST5/00036 (kierownik).

5.2 Działalność dydaktyczna

W trakcie zatrudnienia na Politechnice Warszawskiej prowadziłem/prowadzę zajęcia dydaktyczne w formie wykładów, ćwiczeń audytoryjnych oraz ćwiczeń laboratoryjnych dla studentów Wydziału Chemicznego kierunku Technologia Chemiczna i Biotechnologia oraz dla studentów Wydziału Inżynierii Chemicznej i Procesowej. Szczegółowy wykaz rodzaju przeprowadzonych zajęć przedstawiłem w **Załączniku 4**.

W trakcie zatrudnienia na stanowisku adiunkta moje roczne pensum wynosi 240 godzin dydaktycznych.

Byłem kierującym 9 prac magisterskich i 6 prac inżynierskich, wykonanych w Zakładzie Chemii Organicznej oraz we współpracy z Instytutem Biochemii i Biofizyki PAN i Instytutem Chemii Organicznej PAN (**Załącznik 4**).

Jestem także promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim mgr inż. Macieja Malinowskiego.

Szczegóły mojej działalności organizacyjnej przedstawiłem w **Załączniku 4**.

6. Bibliografia

1. a) R. A. Dwek, *Chem. Rev.* 1996, 96, 683 – 720; b) A. Varki, *Glycobiology* 1993, 3, 97 – 130.
2. a) A. A. Watson, G. W. J. Fleet, N. Asano, R. Molyneux, R. J. Nash, *Phytochemistry* 2001, 56, 265 – 295; b) T. M. Wrodnigg, A. J. Steiner, B. J. Ueberbacher, *Anticancer Agents Med. Chem.* 2008, 8, 77 – 85.
3. a) B. G. Davis, M. A. T. Maughan, T. M. Chapman, R. Villard, S. Courtney, *Org. Lett.* 2002, 4, 103 – 106; b) M. A. T. Maughan, I. G. Davies, T. D. W. Claridge, S. Courtney, P. Hay, B. G. Davis, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 3788 – 3792.
4. N. Langlois, B. K. Le Nguyen, P. Retailleau, C. Tarnus, E. Salomon *Tetrahedron: Asymmetry* 2006, 17, 53 – 60.
5. V. P. Kamath, J. Xue, J. J. Juarez-Brambila, C. B. Morris, R. Ganorkar, P. E. Morris Jr., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 2624 – 2626.
6. a) S. Takayama, R. Martin, J. Wu, K. Laslo, G. Siuzdak, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 8146 – 8151; b) R. Wischnat, R. Martin, S. Takayama, C.-H. Wong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 3353 – 3358.
7. A. Goti, S. Cicchi, V. Mannucci, F. Cardona, F. Guarna, P. Merino, T. Tejero, *Org. Lett.* 2003, 5, 4235 – 4238.
8. a) F. Schieweck, H.-J. Altenbach, *J. Carbohydr. Chem.* 2000, 19, 647 – 652; b) F. Schieweck, H.-J. Altenbach, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 3409 – 3414.
9. a) T. J. Donohoe, H. O. Sintim, L. Sisangia, J. D. Harling, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 2293 – 2296; b) T. J. Donohoe, H. O. Sintim, L. Sisangia, K. W. Ace, P. M. Guyo, A. Cowley, J. D. Harling, *Chem. Eur. J.* 2005, 11, 4227 – 4238; c) T. J. Donohoe, J. Y. K. Chiu, R. E. Thomas, *Org. Lett.* 2007, 9, 421 – 424.
10. a) C. Laroche, J.-B. Behr, J. Szymoniak, P. Bertus, C. Schütz, P. Vogel, R. Plantier-Royon, *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 4047 – 4054; b) C. Laroche, R. Plantier-Royon, J. Szymoniak, P.

- Bertus, J.-B. Behr, *Synlett* 2006, 223 – 226; c) M. S. M. Pearson, R. Plantier-Royon, J. Szymoniak, P. Bertus, J.-B. Behr, *Synthesis* 2007, 3589 – 3594; d) M. S. M. Pearson, N. Floquet, C. Bello, P. Vogel, R. Plantier-Royon, J. Szymoniak, P. Bertus, J.-B. Behr, *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, 8020 – 8026.
11. J. M. Otero, R. G. Soengas, J. C. Estévez, R. J. Estévez, D. J. Watkin, E. L. Evinson, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, *Org. Lett.* 2007, 9, 623 – 626.
12. W. Chen, B. M. Pinto, *Carbohydr. Res.* 2007, 342, 2163 – 2172.
13. F. P. da Cruz, G. Horne, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Letters* 2008, 49, 6812 – 6815.
14. E. F. Duran-Lara, N. Shankaraiah, D. Geraldo, L. S. Santos, *J. Braz. Chem. Soc.* 2009, 20, 813 – 819.
15. J. M. Otero, A. M. Estévez, R. G. Soengas, J. C. Estévez, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, R. J. Estévez, *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, 19, 2443 – 2446.
16. J. Calveras, M. Egido-Gabás, L. Gómez, J. Casas, T. Parella, J. Joglar, J. Bujons, P. Clapés, *Chem. Eur. J.* 2009, 15, 7310 – 7328.
17. a) M. Kummeter, U. Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 3330 – 3334; b) R. Grandel, U. Kazmaier, F. Rominger, *J. Org. Chem.* 1998, 63, 4524 – 4528; c) R. Grandel, U. Kazmaier, *Tetrahedron Letters* 1997, 38, 8009 – 8012.
18. K. Afarinkia, A. Bahar, J. Neuss, *Synlett* 2003, 2341 – 2344.
19. J. F. Bickley, T. L. Gilchrist, R. Mendonça, *ARKIVOC* 2002, vi, 192 – 204.
20. a) P. Gębarowski, W. Sas, *Chem. Commun.* 2001, 915 – 916; b) P. Gębarowski, *Praca doktorska, Politechnika Warszawska, Wydział Chemiczny*, 2002.
21. a) R. D. Goff, J. S. Thorson, *J. Med. Chem.* 2010, 53, 8129 – 8139; b) A. Dondoni, D. Perrone, *Tetrahedron* 2003, 59, 4261 – 4273, c) S. Cicchi, M. Marradi, M. Corsi, C. Faggi, A. Goti, *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 4152 – 4160; d) A. Dondoni, P. P. Giovannini, D. Perrone, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 7203 – 7214.
- [22] a) H. Nagaoka, H. Miyaoka, T. Miyakoshi, Y. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 5019 – 5021; b) R. Fürst, C. Lentsch, U. Rinner, *Eur. J. Org. Chem.* 2013, 2293 – 2297.
- [23] a) A. Bøgevig, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. – Eur. J.* 2002, 8, 5652; b) L. B. Volodarskii, G. A. Kutikova, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 1971, 20, 859.
- [24] a) H. Nemoto, K. Tanimoto, Y. Kanao, S. Omura, Y. Kita, S. Akai, *Tetrahedron* 2012, 68, 7295 – 7301; b) F. M. Cordero, F. Pisaneschi, M. Gensini, A. Goti, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 1941 – 1951.
- [25] a) M. Schiffer, M. Scheer, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2000, 2493; b) J. Foster, A. L. Pincock, J. A. Pincock, K. A. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 13354; c) M. W. Majchrzak, J. Warkentin, *Can. J. Chem.*, 1989, 67, 1753.

- [26] a) R. W. Jemison, T. Laird, W. D. Ollis, I. O. Sutherland, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1980, 1436; b) A. Jończyk, D. Lipiak, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 6933; c) T. Zdrojewski, A. Jończyk, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 1355; d) A. Jończyk, T. Zdrojewski, P. Grzywacz, P. Balcerzak, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1996, 2919; e) A. T. Soldatenkov, S. A. Soldatova, A. V. Malkova, N. M. Kolyadina, V. N. Khrustalev, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2009, 45, 1410; f) J. C. Orejarena Pacheco, T. Opatz, *J. Org. Chem.*, 2014, 79, 5182.
- [27] a) R. Mahrwald, *Chem. Commun.* 2015, 51, 13868 – 13877; b) T. Saloranta, R. Leino, *Synlett* 2015, 26, 421 – 425; c) D. Lim, M. A. Brimble, R. Kowalczyk, A. J. A. Watson, A. J. Fairbanks, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 11907 – 11911.
- [28] a) H. A. van Kalker, S. van Rootselaar, F. S. Haasjes, F. P. T. J. Rutjes, F. L. van Delft, *Carbohydr. Res.* 2012, 362, 30 – 37; b) S.-L. Liu, X.-X. Shi, Y.-L. Xu, W. Xu, J. Dong, *Tetrahedron: Asymmetry* 2009, 20, 78 – 83; c) F. Dolhem, N. Smiljanic, C. Lièvre, G. Demailly, *Tetrahedron* 2006, 62, 7756 – 7761; d) M. Jørgensen, E. H. Iversen, R. Madsen, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 4625 – 4629; e) C. J. Railton, D. L. J. Clive, *Carbohydr. Res.* 1996, 281, 69 – 77; f) D. Horton, D. Koh, *Carbohydr. Res.* 1993, 250, 231 – 247; g) T. Henk, A. Giannis, K. Sandhoff, *Liebigs Ann. Chem.* 1992, 167 – 168.
- [29] a) A. Pałasz, D. Cież, B. Musielak, J. Kalinowska-Thůścik, *Tetrahedron* 2015, 71, 8911–8924; b) B. Voigt, R. Mahrwald, *Chem. Commun.* 2014, 50, 817–819; c) F. Zhang, C. Liang, X. Wu, H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 8498–8502; *Angew. Chem.* 2014, 126, 8638; d) C. Manna, S. Kumar Samanta, S. Kumar Ghosh, T. Pathak, *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 3971–3973; e) A. Pałasz, J. Kalinowska-Thůścik, M. Jabłoński, *Tetrahedron* 2013, 69, 8216–8227; f) B. Voigt, A. Matviitsuk, R. Mahrwald, *Tetrahedron* 2013, 69, 4302–4310; g) J. Wang, Q. Li, Z. Ge, R. Li, *Tetrahedron* 2012, 68, 1315–1320; przegląd wcześniejszych doniesień: M.-C. Scherrmann, *Top. Curr. Chem.* 2010, 295, 1–18.
- [30] a) S. Kusumi, S. Tomono, S. Okuzawa, E. Kaneko, T. Ueda, K. Sasaki, D. Takahashi, K. Toshima, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 15909–15912; b) P. Rawat, M. Kumar, N. Rahuja, D. S. L. Srivastava, A. K. Srivastava, R. Maurya, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, 21, 228–233; c) G. Matsuo, Y. Miki, M. Nakata, S. Matsumura, K. Toshima, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 7101–7106; d) K. Toshima, G. Matsuo, T. Ishizuka, Y. Ushiki, M. Nakata, S. Matsumura, *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2307–2313; e) K. Toshima, G. Matsuo, M. Nakata, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1994, 997–998; f) K. Toshima, G. Matsuo, T. Ishizuka, M. Nakata, M. Kinoshita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1992, 1641–1642.
- [31] a) T. Saloranta, C. Müller, D. Vogt, R. Leino, *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 10539 – 10542; b) A. Palmelund, R. Madsen, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 8248–8521; c) D. M. Gordon, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 7937–7938; d) E. Kim, D. M. Gordon, W. Schmid, G. M. Whitesides, *J.*

- Org. Chem. 1993, 58, 5500–5507; e) T.-H. Chan, C.-J. Li, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1992, 747–748; f) W. Schmid, G. M. Whitesides, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 6674 – 6675.
- [32] S. Jeanmart, R. J. K. Taylor, Tetrahedron Lett. 2005, 46, 9043 – 9048.
- [33] Z. Hong, L. Liu, C.-C. Hsu, C.-H. Wong, Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 7417 – 7421.
- [34] A. Ranoux, L. Lemiègre, M. Benoit, J.-P. Guégan, T. Benvegno, Eur. J. Org. Chem. 2010, 1314 – 1323.
- [35] Y. Kimura, S. Ito, Y. Shimizu, M. Kanai, Org. Lett. 2013, 15, 4130–4133.
- [36] M. Jäger, M. Hartmann, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 7809 – 7812.
- [37]. a) A. A. Hassan, P. T. Jørgensen, P. C. Stein, M. E. A. Fattah, I. I. A. El Gawad, E. B. Pedersen, Carbohydr. Res. 2004, 339, 1565 – 1568; b) H. M. I. Osborn, A. Turkson, Tetrahedron: Asymmetry 2009, 20, 2162 – 2166.
- [38]. a) J. Boisson, A. Thomasset, E. Racine, P. Cividino, T. Banchelin Sainte-Luce, J.-F. Poisson, J.-B. Behr, S. Py, Org. Lett. 2015, 17, 3662 ; b) N. J. Pawar, V. S. Parihar, A. Khan, R. Joshi, D. D. Dhavale, J. Med. Chem. 2015, 58, 7820; c) N. J. Pawar, V. S. Parihar, S. T. Chavan, R. Joshi, P. V. Joshi, S. G. Sabharwal, V. G. Puranik, D. D. Dhavale, J. Org. Chem. 2012, 77, 7873.

Tomas Bouwick