

AUTOREFERAT

**Chiralne sole triazoliowe pochodne monoterpenu jako prekursorzy
NHC wybranych reakcji asymetrycznych**

Zbigniew Rafiński

Załącznik do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego

**Obszar nauk ścisłych
Dziedzina nauk chemicznych
Dyscyplina naukowa: chemia**



Katedra Chemii Organicznej
Wydział Chemii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**
Wydział Chemii

Spis treści:

1.	Dane osobowe habilitanta.....	4
2.	Opis badań naukowych w ramach wniosku habilitacyjnego.....	5
2.1.	Tytuł osiągnięcia naukowego.....	5
2.2.	Wykaz publikacji stanowiących podstawę do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego.....	5
2.3.	Omówienie osiągnięcia naukowego.....	7
2.3.1.	Wprowadzenie.....	7
2.3.2.	Synteza chiralnych soli triazoliowych pochodnych (-)- β -pinenu oraz zastosowanie ich w asymetrycznej wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera...	13
2.3.3.	Synteza chiralnych soli triazoliowych pochodnych (-)-werbenonu oraz wykorzystanie ich w asymetrycznej wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera...	21
2.3.4.	Synteza prekursorów NHC pochodnych (1R)-kamfory oraz wykorzystanie ich w enancjoselektywnej wewnątrzcząsteczkowej krzyżowej reakcji benzoinowej.	23
2.3.5.	Asymetryczne organokatalityczne podejście do syntezy 2,2-dipodstawionych benzofuranonów katalizowane przez terpenowe NHC.....	26
2.3.6.	Synteza prekursorów NHC pochodnych bornanu zawierających układ spirocykliczny oraz wykorzystanie ich w asymetrycznej kondensacji benzoinowej.....	29
2.3.7.	Kataliza N-heteocyklicznymi karbenami w warunkach utleniających.....	32
2.3.8.	Podsumowanie.....	32
2.3.9.	Literatura cytowana.....	33
2.4.	Dalsze plany naukowo-badawcze: <i>Organokatalityczne strategie syntetyczne z udziałem NHC</i>	35
3.	Wykaz innych (nie wchodzących w skład osiągnięcia) opublikowanych prac naukowych wraz ze wskaźnikami dokonań naukowych.....	35
3.1.	Lista publikacji opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora	35
3.2.	Lista publikacji po uzyskaniu stopnia doktora nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego.....	38
4.	Patenty i zgłoszenia patentowe.....	39
5.	Granty.....	39
5.1.	Jako kierownik.....	39
5.2.	Udział jako wykonawca.....	40
6.	Recenzowanie publikacji i projektów naukowych.....	40
6.1.	Recenzowanie publikacji naukowych.....	40
6.2.	Recenzowanie projektów.....	40
6.3.	Udział w zespołach eksperckich i konkursowych.....	40
7.	Osiągnięcia dydaktyczne.....	40
7.1.	Kierownictwo i opieka nad pracami licencjackimi i magisterskimi.....	41
7.2.	Kierownictwo nad pracami doktorskimi.....	42

8.	Udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych.....	42
9.	Wykłady na zaproszenie.....	47
10.	Działalność popularyzatorska.....	47
11.	Nagrody i wyróżnienia.....	48
12.	Członkostwo w krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych	48
13.	Podsumowanie dorobku naukowego.....	48

1. Dane osobowe habilitanta

Imię i Nazwisko: Zbigniew Rafiński
Data i miejsce urodzenia: 29.03.1979, Golub-Dobrzyń
Miejsce zatrudnienia: Wydział Chemii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika
Gagarina 7, 87-100 Toruń
tel. +48 56 611 4530
e-mail: payudo@chem.umk.pl

Wykształcenie:

- 2003** Magister chemii, Wydział Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, specjalność: synteza organiczna. Tytuł pracy: *„Synteza analogów 4-hydroksyborylofenyloalaniny z funkcją eterową”*
Promotor: Prof. dr hab. Marek Zaidlewicz
- 2009** Doktor nauk chemicznych, Wydział Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika. Rozprawa doktorska pt. *„Synteza diselenidów monoterpenujących oraz stereoselektywna selenenylacja wiązań podwójnych węgiel-węgiel”*
Promotor: Prof. dr hab. Marek Zaidlewicz

Informacje o zatrudnieniu:

- Od 2013** Adiunkt w Katedrze Chemii Organicznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika
- 2011-2013** Asystent w Katedrze Chemii Organicznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika
- 2008-2011** Specjalista naukowo-techniczny, Wydział Chemii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika
- 2006-2008** Udział w projekcie firmy Investigen, Inc., z siedzibą w USA, finansowanym przez National Institute of Allergy and Infectious and Diseases realizowanym w Uniwersytecie Technologiczno – Przyrodniczym w Bydgoszczy pod opieką prof. Jerzego Pączkowskiego. Badania związane z opracowaniem metody fotochemicznego oznaczania DNA.

- 2003-2008 Studia Doktoranckie Chemii na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika
 2001-2003 Studia magisterskie na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika
 1998-2001 Studia licencjackie na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika

2. Opis badań naukowych w ramach wniosku habilitacyjnego

2.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

Chiralne sole triazoliowe pochodne monoterpenu jako prekursorzy NHC wybranych reakcji asymetrycznych

2.2. Wykaz publikacji stanowiących podstawę do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego

L.p.	Artykuł	IF
H1	Z. Rafiński,* A. Kozakiewicz, K. Rafińska „(-)-β-Pinene-Derived N-Heterocyclic Carbenes: Application to Highly Enantioselective Intramolecular Stetter Reaction” <i>ACS Catalysis</i> , 2014 , 4, 1404-1408 Praca wyróżniona w <i>SynFacts</i>, 2014, 10, 639	IF ₂₀₁₄ =9.312
	<p>Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu koncepcji badań, określeniu celu naukowego oraz zaplanowaniu i koordynacji badań. Wykonałem wszystkie prace eksperymentalne, zoptymalizowałem warunki prowadzenia reakcji modelowej, dokonałem syntezy substratów oraz związków ilustrujących zakres stosowalności metody jak i przeprowadzeniu wszystkich eksperymentów pokazujących użyteczność otrzymanych soli triazoliowych pochodnych układu pinanu. Zarejestrowałem widma NMR otrzymanych związków. Zanalizowałem i opracowałem wszystkie dane analityczne (widma NMR, IR, MS, chromatogramy etc.); przygotowałem część eksperymentalną do publikacji. Zredagowałem cały manuskrypt i przeprowadziłem go przez proces publikacji (kontakt z wydawcą, odpowiedzi na uwagi recenzentów, etc.). Kierowałem grantem obejmującym badania opisane w tej pracy. Mój udział procentowy szacuję na 90%.</p>	
H2	Z. Rafiński,* “Novel (-)-β-Pinene-derived Triazolium Salts – Synthesis and Application in Asymmetric Stetter Reaction” <i>ChemCatChem</i> , 2016 , 8, 2599-2603	IF ₂₀₁₆ =4.803
	<p>Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu koncepcji badań, określeniu celu naukowego oraz zaplanowaniu i koordynacji badań. Opracowałem wszystkie wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z elementami graficznymi (włączając dyskusję mechanistyczną) oraz część eksperymentalną („Experimental” i „Supporting Information”), wysłałem publikację do wydawcy czasopisma oraz przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Kierowałem grantem obejmującym badania opisane w tej pracy. Mój udział procentowy wynosi 100%.</p>	

- H3** Z. Rafiński,* M. P. Krzemiński „*Synthesis of (-)-Verbenone-derived Triazolium Salts and Their Application in Enantioselective Intramolecular Stetter Reaction*” *Catalysts*, **2019**, 9, 117 IF₂₀₁₉=3.465

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu koncepcji badań, określeniu celu naukowego oraz zaplanowaniu i koordynacji badań. Wykonałem wszystkie prace eksperymentalne, zoptymalizowałem warunki prowadzenia reakcji modelowej, dokonałem syntezy substratów oraz związków ilustrujących zakres stosowalności metody. Zanalizowałem i opracowałem wszystkie dane analityczne (widma NMR, IR, MS, chromatogramy etc.); przygotowałem część eksperymentalną do publikacji. Zredagowałem cały manuskrypt i przeprowadziłem go przez proces publikacji (kontakt z wydawcą, odpowiedzi na uwagi recenzentów, etc.). Kieruję grantem obejmującym badania opisane w tej pracy. **Mój udział procentowy szacuję na 95%.**

- H4** Z. Rafiński,* A. Kozakiewicz „*Enantioselective Synthesis of Chromanones Bearing Quaternary Substituted Stereocenters Catalyzed by (1R)-Camphor-Derived N-Heterocyclic Carbenes*” *J.Org. Chem.* **2015**, 80, 7468-7476 IF₂₀₁₅=4.785

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu koncepcji badań, określeniu celu naukowego oraz zaplanowaniu i koordynacji badań. Opracowałem wszystkie wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Experimental” i „Supporting Information”), wysłałem publikację do wydawcy czasopisma oraz przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Kierowałem grantem obejmującym badania opisane w tej pracy. **Mój udział procentowy szacuję na 95%.**

- H5** Z. Rafiński,* “*NHC-catalyzed organocatalytic asymmetric approach to 2,2-disubstituted benzofuran-3(2H)-ones containing fully substituted quaternary stereogenic center*” *Catalysts*, **2019**, 9, 192 IF₂₀₁₉=3.465

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu koncepcji badań, określeniu celu naukowego oraz zaplanowaniu i koordynacji badań. Opracowałem wszystkie wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Experimental” i „Supporting Information”), wysłałem publikację do wydawcy czasopisma oraz przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Kieruję grantem obejmującym badania opisane w tej pracy. **Mój udział procentowy wynosi 100%.**

- H6** Z. Rafiński,* A. Kozakiewicz, K. Rafińska „*Highly efficient synthesis of spirocyclic (1R)-camphor-derived triazolium salts: application in the catalytic asymmetric benzoin condensation*” *Tetrahedron*, **2014**, 70, 5739-5745 IF₂₀₁₄=2.641

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu koncepcji badań, określeniu celu naukowego oraz zaplanowaniu i koordynacji badań. Opracowałem wszystkie wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Experimental” i „Supporting Information”), wysłałem publikację do wydawcy czasopisma oraz przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Kierowałem grantem obejmującym badania opisane w tej pracy. **Mój udział procentowy szacuję na 90%.**

H7 Z. Rafiński,* „*Enantioselective benzoin condensation catalyzed by spirocyclic terpene-based N-heterocyclic carbenes*” *Tetrahedron*, **2016**, *8*, 1860-1867 IF₂₀₁₆=2.645

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu koncepcji badań, określeniu celu naukowego oraz zaplanowaniu i koordynacji badań. Opracowałem wszystkie wyniki eksperymentalne, zredagowałem cały tekst publikacji łącznie z elementami graficznymi oraz część eksperymentalną („Experimental” i „Supporting Information”), wysłałem publikację do wydawcy czasopisma oraz przygotowałem odpowiedzi na recenzje i wprowadziłem odpowiednie poprawki. Kierowałem grantem obejmującym badania opisane w tej pracy. **Mój udział procentowy wynosi 100%.**

H8 K. Dzieszkowski, Z. Rafiński* „*N-heterocyclic carbene catalysis under oxidizing conditions*” *Catalysts*, **2018**, *8*, 549 IF₂₀₁₈=3.465

Praca na zaproszenie

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu koncepcji pracy przeglądowej, zredagowaniu tekstu, korespondencji z biurem wydawcy oraz przygotowaniu odpowiedzi na recenzje. Kieruję grantem obejmującym tematykę badawczą opisywaną w tej pracy. **Mój udział procentowy szacuję na 80%.**

Sumaryczny *Impact Factor* prac składających się na osiągnięcie: **34.581**, gdzie IF (uśredniony) = 4.323.

2.3. Omówienie osiągnięcia naukowego

2.3.1. Wprowadzenie

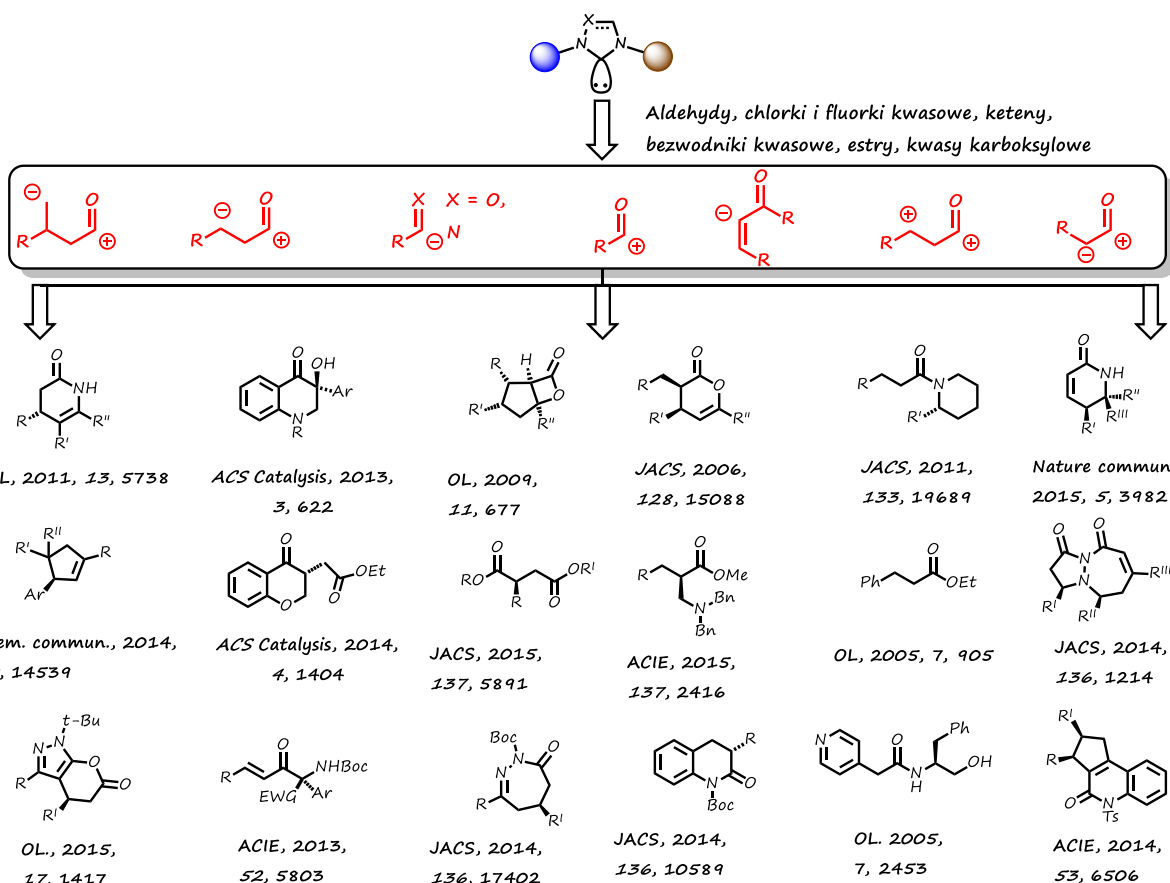
W ciągu ostatniej dekady nastąpił rozwój metodologii opartych o katalizę małowcząsteczkowych, względnie prostych organicznych molekuł, niezawierających w swojej strukturze atomów metali przejściowych. Cząsteczki te, nazwane organokatalizatorami, znalazły zastosowanie w licznych transformacjach chemicznych [1-3]. W odróżnieniu od katalizatorów opartych na kompleksach metali przejściowych z ligandami, organokatalizatory charakteryzują się większą trwałością na powietrzu i w wodzie. Pozwala to na efektywne manipulowanie warunkami reakcji w celu podniesienia szybkości i selektywności, niskimi kosztami produkcji i szeroką dostępnością. Kolejną zaletą katalizatorów organicznych jest brak obecności metali ciężkich w produktach, co ma

szczególne znaczenie w przemyśle farmaceutycznym. Ze względu na prostotę działania, umożliwiającą syntezę chiralnych, strukturalnie złożonych związków i stosunkową nietoksyczność, organokatalizatory znalazły szerokie zastosowanie w transformacjach chemicznych opartych na zasadach zielonej chemii [4]. Metodologia oparta o organokatalizę wykazuje ponadto wszelkie znamiona strategii biomimetycznej, w której małe cząsteczki organiczne naśladują chemiczne jak również stereochemiczne zachowania enzymów.

Enancjoselektywne reakcje katalityczne są głównym kierunkiem współczesnej syntezy organicznej. Większość aktualnie stosowanych selektywnych katalizatorów zawiera ekologicznie szkodliwe metale ciężkie takie jak: ruten, rod, iryd oraz pallad. Ze względu na wysoką toksyczność, zawartość tych pierwiastków w końcowym produkcie musi być na bardzo niskim poziomie (kilkanaście ppm), co wiąże się z trudnościami w oczyszczaniu oraz kosztami. Z tego względu poszukiwane są układy katalityczne, które zarówno nie zawierają metali grup przejściowych jak i wykazują wysoką aktywność katalityczną [5].

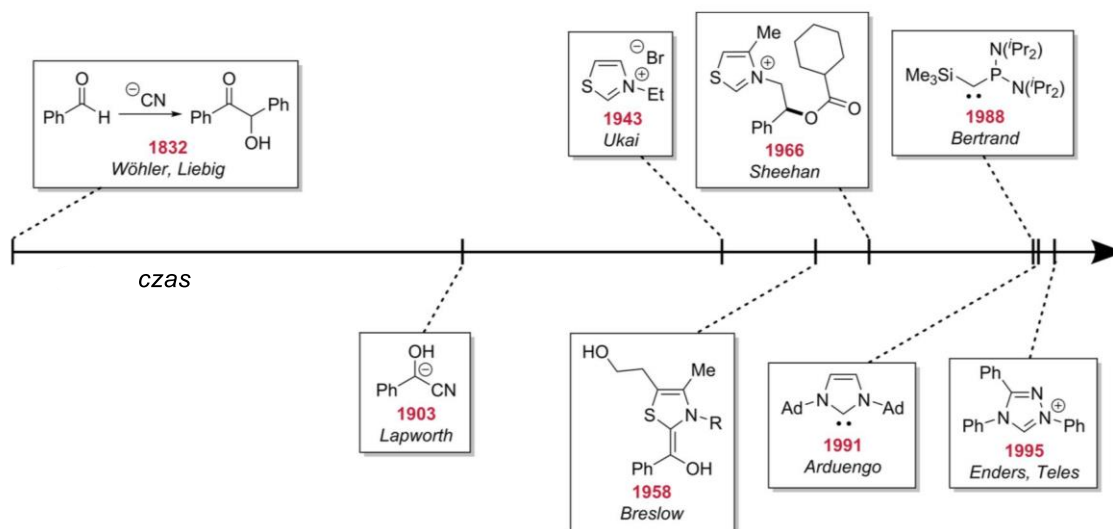
N-Heterocykliczne karbeny (NHC) reprezentują najszerzej poznaną grupę z rodziny nukleofilowych karbenów. NHC są powszechnie znane jako doskonałe ligandy w katalizie opartej o metale przejściowe i wykazują działanie mimetyczne do fosfin. Doprowadziło to do znacznych postępów w dziedzinie rutenowych katalizatorów metatezy olefin oraz Pd-NHC w reakcji sprzęgania typu cross-coupling [6-8]. Wspomniane ligandy są doskonałymi σ -donorami, z tego powodu mogą być stosowane, jako zamiennik fosfin w kompleksach z metalami. W większości przypadków, kompleksy NHC – metal zapewniają porównywalną stabilność i reaktywność, jak kompleksy związków fosfinowych z metalami. Co więcej w niektórych przypadkach NHCs wykazują w tym zakresie lepsze wyniki. Obok zdolności do tworzenia karbenoidów, w ostatnich latach istotnie wzrosło zainteresowanie rolą nukleofilowych karbenów jako organokatalizatorów. *N*-Heterocykliczne karbeny są wykorzystywane jako organokatalizatory promujące tworzenie nowych połączeń poprzez inwersję polarności reagenta (umpolung reaction) [3, 9-13]. Obok wysokiej reaktywności i selektywności, NHC są powszechnie uznawane za bezpieczne dla środowiska. Powodem takiego stanu rzeczy jest ich niska toksyczność, a reakcje z ich udziałem przebiegają w bardzo łagodnych warunkach.

Ogromny sukces NHC w organokatalizie można przypisać przede wszystkim ich elektronowym właściwościom prowadzącym do różnych mechanizmów działania w katalizie (Rys. 1). W zależności od otoczenia funkcji karbonylowej (układ α,β -nienasycony) oraz warunków reakcji (rodzaj zasady, zewnętrzny czynnik utleniający), zastosowanie organokatalizy karbenowej prowadzi do odwrócenia polarności reagenta (umpolung) umożliwiając generowanie unikalnych, wysoce reaktywnych form produktów pośrednich: anionu acylowego, acylowego enolanu, homoenolanu, γ -enolanu czy formy zwanej "aktywowanym karboksylanem" (acyl azolium). Wspomniane odwrócenie polarności umożliwiło powstanie całego spektrum możliwości zastosowań w różnych typach reakcji prowadząc do produktów, których otrzymanie nie było możliwe w oparciu o klasyczną syntezę organiczną [3].



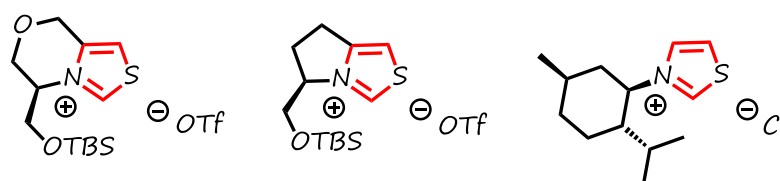
Rys. 1. Sposoby aktywacji funkcji karbonylowej

Pomimo że geneza związana z reaktywnością N-heterocyklicznych karbenów sięga przełomu XIX i XX wieku [14], to pierwszy opis wykorzystania soli azoliowych jako prekursorów NHC został opisany przez Ukai, który w 1943 roku wykazał, że sole tiazolowe w środowisku zasadowym są zdolne do tworzenia α -hydroksyketonów z aldehydów [15]. Stosowane przez Ukai sole tiazolowe były mimetykami naturalnego źródła karbenów – witaminy B1 (Rys. 2).



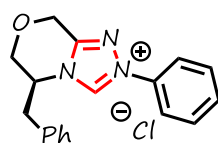
Rys. 2. Oś czasu rozwoju katalizy karbonylowej

Odkrycie to miało fundamentalne znaczenie, ponieważ pierwotnie stosowane jony cyjankowe generują achiralny produkt. Podczas gdy, sole tiazoliowe mogą być łatwo modyfikowane i dodatkowo działać jako źródło chiralności przeprowadzając reakcje stereoselektywnie. Niewątpliwym wpływem na zrozumienie mechanizmu działania procesu *umpolung* miał Breslow, który w 1958 r. wyjaśnił mechanizm homokondensacji benzoinowej wobec soli tiazolowych [16]. Widząc podobieństwo w reaktywności tiaminy do soli cyjankowych w tym modelu reakcji, Breslow zaproponował własny mechanizm zbliżony do przedstawionego wcześniej przez Lapwortha [17]. Dalszy rozwój struktury karbenów kształtował się w obszarze katalizy asymetrycznej, gdzie opracowano pierwsze chiralne prekursorzy NHC oparte o układ tiazolu. Prawdziwy przełom w katalizie karbenowej nastąpił w latach 70-tych ubiegłego wieku wraz z pierwszymi aplikacjami asymetrycznymi. Pierwsze katalizatory oparte były o pierścień tiazoliowy, a indukcja asymetryczna była na niewielkim poziomie (Rys. 3) [18-22].



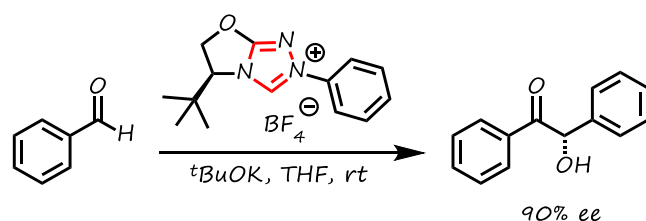
Rys. 3. Struktury chiralnych prekursorów NHC opartych o układ pierścienia tiazoliowego

W 1997 roku Leeper i Knight po raz pierwszy zaprezentowali syntezę chiralnych katalizatorów karbenowych w oparciu o pierścień triazoliowy (Rys 4) [23]. Zaprezentowana w pracy metodologia stanowiła punkt wyjścia do syntezy wszystkich dotychczas znanych i najbardziej efektywnych soli triazoliowych. Związki te, okazały się znacznie bardziej selektywnymi katalizatorami od ich tiazoliowych analogów. Spowodowane jest to między innymi obecnością podstawnika aromatycznego przy azocie, który zarówno stabilizuje karbenowy heterocykl jak i powoduje zawadę przestrzenną wpływając tym samym na wyższą stereoselektywność.



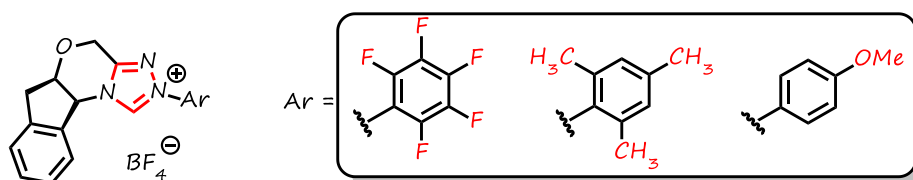
Rys. 4. Struktura chiralnej soli triazoliowej

Kolejne lata zapoczątkowały ogromny rozwój i postęp w syntezie nowych prekatalizatorów karbenowych oraz ich aplikacji w syntezie asymetrycznej. W 2002 roku Enders inspirowany badaniami Leepera otrzymał chiralną bicykliczną triazoliową sól pochodną (*S*)-*tert*-leucyny i użył jej do asymetrycznej kondensacji benzoinowej otrzymując α -hydroksyketon z wysokim 90% nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 1) [24].



Schemat 1. Wpływ struktury prekatalizatora NHC pochodnej (*S*)-*tert*-leucyny na enancjoselektywność w reakcji benzoinowej

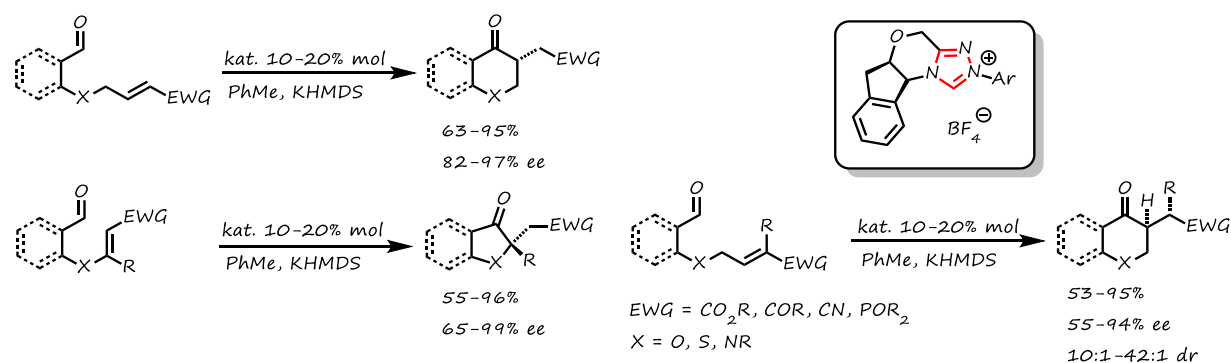
Intensywny rozwój wiedzy dotyczącej reakcji katalizowanych wobec NHC przyczynił się do wprowadzenia wielu zdolnych do promowania katalizatorów. Duży wkład w rozwój tej tematyki miały dwie niezależne grupy badawcze Rovis'a i Bode, które niezależnie od siebie opracowały wysoce efektywne prekatalizatory w oparciu o strukturę aminoindanolu (Rys. 5) [25-26].



Rys. 5. Struktury chiralnych soli triazoliowych opartych o układ aminoindanolu

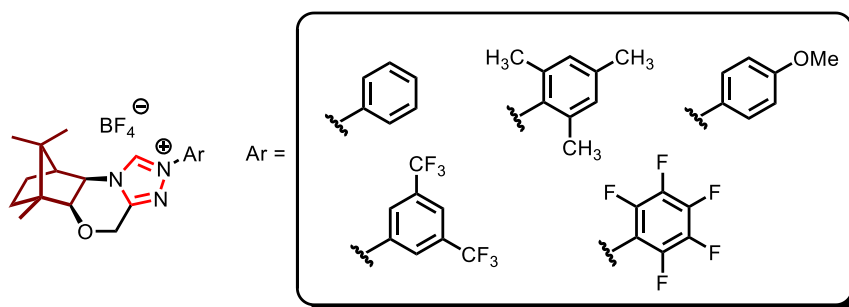
Okazało się, że wprowadzenie do pierścienia aromatycznego podstawników mający charakter elektronodonorowy lub elektronoakceptorowy miało kluczowe znaczenie dla nukleofilowości, reaktywności oraz selektywności otrzymywanych katalizatorów karbenowych.

Grupa Rovis'a zapoczątkowała badania z użyciem soli triazoliowych opartych o motyw strukturalny aminoindanolu w wielu modelach reakcji i pokazała ogromny potencjał w wykorzystaniu tych prekursorów NHC otrzymując szereg nowych układów heterocyklicznych o dużym znaczeniu biologicznym z wysokimi nadmiarami enancjo- i diastereoizomerycznymi (Schemat 2) [27-36].



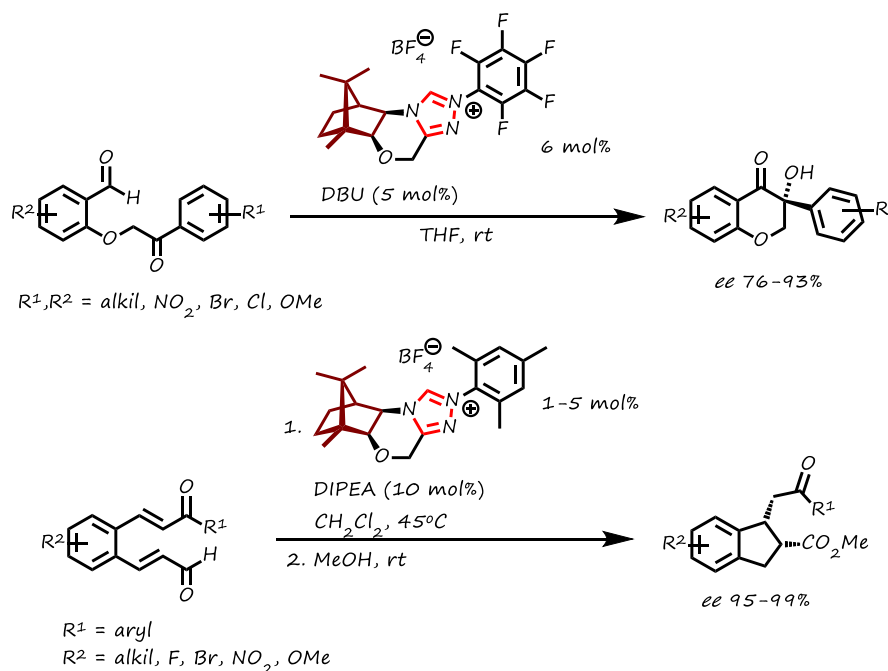
Schemat 2. Przykłady enancjoselektywnych reakcji katalizowanych wobec aminoindanолоwych NHC

Niewątpliwie ogromną inspiracją do podjęcia badań w poszukiwaniu nowych, skutecznych katalizatorów NHC miały prace You, który w 2008 roku zaprezentował syntezę prekursorów NHC wykorzystując motyw strukturalny (1*R*)-kamfory (Rys. 6) [37].



Rys. 6. Struktury soli triazoliowych pochodnych (1*R*)-kamfory

Sole triazoliowe pochodne kamfory wykazały dużą użyteczność, aktywność katalityczną oraz selektywność w licznych transformacjach prowadząc do produktów z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (Schemat 3) [38-39].



Schemat 3. Przykłady reakcji katalizowanych solami triazoliowymi pochodnymi (1*R*)-kamfory

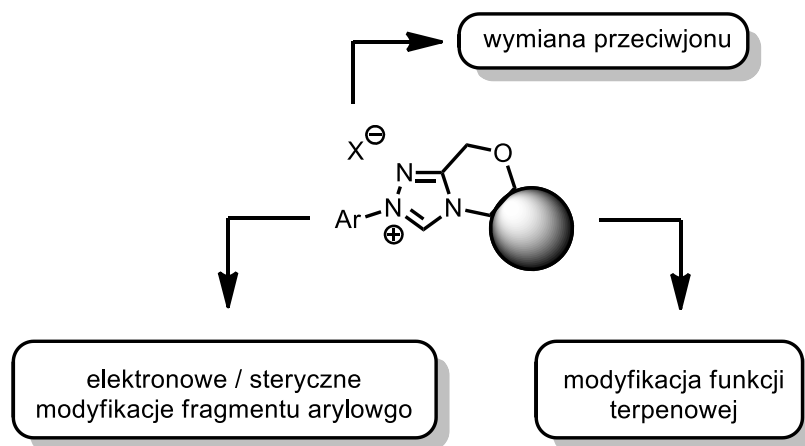
Były to przykłady, w których sole triazoliowe pochodzenia naturalnego łączą reaktywność pierścienia heterocyklicznego z selektywnością oddziaływań związków naturalnych. Wysoka stereoselektywność szeregu reakcji z udziałem organokatalizatorów karbenowych oraz szerokie spektrum możliwości zastosowań w nowych typach reakcji sprawia, że poszukiwanie nowych i wydajnych *N*-heterocyklicznych karbenowych katalizatorów jest szczególnie interesującym kierunkiem współczesnych badań.

Inspirowany pierwszymi przykładami syntezy i zastosowań terpenowych soli triazoliowych jako prekatalizatorów NHC oraz biorąc pod uwagę w doświadczenie w

zakresie chemii terpenów, jako ogólny cel badań prowadzonych w ramach omawianego osiągnięcia naukowego podjąłem się opracowania nowych, efektywnych oraz selektywnych prekursorów *N*-heterocyklicznych karbenów wywodzących się z układów monoterpenowych. W szczególności, cele prac obejmowały:

- Opracowanie metodologii syntezy chiralnych monoterpenowych soli triazoliowych pochodnych bicyklicznych układów jako prekursorów *N*-heterocyklicznych karbenów, stanowiących enancjoselektywne organokatalizatory,
- Wykorzystanie otrzymanych organokatalizatorów NHC w wybranych modelach reakcji, tj. enancjoselektywnej wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera z zawiązaniem pierścienia pięcio- i sześciocłonowego, wewnątrzcząsteczkowej krzyżowej reakcji benzoinowej oraz w homokondensacji benzoinowej.
- Zbadanie i porównanie wpływu struktury terpenowych organokatalizatorów i również warunków reakcji na aktywność katalityczną oraz indukcję asymetryczną w powyższych modelach reakcji.

Duża różnorodność strukturalna enancjomerycznie czystych monoterpenów, dostęp w dużej części do obu form enancjomerycznych, oraz stosunkowo niski koszt zakupu daje ogromne możliwości pod względem wyboru strukturalnego oraz modyfikacji przyszłych katalizatorów (Rys. 7). Możliwe modyfikacje to:



Rys. 7. Możliwe modyfikacje prekatalizatorów NHC

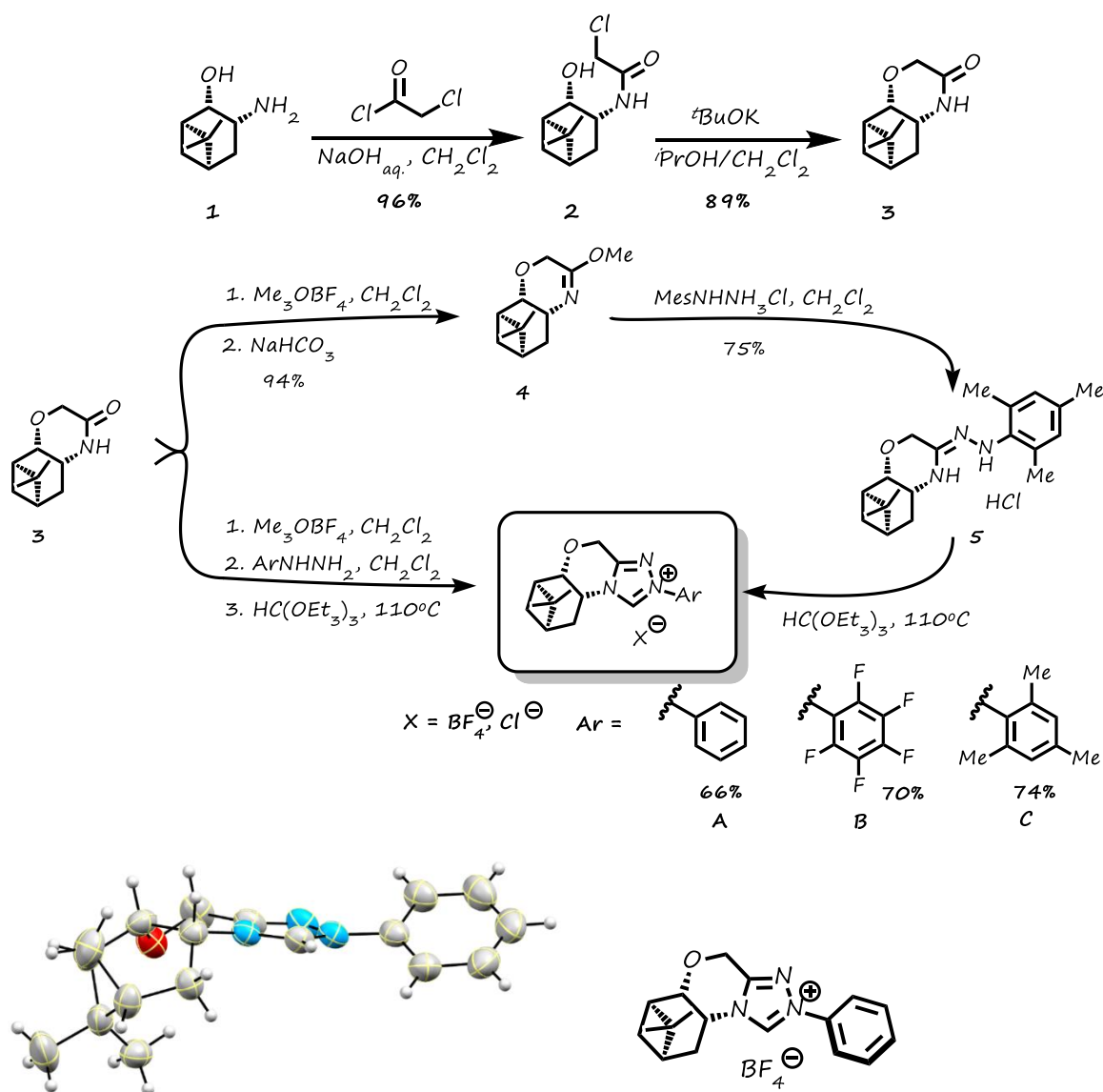
2.3.2. Synteza soli triazoliowych pochodnych (–)- β -pinenu oraz zastosowanie w ich w asymetrycznej wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera (H1-H2)

Pierwsze doniesienia literaturowe dotyczące syntezy soli triazoliowych pochodnych (1*R*)-kamfory dostarczyły inspiracji do podjęcia prac nad opracowaniem syntezy nowych karbenowych organokatalizatorów, opartych o układ pierścienia 1,2,4-triazolu oraz wywodzących się z innych bicyklicznych układów monoterpenowych. Jednym z kluczowych etapów na drodze syntezy tego typu soli triazoliowych jest wprowadzenie funkcji aminoalkoholowej, która pozwala w dalszych etapach na utworzenie pierścienia 1,2,4-

triazoliowego. Stąd też, pierwszym efektem podjętych prac było wykorzystanie bicyklicznego szkieletu β -pinenu. Motyw strukturalny układu pinanu był z powodzeniem wykorzystywany wcześniej w roli pomocników chiralnych lub ligandów w syntezie asymetrycznej dając produkty z wysokim nadmiarem enancjomerycznym [40-45].

Biorąc pod uwagę powyższe fakty, do badań wykorzystałem aminoalkohol **1**, pochodną (-)- β -pinenu, którego krótka i wydajna synteza została opisana w literaturze (**H1**) [46]. Dalsze etapy związane z utworzeniem cyklicznego amidu **3** oraz zawiązaniem pierścienia triazoliowego wymagały optymalizacji warunków na każdym etapie reakcji (Schemat 4). W przypadku reakcji anulacji do laktamu **3**, najlepsze rezultaty uzyskałem stosując dwuetapową metodę, w której chlorek kwasowy kwasu chlorooctowego ulega podstawieniu do grupy aminowej, a następnie w warunkach zasadowych utworzony chloroamid **2** ulega zamknięciu do pierścienia sześciocłonowego. Utworzenie soli triazoliowej można zrealizować na dwa sposoby i zależne jest od użytej arylohydrazyny. Dla arylohydrazyn niezwiązanych w formie chlorowodoru, zawiązanie pierścienia heterocyklicznego przebiega w myśl procedury „one pot” z wykorzystaniem odczynnika metylującego, soli Merweeina, przekształceniem soli eteru iminy w amidrazon działając arylohydrazyną oraz finalnie cyklizacją z użyciem ortomrówczanu trietylu. Tą drogą uzyskałem sole triazoliowe podstawione grupą fenyłową **A** oraz silnie akceptorową grupą pentafluorofenyłową **B** przy drugim atomie azotu pierścienia 1,2,4-triazoliowego. Bogate elektronowo arylohydrazyny jak np. mezytylohydrazyna, z uwagi na dużą podatność na utlenienie, dostępne są w formie odpowiednich chlorowodorów. Stąd też procedura z ich użyciem wymaga pewnych modyfikacji. A związane jest to z pierwszym etapem syntezy, w którym uzyskaną sól tetrafluoroboranową eteru iminy uwalnia się do eteru iminy **4**, który w dalszym etapie ulega reakcji z chlorowodorkiem arylohydrazyny, a następnie w obecności ortomrówczanu trietylu, amidrazon **5** cyklizuje z utworzeniem pierścienia triazoliowego.

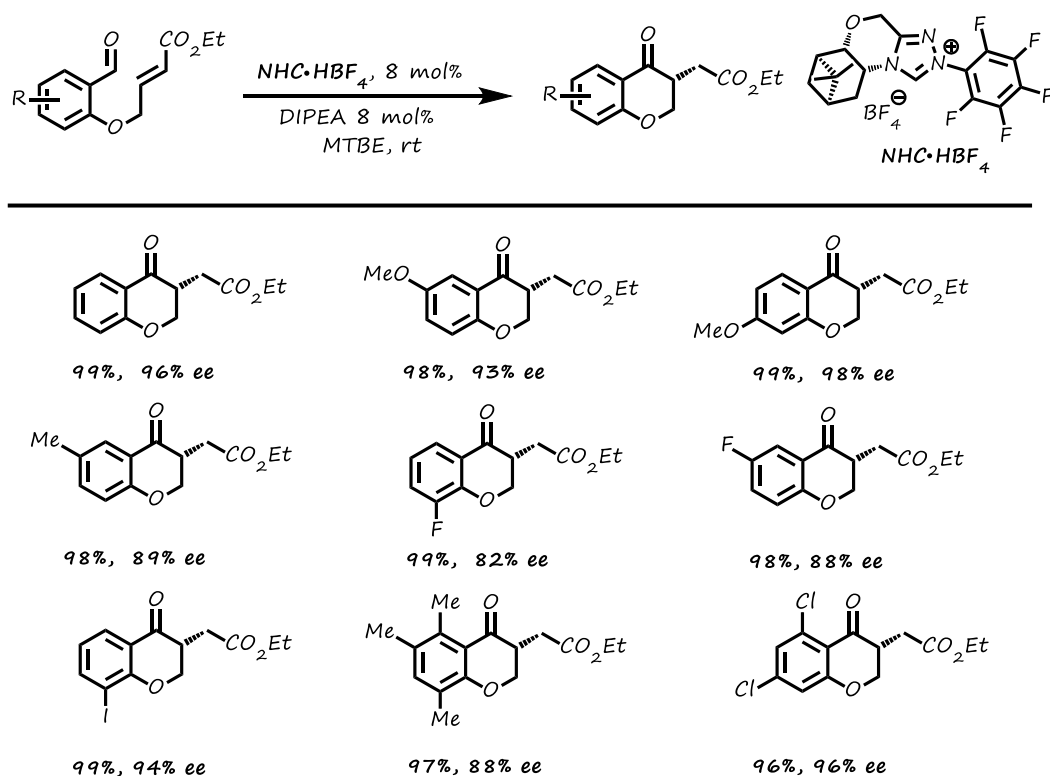
Wykorzystując te dwa podejścia syntetyczne uzyskałem trzy nowe prekursory NHC pochodne układu pinenu modyfikowane podstawnikami elektronodonorowymi lub elektronoakceptorowymi w pierścieniu aromatycznym. Ponadto, dla pochodnej fenyłowej **A**, strukturę soli potwierdziłem analizą rentgenostrukturalną.



Schemat 4. Synteza prekatalizatorów NHC pochodnych (-)- β -pinenu

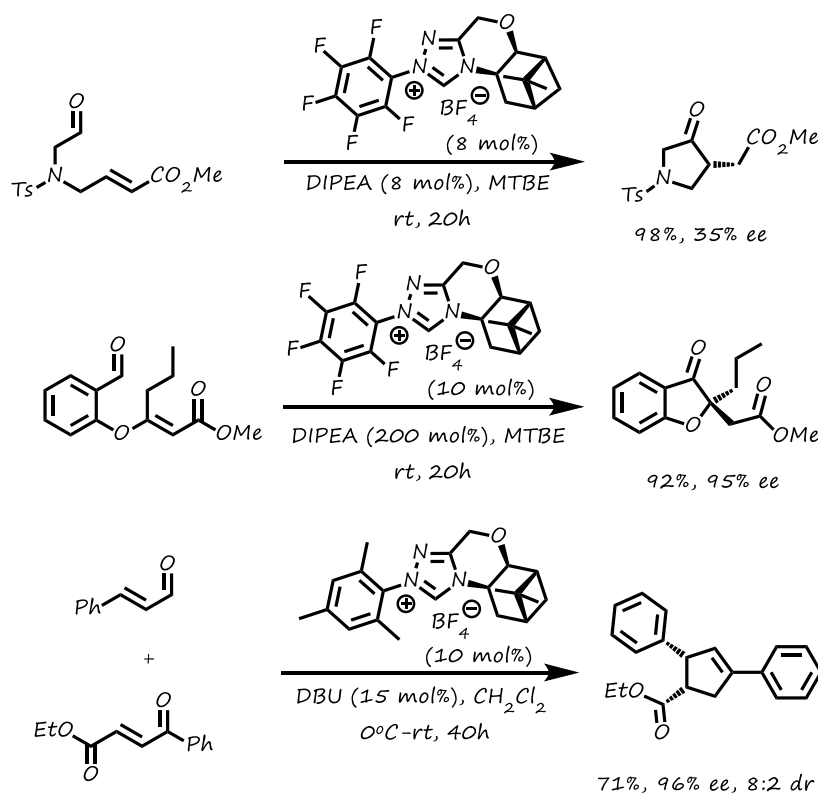
Właściwości katalityczne chiralnych soli triazoliowych **A-C** pochodnych (-)- β -pinenu wyznaczyłem wykorzystując modelową, wewnątrzcząsteczkową reakcję Stettera, w której produktami reakcji są pochodne chromanonów. Spośród otrzymanych prekatalizatorów pełną konwersję uzyskałem jedynie dla soli z podstawnikiem pentafluorofenylowym **B**. Wysoka aktywność katalityczna tego karbenu wynika ze stabilności adduktu oraz procesu odwracalności pierwszego etapu reakcji Stettera. Ubogie elektronowo katalizatory NHC są preferowane w reakcjach, w których towarzyszy tworzenie anionu acylowego, a równowaga silnie przesunięta jest w prawą stronę. Co istotniejsze, stereoselektywność reakcji katalizowanej wobec *in situ* generowanego karbenu z soli **B** była bardzo wysoka, a oczekiwany produkt otrzymałem z 99% wydajnością oraz 94% nadmiarem enancjomerycznym. Dalsze badania koncentrowały się na przetestowaniu wpływu różnych zmiennych eksperymentalnych, w tym użytego rozpuszczalnika, zasady, ilości użytego katalizatora oraz temperatury. Generalnie, efektywne prowadzenie reakcji wymaga użycia rozpuszczalnika o

nieznaczej polarności, np. toluen, eter *tert*-butylo-metylowy (MTBE), eter cyklopentylometylowy (CPME) czy eter *tert*-amylowo-metylowy (TAME). Najlepsze wyniki uzyskałem dla reakcji prowadzonych w eterze *tert*-butylo-metylowym z użyciem DIPEA jako zasady w temperaturze pokojowej przez 20h. Oczekiwany produkt reakcji Stettera powstawał z pełną konwersją, niemalże ilościowo, oraz wysoką wartością nadmiaru enancjomerycznego (96% ee). Następnie, mając opracowane warunki reakcji modelowej, zbadałem zakres stosowalności opracowanej metodologii wykorzystując mono-, di- oraz tripodstawione pochodne aldehydu salicylowego. We wszystkich przypadkach, zarówno podstawniki elektronodonorowe jak również elektronoakceptorowe były dobrze tolerowane w warunkach reakcji, prowadząc do pochodnych chromanonów z bardzo wysokimi wydajnościami (94-99%) oraz nadmiarami enancjomerycznymi (Schemat 5). Dla dipodstawionych alkilowych pochodnych zaobserwowałem spadek nadmiaru enancjomerycznego, który pogłębiał się ze wzrostem zawady przestrzennej grupy alkilowej.



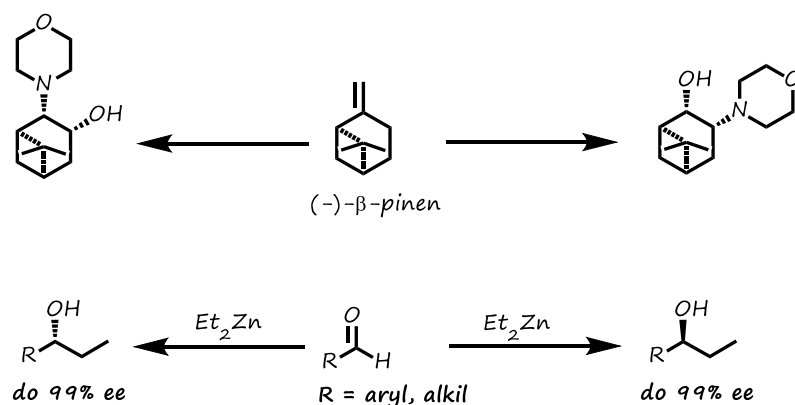
Schemat 5. Enancjoselektywna wewnątrzcząsteczkowa reakcja Stettera katalizowana wobec NHC **B**

Opracowany układ katalityczny zawierający silnie elektronoakceptorowe podstawniki w pierścieniu aromatycznym wykazał doskonałą aktywność katalityczną dla szerokiej gamy pochodnych aldehydów salicylowych, prowadząc do chiralnych chromanonów z nadmiarami enancjomerycznymi do 98% przy użyciu zaledwie 8 mol% prekatalizatora **B**. Użyteczność syntetyczną soli triazoliowych pochodnych (-)-β-pinenu przedstawiłem również na przykładzie innych wariantów reakcji Stettera oraz w krzyżowej reakcji benzoinowej z następczym przegrupowaniem Copa (Schemat 6).



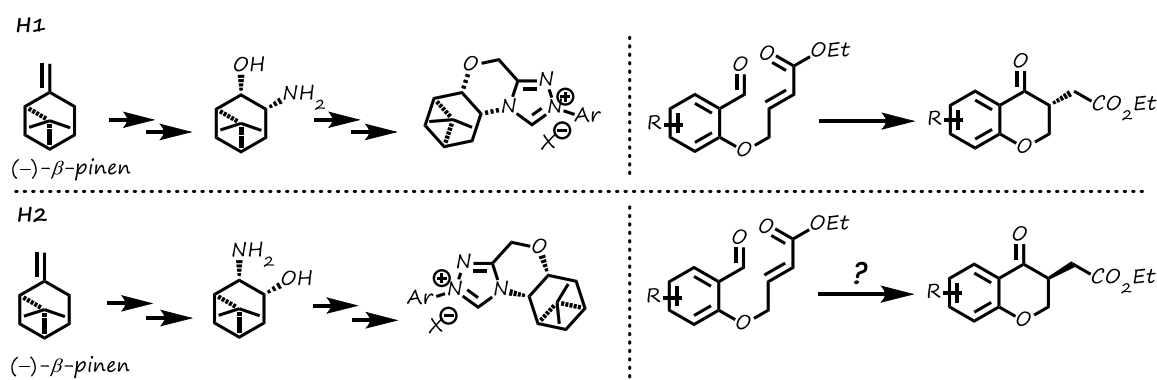
Schemat 6. Przykłady aplikacji NHC **B** i **C** w innych modelach reakcji.

Zachęcony skutecznością katalityczną oraz wysoką stereokontrolą prekatalizatorów **B** i **C** pochodnych (-)- β -pinenu postanowiłem kontynuować badania z użyciem tego monoterpenu w obszarze reakcji Stettera. Niestety, w przypadku stosowanych terpenowych soli triazoliowych, (-)- β -pinen jest naturalnym enancjomerem. Jego przeciwny enancjomer (+)- β -pinen, można jedynie otrzymać na drodze syntetycznej z bardzo drogiego (+)- α -pinenu. Koszt zakupu (-)- β -pinenu waha się w granicach 250 zł/1L, podczas gdy w przeliczeniu na 1L cena (+)- α -pinenu wynosi 53000 zł (25g – 1330 zł). Z punktu widzenia syntezy asymetrycznej dostęp do obu form enancjomerycznych katalizatora jest szczególnie pożądany, ponieważ pozwala na syntezę produktu o określonej konfiguracji stereochemicznej. W poszukiwaniu rozwiązania tego problemu, moją uwagę zwróciła publikacja zespołu Singarama, w której zaprezentowano syntezę regioizomerycznych aminoalkoholi pochodnych (-)- β -pinenu i wykazano że zastosowanie ich w reakcji addycji dietylocynku do aldehydów prowadzi do otrzymywania produktów o przeciwnej konfiguracji stereochemicznej (Schemat 7) [47]. Możliwość kontroli stereochemicznej poprzez zmianę relacji położenia względem siebie grupy hydroksylowej i aminowej była inspiracją do dalszych badań.



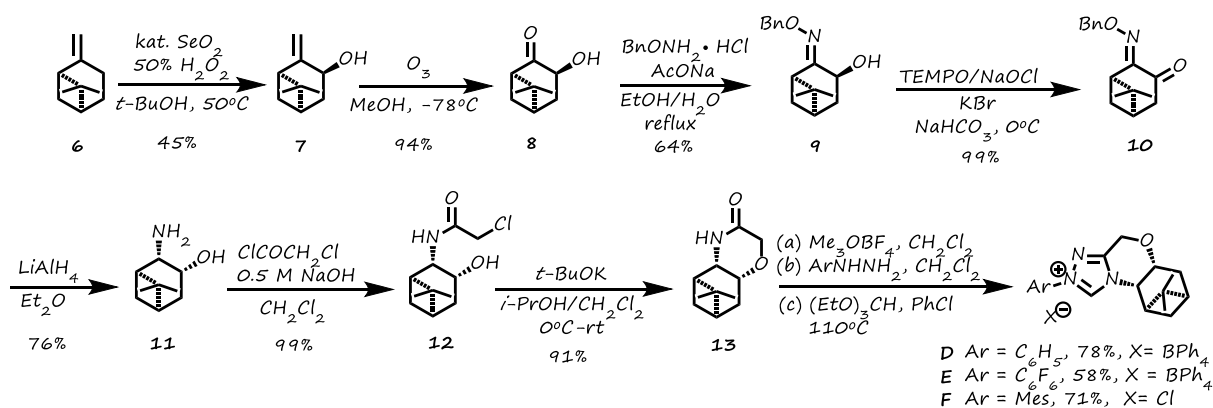
Schemat 7. Addycja dietylocynku do aldehydów katalizowana przez regioizomeryczne aminoalkohole

Mając na uwadze powyższe przesłanki, podjąłem się opracowania metodologii syntezy regioizomerycznego aminoalkoholu, w którym występować będzie odwrócona relacja grupy hydroksylowej i aminowej względem opracowanego uprzednio aminoalkoholu (**H2**). Założyłem że dla tego typu prekatalizatorów NHC reakcja przebiegać będzie z utworzeniem produktów o przeciwnej stereochemii (Schemat 8).



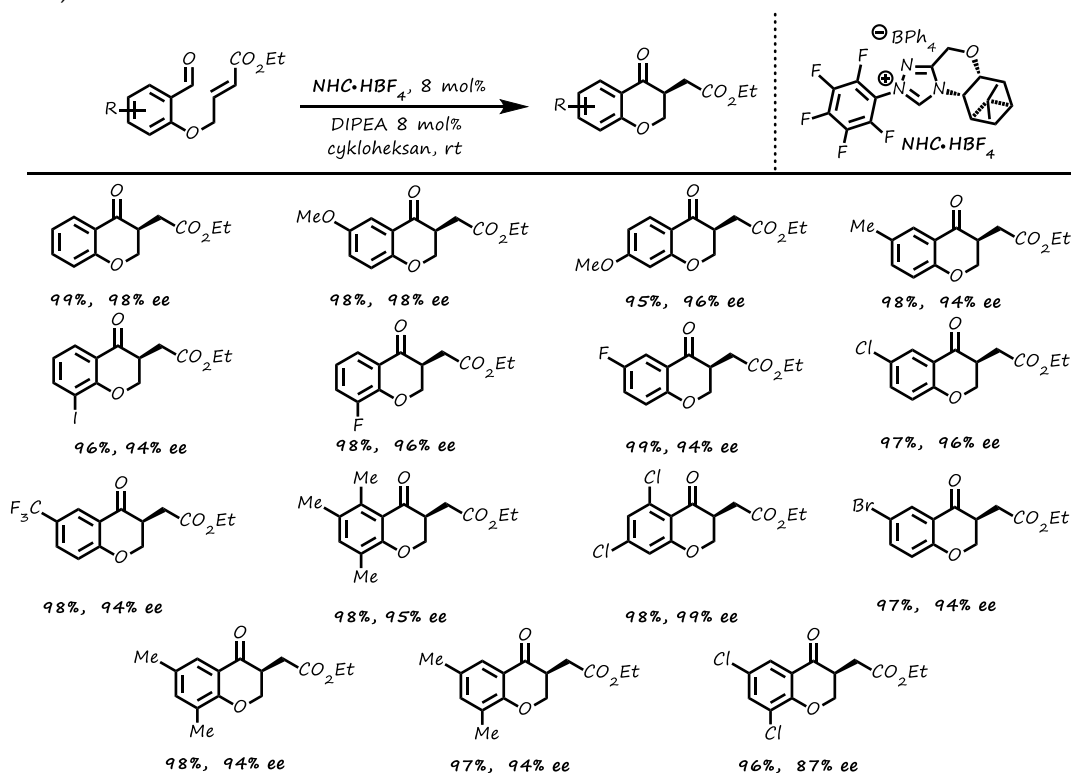
Schemat 8. Koncepcja badań

W celu potwierdzenia tej hipotezy, opracowałem i przeprowadziłem syntezę aminoalkoholu **11** na chiralnym szkielecie (-)-β-pineny w oparciu o oryginalną ścieżkę syntezy. Pięcioetapowa synteza tego typu połączeń obejmuje allilowe utlenianie (-)-β-pineny nadtlaniem wodoru wobec katalitycznych ilości ditlenku selenu, ozonolizę oraz przekształcenie grupy karbonylowej w *O*-benzylowy eter oksymu **9**. Następnie grupa hydroksylowa **9** została utleniona do ketonu **10** stosując łagodne warunki wobec NaOCl/TEMPO. Ostatecznie eter ketooksymu **10** został stereoselektywnie zredukowany w jednym kroku do aminoalkoholu **11** stosując LiAlH₄ jako czynnik redukujący. Dalsze transformacje zmierzające do utworzenia soli triazoliowych **D-F** były analogiczne jak dla soli triazoliowych opisanych w **H1**. Z uwagi na trudności wynikające z oczyszczenia soli zastosowałem metatezę przeciwjonu z tetrafluoroboranowego na tetrafenylboranowy. Ten zabieg pozwolił na izolację czystych prekatalizatorów NHC **D-F**.



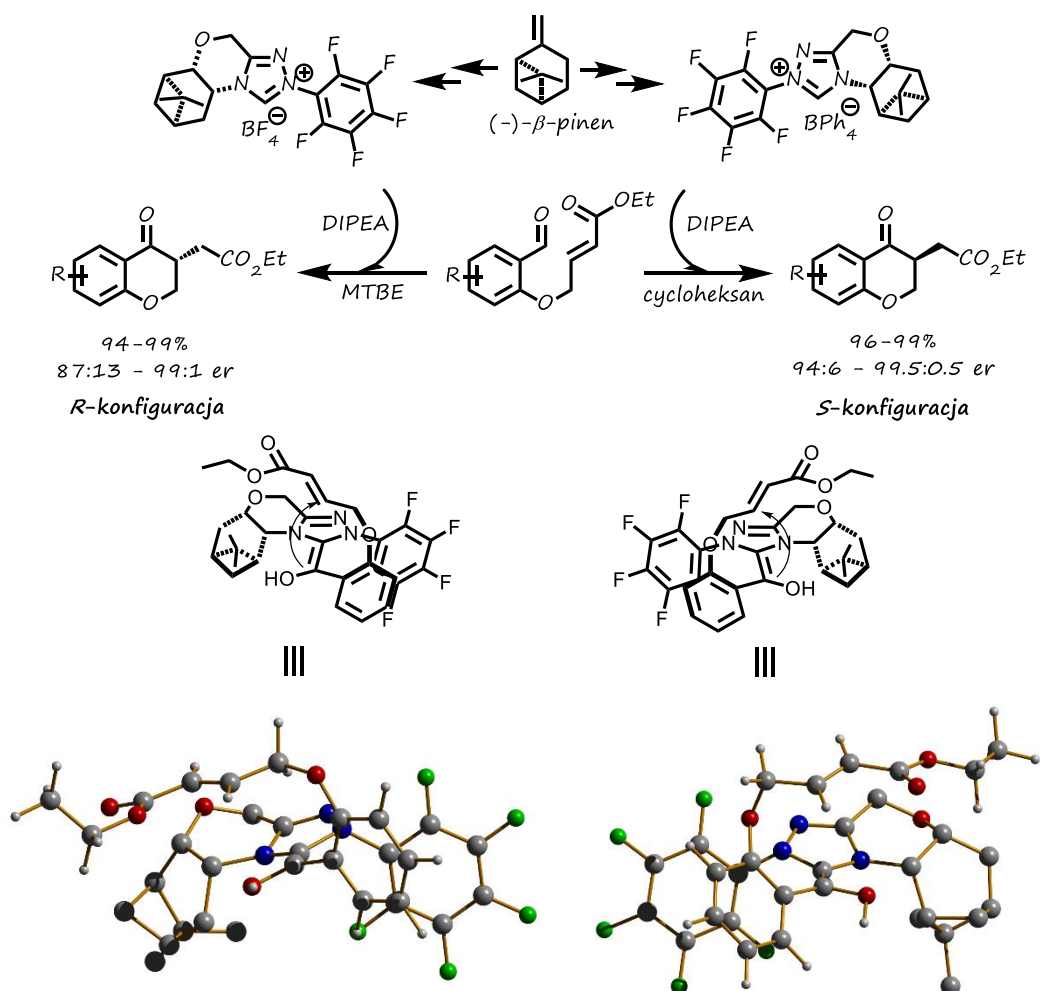
Schemat 9. Synteza regioizomerycznych organokatalizatorów pochodnych (-)-β-pineny.

Wykorzystując ten sam model wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera, zbadalem aktywność katalityczną organokatalizatorów **D-F** oraz porównalem wpływ obu struktur katalizatorów NHC na stereochemiczny kierunek reakcji. W wyniku optymalizacji reakcji modelowej prekatalizator **E** z ugrupowaniem pentafluorofenylowym wykazał doskonałą aktywność katalityczną, wysoki nadmiar enancjomeryczny (98% ee) oraz co istotne, otrzymałem produkt reakcji o przeciwnej stereochemii. Zakres stosowności substratów został rozszerzony o szeroką gamę mono-, di-, oraz tripodstawionych pochodnych zawierających ugrupowania elektronodonorowe jak i elektronoakceptorowe. Podobnie jak w przypadku wcześniej dyskutowanej reakcji z udziałem (-)-β-pinenowych prekursorów NHC (**H1**), wewnątrzcząsteczkowa reakcja Stettera z udziałem regioizomerycznego prekatalizatora przebiegała z bardzo wysokimi wydajnościami oraz doskonałą enancjoselektywnością (Schemat 10).



Schemat 10. Enancjoselektywna reakcja Stettera katalizowana wobec NHC **E**

Udowodniłem, że poprzez modyfikację struktury pinanu w solach triazoliowych, polegającą na zamianie pozycji grupy aminowej oraz hydroksylowej względem siebie, możliwa jest kontrola stereochemiczna nowoutworzonego centrum stereogenicznego. Warto również podkreślić, że chiralne sole triazoliowe jako karbenowe organokatalizatory były niemalże w tym samym stopniu efektywne (Schemat 11).



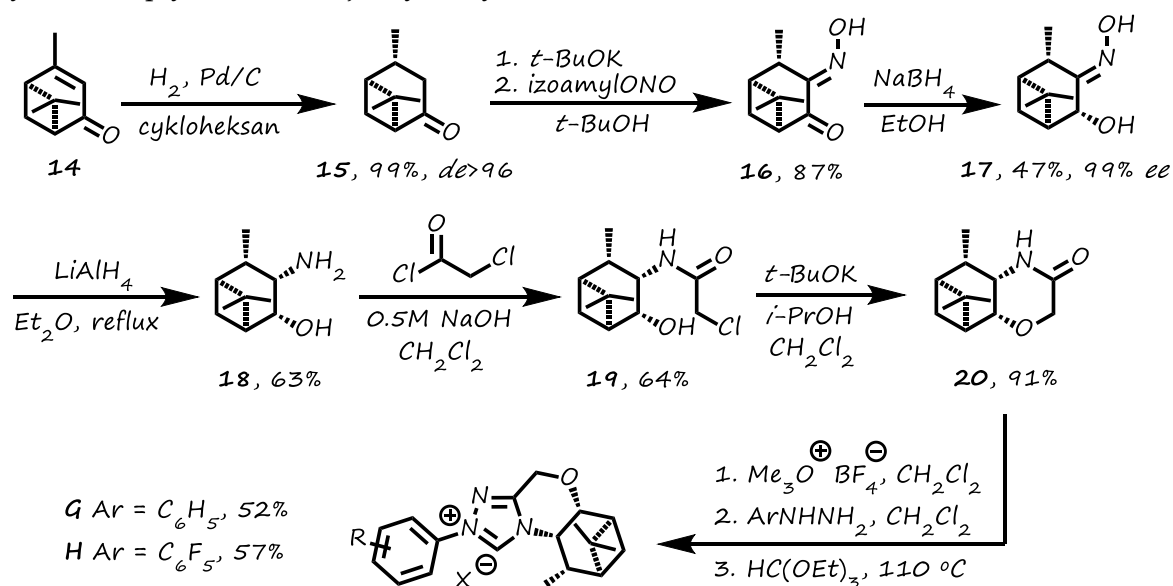
Schemat 11. Postulowany model stereochemiczny wewnętrzcząsteczkowej reakcji Stettera katalizowanej przez NHC E

Analiza rezultatów stereochemicznych wewnętrzcząsteczkowej reakcji Stettera katalizowanych przez generowane *in situ* karbeny z soli triazoliowych **B** i **E** pozwoliły mi zaproponować model stereochemiczny wyjaśniający enancjoselektywność konfiguracji R/S obu stanów przejściowych. Wysoką stereoselektywność można wytłumaczyć przez wzajemną orientację akceptora Michaela oraz chiralnej części układu pinanu, które układają się po przeciwnych stronach płaskiego pierścienia triazoliowego. Najniższa wartość energii dla obu stanów przejściowych została wyznaczona za pomocą metod obliczeniowych (DFT/B3LYP/6-311+G(d,p) bez użycia modelu solwatacyjnego. Atak aktywnej formy anionu acylowego na

wiązanie podwójne α,β -nienasyconego estru prowadzi do utworzenia produktu o konfiguracji stereochemicznej zależnej od struktury karbenowego organokatalizatora.

2.3.3. Synteza chiralnych soli triazoliowych pochodnych (1*S*)-(–)-werbenonu oraz wykorzystanie ich w asymetrycznej wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera (H3)

Kontynuując zainteresowanie rozwojem metodologii syntezy nowych chiralnych *N*-heterocyklicznych karbenowych organokatalizatorów, szczególnie tych wywodzących się z łatwo dostępnych naturalnych źródeł chiralności oraz mając na uwadze bardzo dobre rezultaty pod względem aktywności oraz stereoindukcji katalizatorów z grupy (–)- β -pinenu, moją uwagę wzbudził układ werbenonu, który należy do grupy monoterpenu bicyklicznych o szkielecie pinanu. Podstawowe wyzwanie związane z realizacją tej syntezy wynikało po pierwsze z braku dostępności enancjomerycznie czystego (1*S*)-(–)-werbenonu, a po drugie protokół syntetyczny zakładał tworzenie trzech nowych centrów stereogenicznych. Analizując model zaprojektowanej cząsteczki NHC oczekiwałem, że położenie podstawnika metylowego blisko karbenowego atomu węgla może mieć wpływ na ukierunkowane zatłoczenie przestrzenne, dodatkowo wzmacniane przez tę grupę, a tym samym efektywniej wywierać wpływ na indukcję asymetryczną.

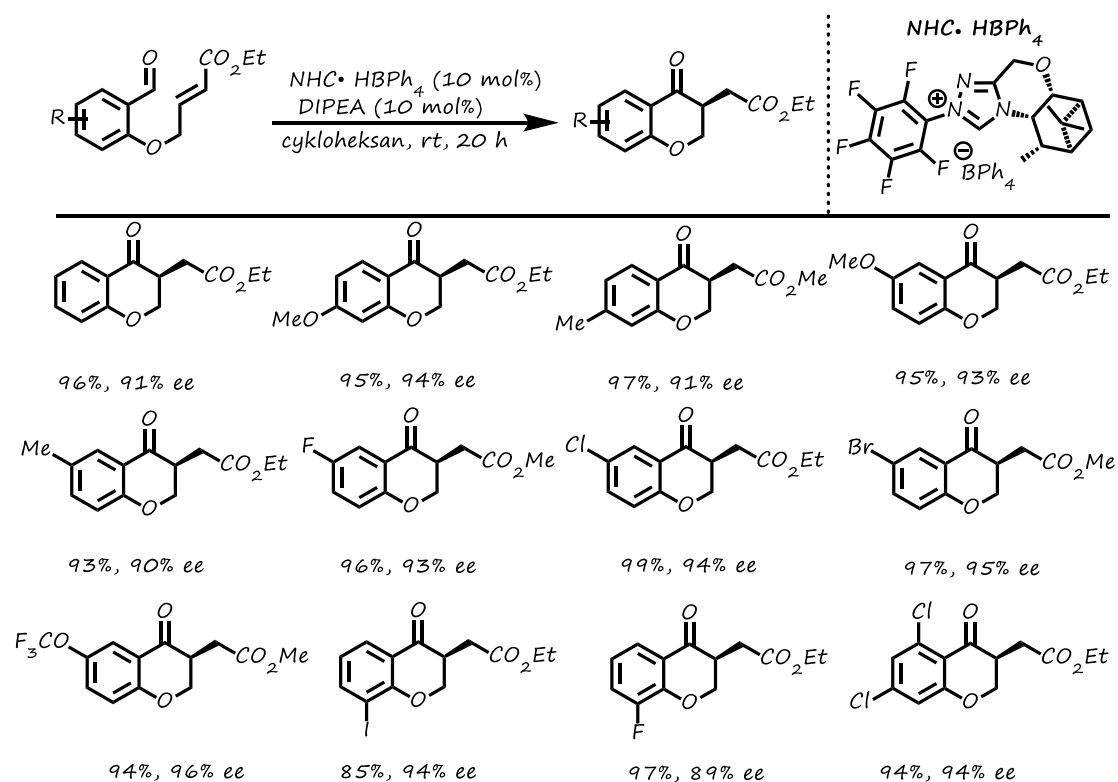


Schemat 12. Synteza soli triazoliowych pochodnych (1*S*)-(–)-werbenonu

Prace rozpocząłem od przekształcenia (1*S*)-(–)-werbenonu **14** do *cis*-werbanonu **15** na drodze katalicznego uwodornienia wiązania podwójnego (Schemat 12). Proces ten przebiegał z wysoką diastereoselektywnością, $de > 96\%$. Kolejny etap związany był z wprowadzeniem funkcji oksymowej w pozycji α do grupy karbonylowej. Z uwagi na fakt, że wyjściowy (1*S*)-(–)-werbenon cechował się czystością enancjomeryczną wynoszącą zaledwie 56%, podjęte na tym etapie próby wzbogacenia enancjomerycznego krystalicznego ketooksymu **16** zakończyły się niepowodzeniem. W związku z powyższym postanowiłem częściowo zredukować układ ketooksymu **16**, nie naruszając ugrupowania oksymowego. Redukcja borowodorkiem sodu, a

następnie krystalizacja surowego produktu dała hydroksyoksym **17** z nadmiarem enancjomerycznym 99%. Dalsza redukcja grupy oksymowej w syntezie aminoalkoholu **18** zachodzi również stereoselektywnie od strony mniej osłoniętej dając grupy aminową i hydroksylovą o konfiguracji *cis* względem siebie oraz mostka *gem*-dimetylowego. Protokoły umożliwiające dalszą funkcjonalizację aminoalkoholu **18** do końcowych soli triazoliowych pozwoliły na uzyskanie pochodnej fenylowej **G** oraz pentafluorofenylowej **H**. Niestety dla soli z grupą mezytylową nie udało się uzyskać oczekiwanego produktu.

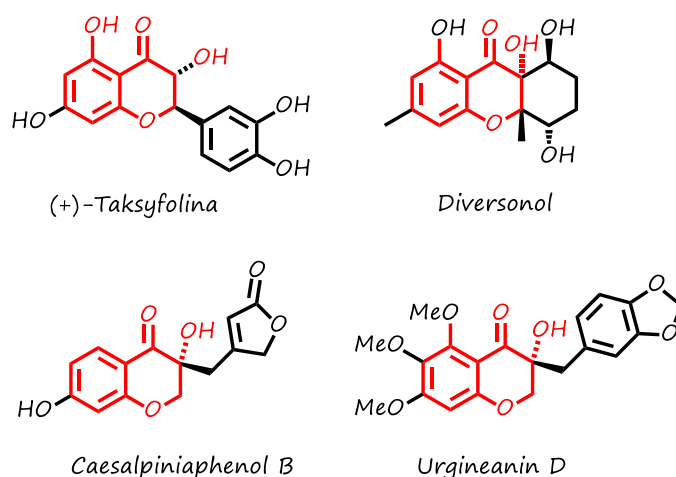
Podobnie jak w poprzednich pracach (**H1**, **H2**), nowe katalizatory NHC **G**, **H** przetestowano w modelowej reakcji wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera (Schemat 13). Dobór prekursora NHC oraz optymalizacja warunków prowadzenia reakcji modelowej wykazała podobnie jak w przypadku wcześniej stosowanych katalizatorów NHC pochodnych β -pinenu, że katalizator perfluorofenylowy **H** wykazał najwyższą aktywność katalityczną oraz wysoką indukację asymetryczną pozwalającą na uzyskanie pełnej konwersji substratu i wyizolowanie oczekiwanego chromanonu z wydajnością 96% oraz nadmiarem enancjomerycznym 90%. Zakres badania aktywności katalitycznej prekatalizatora NHC **H** został poszerzony dla substratów obejmujących zarówno bogate, jak i ubogie w elektrony areny. Warto nadmienić, że położenie w pierścieniu jak i elektrone właściwości podstawników nie miały znaczącego wpływu na wysoki poziom stereoindukcji.



Schemat 13. Enancjoselektywna reakcja Stettera katalizowana wobec NHC **H**

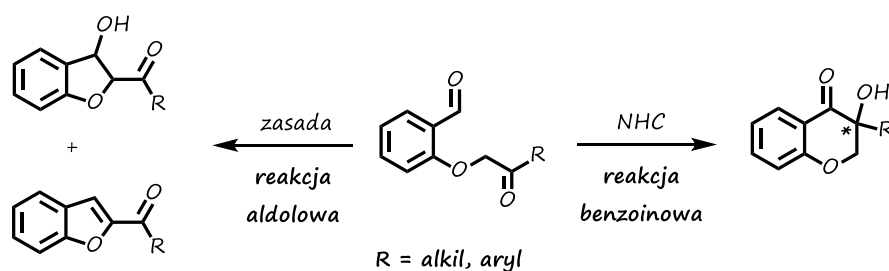
2.3.4. Synteza prekursorów NHC pochodnych układu (1*R*)-kamfory oraz wykorzystanie ich w enancjoselektywnej wewnątrzcząsteczkowej krzyżowej reakcji benzoinowej (H4)

Szkielet chromanonu jest jednym z charakterystycznych motywów strukturalnych obecnych w wielu biologicznie aktywnych produktach naturalnych. Ponadto, ich różnorodność strukturalna oraz specyficzne zachowanie chemiczne sprawiają, że znalazły one istotne miejsce w syntezie organicznej. Wybrane przykłady produktów naturalnych zawierających motyw 3-hydroksy-4-chromanonu pokazuje Rysunek 8.



Rys. 8. Produkty naturalne zawierające motyw strukturalny 3-hydroksy-4-chromanonu

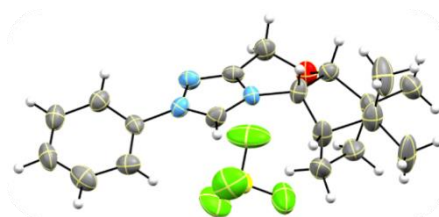
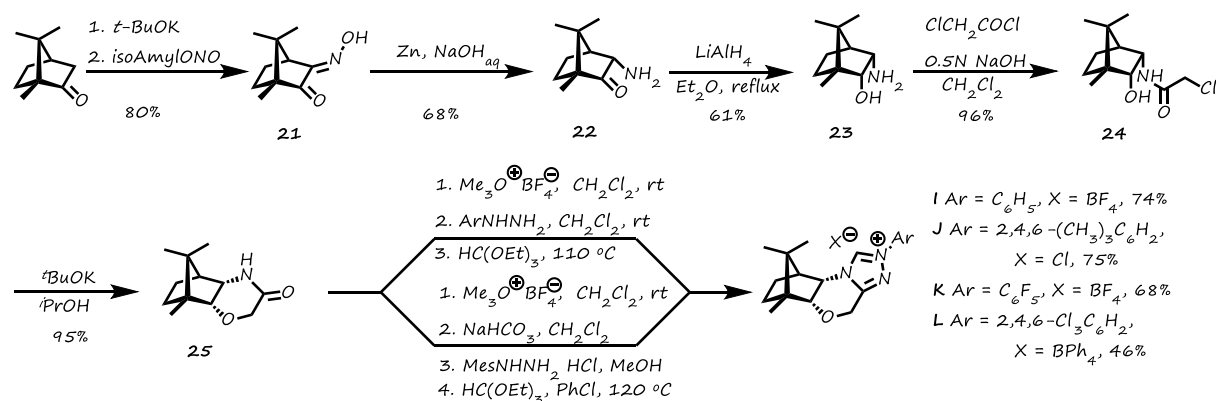
Taksyfolina jest naturalnym farmaceutykiem o silnych właściwościach przeciwutleniających, chroniących przed wolnymi rodnikami i procesem starzenia. Diversonol zawierający trzy skondensowane pierścienie posiada właściwości antybakteryjne oraz przeciwgrzybicze. Kolejnymi przykładami są caesalpinaphenol B oraz urgineanina D. Pierwszy z nich wykazuje właściwości przeciwzapalne, natomiast drugi posiada silną aktywność antyproliferacyjną komórek raka jajnika linii A2780. Biorąc pod uwagę niezwykle ważne właściwości biologiczne podstawionych 3-hydroksy-4-chromanonów postanowiłem zmierzyć się z wyzwaniem poszukiwania układu katalicznego zdolnego do skutecznej kontroli przebiegu stereoselektywnego wewnątrzcząsteczkowej addycji anionu acylowego do spolaryzowanych wiązań C=O. Asymetryczne organokatalityczne podejście do syntezy 3-hydroksy-3-arylo-4-chromanonów oraz (+)-sappanonu B aktywowane karbenami wprowadzone zostało do literatury chemicznej w roku 2007 [48]. Podstawowe wyzwanie związane z realizacją tej metodologii wynikało z możliwości zajścia konkurencyjnej reakcji aldolowej, która przebiegała w środowisku zasadowym (Schemat 14).



Schemat 14. Wpływ zasady na przebieg reakcji aldolowej

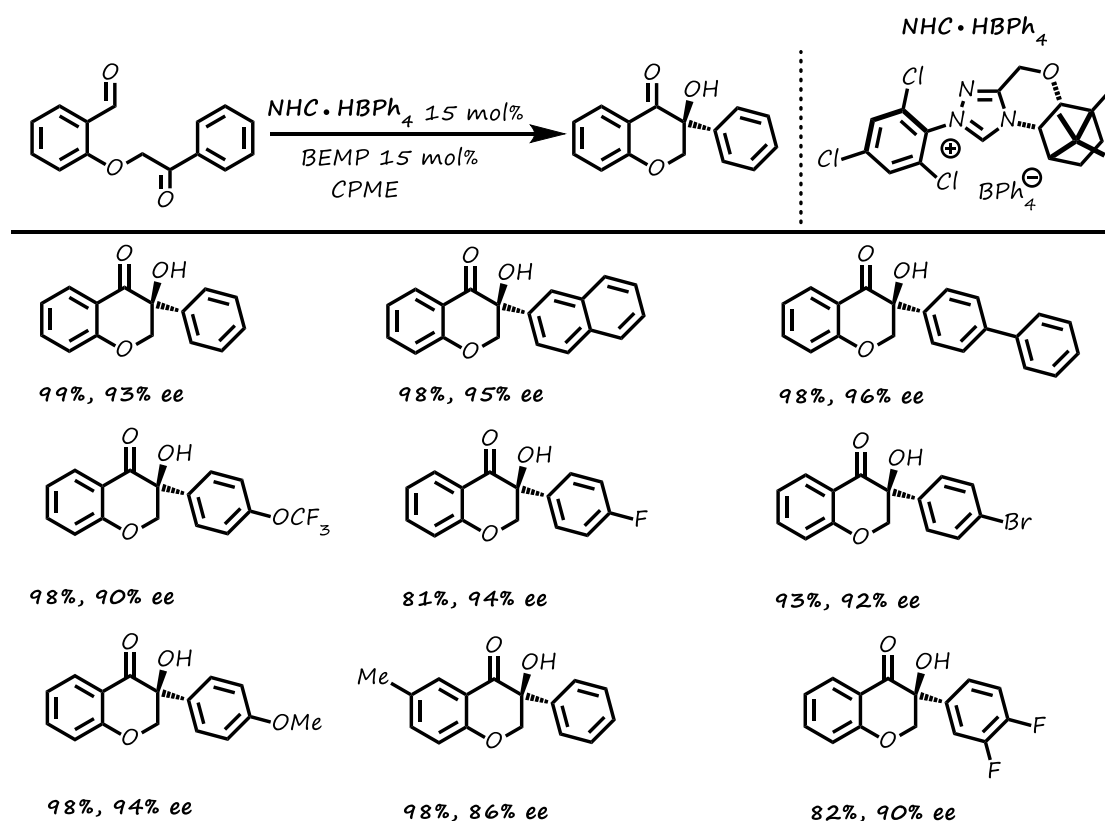
Dalsze badania doprowadziły do opracowania tetracyklicznych prekursorów NHC pochodnych (-)-3-*exo*-aminoizoborneolu, który wysoce efektywnie katalizował tę reakcję oraz co szczególnie istotne, nie tworzyły się produkty konkurencyjnej reakcji aldolowej. Enancjoselektywność procesu annulacji z użyciem terpenowego NHC była wysoka, ale w większości przypadków poniżej 90% ee [37].

Inspirowany powodzeniem NHC pochodnych (1*R*)-kamfory w krzyżowej wewnątrzcząsteczkowej reakcji benzoinowej, podjąłem prace związane z wykorzystaniem opracowanych uprzednio prekatalizatorów NHC pochodnych (-)- β -pinenu. Pomimo, że katalizatory te okazały się wysoce aktywne dając oczekiwane produkty niemalże ilościowo, o tyle enancjoselektywność pozostawała na umiarkowanym poziomie osiągając najwyższy wynik 60% ee. Wobec niezadawalających rezultatów stereochemicznych moją uwagę zwrócił układ (-)-3-*endo*-aminoborneolu **23**, który różni się od opracowanego przez grupę You katalizatorów NHC stereochemią grupy aminowej i hydroksylowej. Oczekiwałem, że enancjoselektywność procesu annulacji da się lepiej kontrolować w oparciu o zaproponowany układ katalityczny. W wyniku szeregu transformacji handlowo dostępnej (1*R*)-kamfory otrzymałem i wyizolowałem cztery nowe sole triazoliowe modyfikowane w pierścieniu aromatycznym grupami elektronodonorowymi oraz elektroakceptorowymi (Schemat 15).



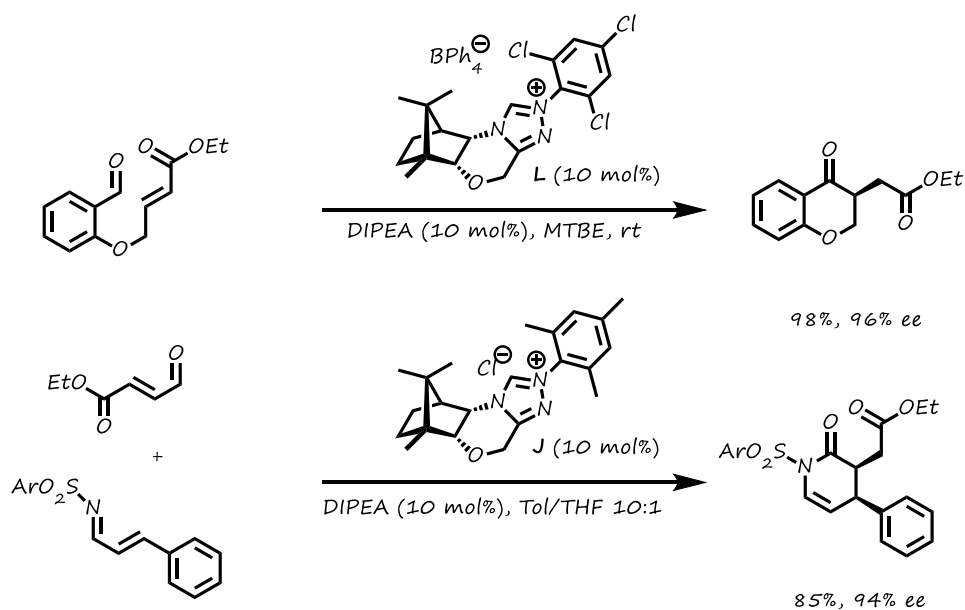
Schemat 15. Synteza soli triazoliowych pochodnych (1*R*)-kamfory

Rozpoznanie katalityczne nowych terpenowych NHC pochodnych (-)-3-*endo*-aminoborneolu wykazało, że aktywne są tylko i wyłącznie NHC o obniżonej nukleofilowości. Warto odnotować, że NHC z grupą trichlorofenylową **L** wykazał najlepsze właściwości stereoróżnicujące nie tylko w procesie optymalizacji reakcji modelowej, ale również za jego pomocą osiągnąłem najwyższą enancjoselektywność dla oczekiwanego produktu jaka do tej pory prezentowana była w literaturze. Jeden z najbardziej eksplorowanych organokatalizatorów NHC opartych o układ aminoindanolu, w badanym modelu reakcji zapewnił umiarkowany poziom stereoindukcji dając produkt z 30% nadmiarem enancjomerycznym, a dodatkowo powstawały produkty ubocznej reakcji aldolowej. Następnie, mając opracowane dogodne warunki prowadzenia reakcji modelowej (zasada BEMP, NHC-15 mol%, CMPE), zbadałem zakres stosowalności metody. Jak wynika ze Schematu 16 zaprezentowanego poniżej, we wszystkich badanych przypadkach otrzymałem docelowe produkty reakcji z doskonałymi wydajnościami oraz wysokimi wartościami nadmiaru enancjomerycznego, który praktycznie w większości przypadków był znacznie powyżej 90% (Schemat 16). Dodatkową zaletą testowanego układu katalitycznego był fakt, że konkurencyjne produkty reakcji aldolowej nie tworzyły się w tych warunkach.



Schemat 16. Krzyżowa reakcja benzoinowa katalizowana przez NHC **L**

Ponadto, użyteczność nowych NHC pochodnych kamfory została wykazana w dwóch innych modelach: reakcji Stettera oraz aza-dienowej reakcji Dielsa-Aldera.

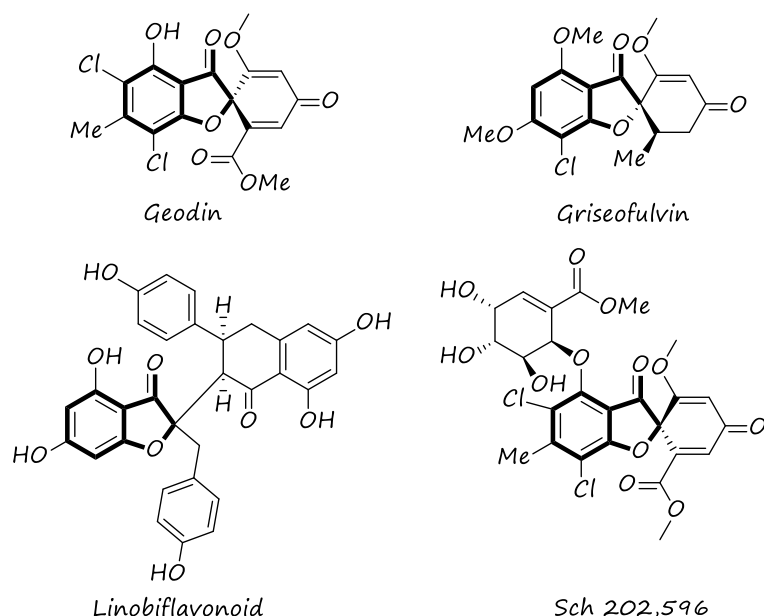


Schemat 17. Przykłady aplikacji NHC L i J w innych modelach reakcji

Wykazałem, że annulacja pochodnej aldehydu salicylowego wobec NHC L zachodziła z wysoką efektywnością prowadząc do chromanonu z nadmiarem enancjomerycznym 96%. Reakcja enalu z α,β -nienasyconą *N*-tosyloiminą katalizowana wobec NHC J z grupą mezytylową powodowała utworzenie odpowiedniej pochodnej dihydropirydynonu z wysoką wydajnością oraz stereoselektywnością.

2.3.5. Asymetryczne organokatalityczne podejście do syntezy 2,2-dipodstawionych benzofuranonów katalizowane przez terpenowe prekursory NHC

Rozwój stereokontrolowanych strategii syntetycznych prowadzących do molekuł aktywnych biologicznie odgrywa ważną rolę we współczesnej chemii organicznej. 2,2-Dipodstawione benzofuranony z uwagi na obecność tego motywu strukturalnego w wielu produktach naturalnych, wykazują m. in. aktywność przeciwgrzybiczą (griseofulwin), linobiflawnoid hamuje podział ludzkich komórek gruczołakoraka płuc linii A549 czy metabolit wyizolowany z kropidlaka (*Aspergillus*) o nazwie Sch 202,596 należący do grupy spirokumaranonów będący antagonistą podtypu receptora galaniny GalR1, który hamuje wiązanie galaniny z błonami zawierającymi GalR1 wytworzonymi z ludzkich komórek czerniaka [49-52].



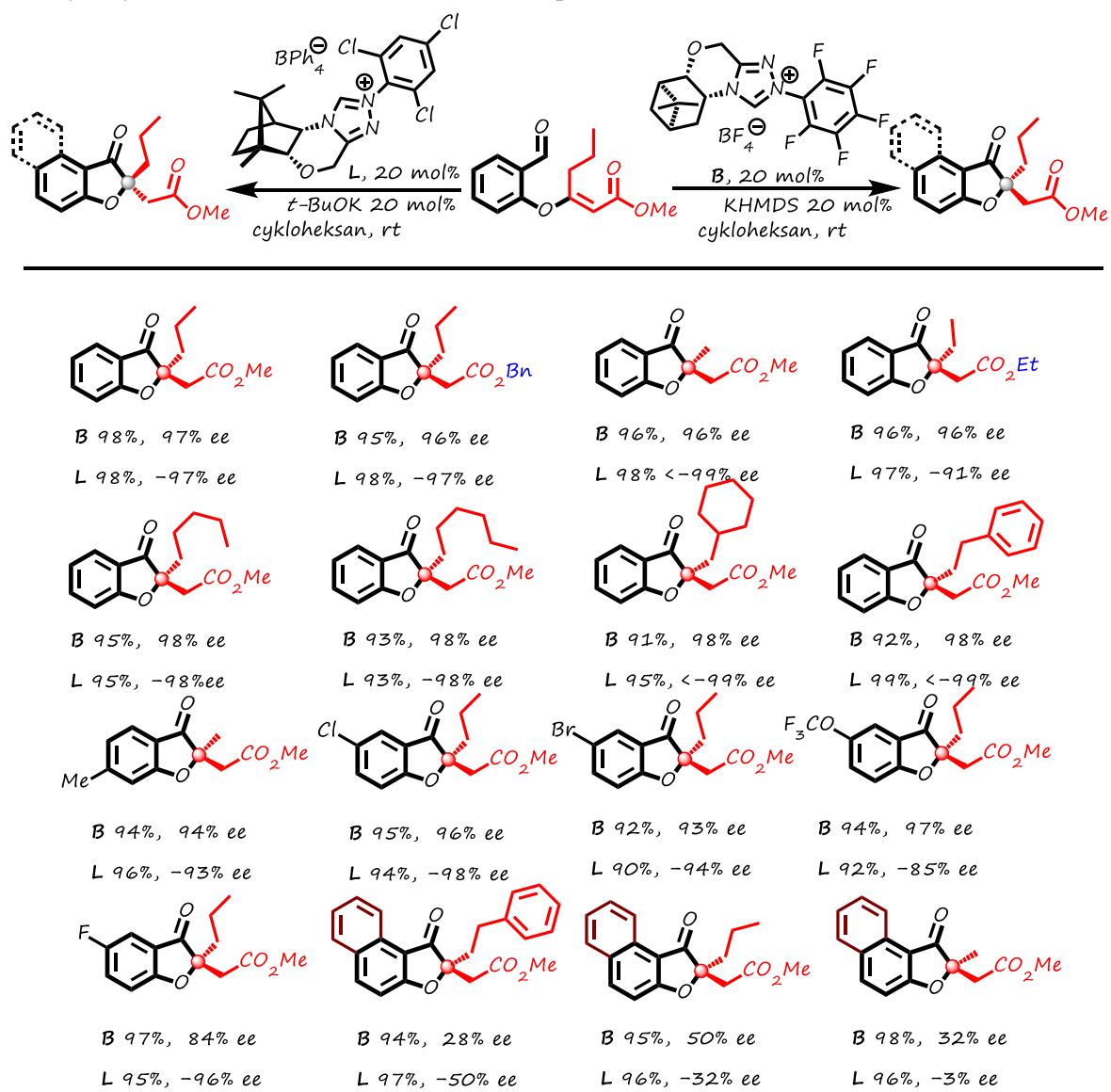
Rys. 9. Produkty naturalne zawierające szkielet benzofuran-3(2*H*)-onu

Metody syntetyczne prowadzące do chiralnych 2,2-dipodstawionych benzofuranonów są stosunkowo rzadkie i w znacznej mierze opierają się na katalizie z wykorzystaniem aktywacji wiązania C-H metalami przejściowymi [53-54]. Organokatalityczne podejście do syntezy tego typu układów zostało po raz pierwszy wprowadzone przez Rovis'a, niemniej jednak dotyczyło głównie syntezy tiobenzofuranonów, a w dwóch przypadkach benzofuranonów [27, 55]. Wprowadzona w 2010 roku modyfikacja procedury reakcji Stettera umożliwiła wykorzystanie reakcji typu „one pot” pomiędzy aldehydami salicylowymi a acetylenodikarboksylanem dimetylu. Reakcja przebiegała jednak z niską stereoselektywnością dla innych acetylenowych pochodnych [36].

W kontekście prowadzonych badań nad syntezą nowych NHC i aplikacji ich w wybranych modelach reakcji jak również z uwagi na nieliczne przykłady syntezy chiralnych kumaranonów (benzofuran-3-onów) w oparciu o protokół reakcji Stettera, postawiłem sobie za cel wykorzystanie zsyntetyzowanych wcześniej terpenowych soli triazoliowych jako prekatalizatorów NHC oraz rozwinięcie metodologii syntezy chiralnych 2,2-dipodstawionych benzofuranonów o szereg nowych pochodnych.

Prace rozpocząłem od wyznaczenia właściwości katalitycznych terpenowych prekatalizatorów NHC w modelowej wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera z zamknięciem pierścienia do układu pięcioczłonowego z utworzeniem czwartorzędowego centrum stereogenicznego. Okazało się, że spośród testowanych NHC, dwa z nich (NHC **B** oraz **L**) cechowały się wysoką efektywnością dając oczekiwane produkty reakcji z doskonałą wydajnością oraz bardzo dobrą stereoselektywnością, a co szczególnie istotne o przeciwnej konfiguracji stereochemicznej. W związku z powyższym, optymalizacja warunków reakcji modelowej została przeprowadzona z wykorzystaniem dwóch wariantów katalitycznych. Umożliwiło mi to pełną stereokontrolę procesu oraz pozwoliło na wybór produktu o pożądanej konfiguracji stereochemicznej. Rozwinięciem badań było zastosowanie szerokiej

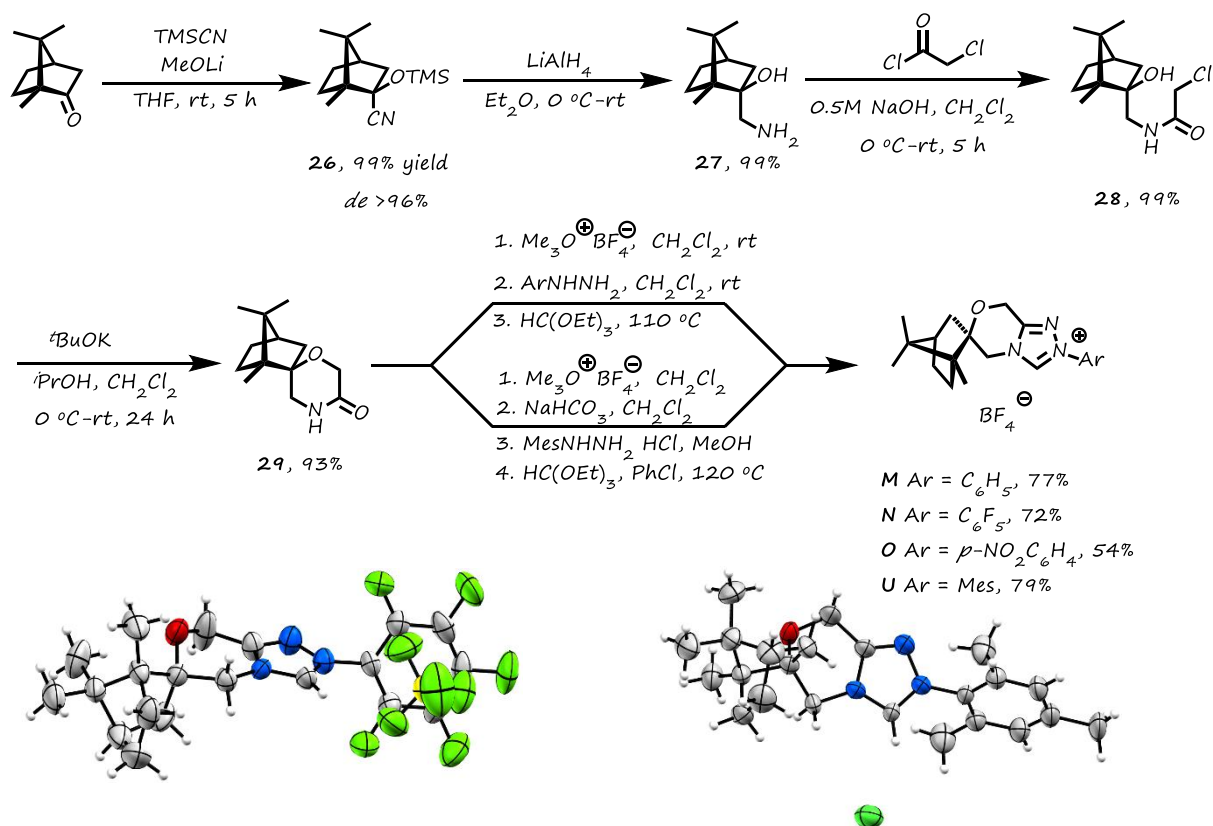
gamy substratów modyfikowanych grupami elektronodonorowymi i elektroakceptorowymi w pierścieniu aromatycznym, podstawnikami alifatycznymi o różnym załoczeniu przestrzennym przy wiązaniu podwójnym części elektrofila, a także w grupie estrowej. Udowodniłem, że katalizatory NHC zawierające fragment pinenu **B** oraz kamfory **L**, rzeczywiście efektywnie promują reakcję pozwalając na otrzymanie szerokiego spektrum kumaranonów z doskonałymi wydajnościami oraz nadmiarami enancjomerycznymi. Jedynie dla pochodnych naftofuranonów obserwowany był znaczący spadek stereoselektywności, wynikający z obecności dodatkowego skondensowanego pierścienia aromatycznego, który w tym wariantcie reakcji wpływał niekorzystnie na efektywny transfer chiralności do cząsteczki produktu (Schemat 18).



Schemat 18. Synteza 2,2-dipodstawionych kumaranonów katalizowana przez terpenowe prekursorzy NHC

2.3.6. Synteza prekursorów NHC pochodnych bornanu zawierających układ spirocykliczny oraz wykorzystanie ich w asymetrycznej kondensacji benzoinowej (H6-H7)

Głównym celem tej części badań było opracowanie wysoko wydajnej syntezy soli triazoliowych na chiralnym szkielecie (1*R*)-kamfory zawierającym połączenie spirocykliczne oraz zastosowanie ich jako organokatalizatorów NHC w modelowej reakcji kondensacji benzoinowej do pochodnych acyloin. Z uwagi na brak doniesień literaturowych obejmujących syntezę tego typu połączeń w katalizatorach NHC uznałem, że zaplanowanie i zrealizowanie tej syntezy będzie atrakcyjne i ciekawe (H6). Rozpoczyna ją wysoce diastereoselektywna addycja TMS-CN do (1*R*)-kamfory katalizowana wobec metanolanu litu. Następcza redukcja eteru silylowego cyjanohydryny produktu **26** tej transformacji prowadzi do uzyskania docelowego aminoalkoholu **27** z wydajnością 98% po dwóch etapach. Dwuetapowa sekwencja reakcji doprowadza do laktamu **29** z bardzo wysokimi wydajnościami. W oparciu o poznany protokół syntetyczny, zawiązanie pierścienia triazoliowego z modyfikacjami w grupie arylowej zachodziło efektywnie, uzyskując sole **M-U** z wysokimi wydajnościami. Dla dwóch spośród czterech soli (**M**, **U**), budowę dodatkowo udało się potwierdzić analizą rentgenostrukturalną (Schemat 19).

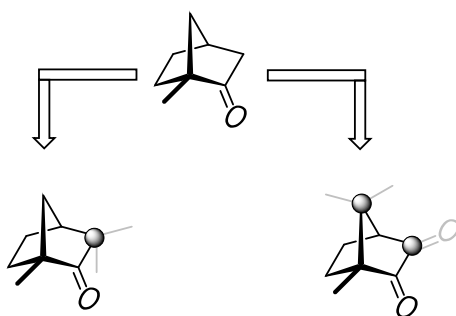


Schemat 19. Synteza spirocyklicznych soli triazoliowych pochodnych (1*R*)-kamfory

Użyteczność otrzymanych spirocyklicznych prekatalizatorów NHC została sprawdzona w modelowej reakcji kondensacji benzoinowej z zastosowaniem arylowych aldehydów. Okazało się, że katalizatory zawierające spirocykliczne połączenia poza pochodną nitrofenylową skutecznie promują oczekiwaną reakcję, pozwalając na otrzymanie wzbogaconych enancjomerycznie α -hydroksyketonów. Należy zwrócić uwagę, że katalizatory NHC **N** i **U** o dość mocno zróżnicowanej nukleofilowości wykazały najwyższą aktywność katalityczną oraz znaczne rozbieżności w kwestii stereoselektywności. Katalizator NHC z grupą pentafluorofenylową **N** dawał produkt reakcji ilościowo w ciągu 1h, niemniej jednak niemalże jako racemat. Bogaty w elektrony układ mezytylu wykazał najlepszy balans między aktywnością katalityczną a indukcją asymetryczną umożliwiając tworzenie produktu reakcji z 98% wydajnością oraz 55% nadmiarem enancjomerycznym. Bliższe badania wykazały, że modelowy układ α -hydroksyketonu jest silnie podatny na racemizację w warunkach reakcji i zależne jest to od zastosowanej zasady jak i katalizatora NHC, co udowodniłem przeprowadzając optymalizację z zastosowaniem różnych zasad oraz rozpuszczalników organicznych. Szczególnie jest to uwidocznione dla katalizatora NHC z grupą perfluoroarylową **N**, który wykazuje w znacznym stopniu właściwości zasadowe.

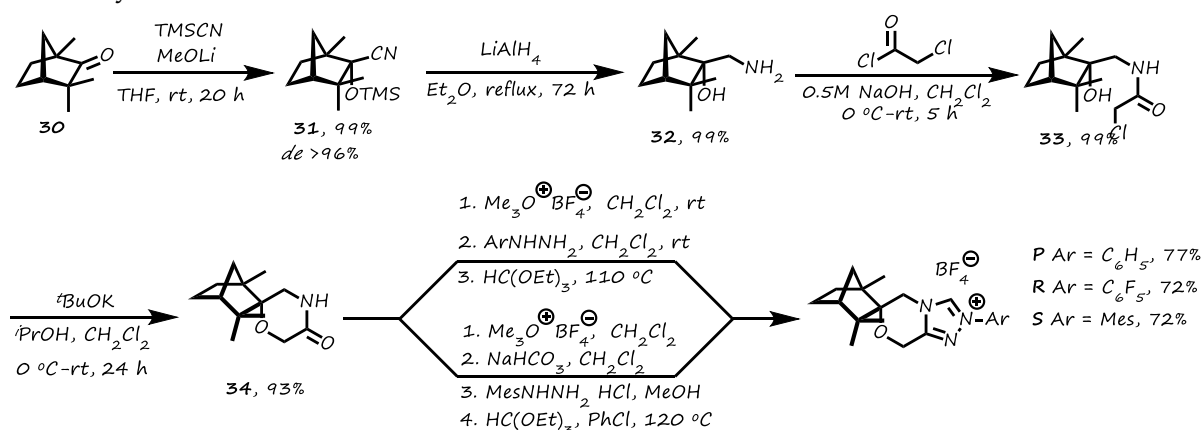
Udowodniłem również, że wprowadzenie wzbogaconego enancjomerycznie α -hydroksyketonu do wygenerowanego *in situ* katalizatora NHC z grupą mezytylową powoduje epimeryzację produktu, co w pewnym stopniu może tłumaczyć stosunkowo niewysoki nadmiar enancjomeryczny. Mając opracowane dogodne warunki prowadzenia reakcji (zasada Hüniga, prekatalizator NHC **U**), zakres stosowalności metody rozszerzyłem na bogate i ubogie w elektrony arylove aldehydy uzyskując produkty reakcji w zakresie wydajności 20-54% oraz nadmiaru enancjomerycznego od 24% do 64%.

Pozostając w kręgu zainteresowań układami katalitycznymi zawierającymi połączenia spirocykliczne, które pozwalałyby efektywniej kontrolować przebieg stereochemiczny addycji anionu acylowego do spolaryzowanych wiązań podwójnych C=O, postanowiłem zmierzyć się z wyzwaniem związanym z wprowadzeniem dodatkowego załoczenia przestrzennego do struktury bicyklicznej kamfory jak również modyfikacji samej struktury bornanu. Biorąc pod uwagę ten fakt, badania skoncentrowały się nad wykorzystaniem fenchonu oraz kamforochinonu (**H7**). Układ fenchonu posiada grupę *gem*-dimetylową zlokalizowaną w pozycji α do grupy karbonylowej, która z założenia mogłaby skuteczniej oddziaływać na przestrzeń wokół karbenowego heterocykla niż w przypadku układu kamfory. Innym założeniem było wykorzystanie kamforochinonu, który posiada dodatkową, łatwo modyfikowalną funkcję karbonylową (Rys.10).



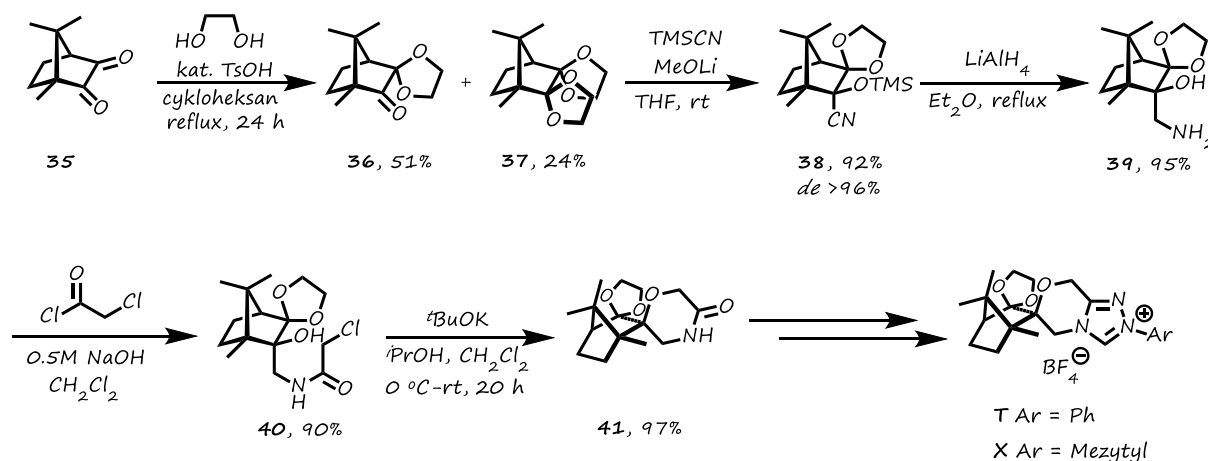
Rys. 10. Koncepcja badań

Synteze prekatalizatorów NHC pochodnych (1*R*)-fenchonu przedstawiona na Schemacie 20, rozpoczyna wysoce diastereoselektywna *exo*-addycja cyjanku trimetylosililowego do (1*R*)-fenchonu **30** katalizowana wobec metanolanu litu. Warto zauważyć, że w przypadku kamfory następuje *endo*-addycja (**H6**), stąd też czynnikiem stereokontrolującym przebieg tej reakcji jest pseudoaksjalne ułożenie jednej z grup metylowych ugrupowania *gem*-dimetylowego, która skutecznie osłania podejście nukleofila od strony *endo*.



Schemat 20. Synteza spirocyclicznych soli triazoliowych pochodnych fenchonu

Przekształcenie eteru cyjanosililowego **31** w aminoalkohol **32** zachodzi w środowisku tetrahydroglinianu litu we wrzącym eterze dietylowym. Dalsze etapy protokołu syntetycznego były niezmiennie i finalnie doprowadziły do oczekiwanych prekursorów NHC P-S. Jednocześnie dalszym rozwinięciem przedstawionych powyżej badań było wykorzystanie kamforochinonu. Prace rozpocząłem od prób związanych z selektywnym przekształceniem jednej z grup karbonylowych w ketal (Schemat 21). Pomimo licznych podejść i modyfikacji nie udało mi się w pełni selektywnie zabezpieczyć jednej z dwóch grup karbonylowych nie naruszając przy tym grupy ketonowej sąsiadującej z podstawnikiem metylowym. Niemniej jednak, uboczny diketal **37** mógł być łatwo oddzielony od monoketalu **36** stosując klasyczną chromatografię kolumnową nawet w skali 50g. W przeciwieństwie do układu fenchonu, addycja cyjanku trimetylosililowego do grupy karbonylowej zachodziła diastereoselektywnie uzyskując *endo*-selektywnie produkt reakcji **38**. W analogiczny sposób do syntezy przedstawionej na Schemacie 20, eter sililowy cyjanohydryny **38** przekształcono w wyniku szeregu sekwencji reakcji w docelowe sole triazoliowe **T** i **X**.



Schemat 21. Synteza soli triazoliowych pochodnych kamforochinonu

Aktywność katalityczna katalizatorów NHC **P-S** opartych o strukturę fenchonu oraz kamforochinonu **T**, **X** dla modelowej reakcji kondensacji benzoinowej jest podobna do tej, opisaną wcześniej dla pochodnych (1*R*)-kamfory (**H6**). Analiza rezultatów stereochemicznych wskazuje, że wprowadzenie dodatkowych elementów strukturalnych do układu monoterpenu celem zwiększenia efektywnej stereoindukcji nie przyniosło w pełni oczekiwanych wyników. Wpływ na osiągane nadmiary enancjomeryczne wywierał także rodzaj podstawników w pierścieniu aromatycznym katalizatorów NHC. Elektroakceptorowe podstawniki zmieniały charakter katalizatorów na bardziej zasadowy, co konsekwentnie prowadziło do epimeryzacji produktu w warunkach reakcji. Dodatkowym wyjaśnieniem niższej stereoselektywności może być odległość chiralnego fragmentu strukturalnego terpenu od karbenowego atomu węgla. Dla układów spirocyklicznych stereoróżnicujący fragment struktury NHC położony jest bliżej atomu tlenu, co mogło mieć wpływ na mniej efektywny transfer chiralności z katalizatora do prochiralnego centrum reakcji.

2.3.7. Kataliza *N*-heterocyklicznymi karbenami w warunkach utleniających (H8)

Głównym celem tego artykułu przeglądowego było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy chemii acylowych azolanów i omówienie zagadnienia związanego z różnymi reakcjami katalizowanymi wobec *N*-heterocyklicznych karbenów wspomaganymi przez czynniki utleniające jak również przebiegających w warunkach elektrochemicznych.

2.3.8. Podsumowanie

W ramach omawianego cyklu prac, obejmujących trzy artykuły (**H1-H3**), zaprezentowałem strategię syntezy chiralnych soli triazoliowych opartych na szkieletach bicyklicznego pinanu jako prekursorów *N*-heterocyklicznych karbenów do stereoselektywnej wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera. Ustaliłem, że *in situ* generowane karbony wysoce efektywnie katalizują modelową reakcję prowadząc do docelowych produktów z

doskonałymi wydajnościami chemicznymi oraz nadmiarami enancjomerycznymi do 99% ee. Praca **H1** została wyróżniona w czasopiśmie *SynFacts* z uwagi na opracowanie i realizację metodologii syntezy chiralnych NHC wykorzystujących z powodzeniem inny motyw strukturalny niż powszechnie eksplorowany układ (1*R*)-kamfory. W pracy **H2** przedstawiłem syntezę katalizatorów NHC, które wykazują pseudoenancjomeryczne działanie komplementarne do tych opublikowanych w **H1**. Tym samym, udowodniłem, że poprzez zamianę relacji położenia grupy aminowej oraz hydroksylowej w strukturze wyjściowego aminoalkoholu a w konsekwencji w katalizatorze NHC, zmieniłem przebieg stereochemiczny reakcji. Praca **H3** znalazła oddźwięk w literaturze naukowej, wskazując że układ katalityczny zbudowany na szkielecie wywodzącym się z (-)-(1*S*)-werbenonu zapewnia konkurencyjne wyniki w zakresie indukcji asymetrycznej do znanych wcześniej karbenowych układów organokatalitycznych.

Opracowałem nowy układ organokatalityczny na bazie (-)-3-*endo*-aminoborneolu, pozwalający na wysoce stereoselektywną wewnątrzcząsteczkową krzyżową reakcję benzoinową prowadzącą do chiralnych 3-hydroksy-3-arylo-4-chromanonów **H4**. Wykazałem, że użyte sole triazoliowe okazały się najskuteczniejszymi organokatalizatorami w badanym modelu reakcji spośród dotychczas znanych katalizatorów NHC.

Wykazałem, że karbenowe organokatalizatory otrzymane w ramach prac (**H1**, **H4**) stanowią doskonałe narzędzie katalityczne w syntezie 2,2-dipodstawionych benzofuranonów zawierających czwartorzędowe centrum stereogeniczne w oparciu o reakcję Stettera **H5**. Wybór stereochemiczny produktu reakcji sterowałem rodzajem użytego katalizatora NHC. Poza pochodnymi naftofuranowymi, otrzymywałem produkty z bardzo wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi.

W pracach **H6** i **H7** przedstawiłem oryginalne podejście do syntezy chiralnych terpenowych organokatalizatorów NHC zawierających połączenia spirocykliczne. Aktywność katalityczna spirocyklicznych NHC zbudowanych na platformie bornanu (kamfora, fenchon, kamforochinon) testowana w homokondensacji benzoinowej jako reakcji modelowej była zachowana przy 10 mol% dając produkty z umiarkowanymi wartościami nadmiaru enancjomerycznego (do 64% ee). Wykazałem, że użycie bardzo aktywnych katalitycznie katalizatorów NHC z grupami perfluorofenyłowymi prowadzi do niemalże racemicznych α -hydroksyketonów, co wynika z podwyższonej zasadowości NHC oraz silnej tendencji do epimeryzacji produktów w warunkach reakcji.

2.3.9. Literatura

1. C. M. R. Volla, I. Atodiresei, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390-2431.
2. Y. Qin, L. Zhu, S. Luo, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9433-9520.
3. D. M. Flanigan, F. Romanov-Michailidis, N. A. White, T. Rovis, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307-9387.
4. P.I. Dalko, *Asymmetric Organocatalysis: A New Stream in Organic Synthesis*, W: *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*, Wiley-VCH, **2007**, s. 1-17.

5. D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606-5655.
6. G. C. Fortman, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5151-5169.
7. N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1776-1782.
8. S. Hameury, P. de Fremont, P. Braunstein, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 632-733.
9. S. J. Ryan, L. Candish, D. W. Lupton, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4906-4917.
10. J. Douglas, G. Churchill, A. D. Smith, *Synth.* **2012**, *44*, 2295-2309.
11. X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511-3522.
12. R. S. Menon, A. T. Biju, V. Nair, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 5040-5042.
13. J. Mahattananchai, J. W. Bode, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 696-707.
14. F. Wöhler, J. Liebig, *Ann. Chem. Pharm.* **1832**, *3*, 249-287.
15. T. Ukai, S. Tanaka, S. Dokawa, *J. Pharm. Soc. Jpn. (Yakugaku Zasshi)*, **1943**, *63*, 296.
16. R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719-3726.
17. A. Lapworth, *J. Chem. Soc., Trans.* **1903**, *83*, 995-1005.
18. J. Sheehan, D. H. Hunneman, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3666-3667.
19. J. Sheehan, T. Hara, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1196-1199.
20. C. A. Dvorak, V. H. Rawal, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2925-2928.
21. W. Tagaki, Y. Tamura, Y. Yano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 478.
22. J. Marti, J. Castells, F. Lopez Calahorra, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 521-524.
23. R. L. Knight, F. J. Leeper, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, *1*, 1891-1894.
24. D. Enders, U. Kallfass, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1743-1745.
25. M. S. Kerr, J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298-10299.
26. M. He, J. R. Struble, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8418-8420.
27. M. S. Kerr, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8876-8877.
28. J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6284-6289.
29. M. S. Kerr, J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5725-5728.
30. Q. Liu, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2552-2553.
31. Q. Liu, T. Rovis, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 598-604.
32. J. Read de Alaniz, M. S. Kerr, J. L. Moore, T. Rovis, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2033-2040.
33. S. C. Cullen, T. Rovis, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3141-3144.
34. Q. Liu, S. Perreult, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14066-14067.
35. J. Read de Alaniz, T. Rovis, *Synlett*, **2009**, *8*, 1189-1207.
36. C. M. Filloux, S. P. Lathrop, T. Rovis, *Proc. Natl. Acad. Soc.* **2010**, *107*, 20666-20671.
37. Y. Li, Z. Feng, S.-L. You, *Chem. Commun.* **2008**, 2263-2265.
38. Z.-Q Rong, Y. Li, G.-Q Yang, S.-L. You, *Synlett*, **2011**, *7*, 1033-1037.
39. Y. Li, X.-Q. Wang, C. Zheng, S.-L. You, *Chem. Commun.* **2009**, 5823-5825.
40. R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, *30*, 49-69.
41. W. A. Nugent, *Chem. Commun.* **1999**, *15*, 1369-1370.
42. E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012.
43. U. P. Dhokte, P. M. Pathare, V. K. Mahindroo, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8276-8283.
44. A. V. Malkov, M. Bella, V. Langer, P. Kočovský, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3047-3049.
45. J. Li, M. D. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13774-13777.

46. M. P. Krzemiński, A. Wojtczak, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8299-8302.
47. C. M. Binder, A. Bautista, M. Zaidlewicz, M. P. Krzemiński, A. Oliver, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2337-2343.
48. H. Takikawa, K. Suzuki, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2713-2716.
49. J. C. Gentles, *Nature* **1958**, *182*, 476-477.
50. D. Zhao, G. Yang, Q. Meng, J. Liu, S. Yang, *Mol. Biol. Rep.* **2013**, 6019-6025.
51. T. Katoh, O. Ohmori, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 465-469.
52. S. Sato, N. Okusa, A. Ogawa, T. Ikenoue, T. Seki, T. Tsuji, *J. Antibiot. (Tokyo)* **2005**, *58*, 583-589.
53. Z. S. Chen, X. Y. Huang, L. H. Chen, J. M. Gao, K. Ji, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 7902-7907.
54. R. Kuppusamy, P. Gandeepan, C. H. Cheng, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3846-3849.
55. J. L. Moore, M. S. Kerr, T. Rovis, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11477-11482.

2.4. Dalsze plany naukowo-badawcze: Organokatalityczne strategie syntetyczne z udziałem NHC

Moje zainteresowania badawcze nadal koncentrują się wokół tematyki związanej organokatalizą wspomaganą przez *N*-heterocykliczne karbeny. W ramach projektu (SONATA, grant NCN, UMO-2011/03/D/ST5/05626) główny nacisk położony był na opracowanie nowych, efektywnych i wysoce stereoselektywnych katalizatorów NHC wywodzących się z naturalnych źródeł chiralności. Doświadczenie zdobyte w trakcie tego projektu skierowały moją uwagę badawczą na procesy obejmujące organokatalityczne reakcje katalizowane przez NHC reprezentujące różne sposoby aktywacji funkcji karbonylowej, jak również katalizę kooperatywną angażującą jednocześnie ortogonalne reaktywności nukleofilowych katalizatorów NHC z kwasami Brønsteda, kwasami Lewisa oraz metalami przejściowymi. Wspólne użycie dwóch odmiennych klas katalizatorów w jednej reakcji pozwala na dokonywanie transformacji chemicznych nieosiągalnych w przypadku zastosowania tych katalizatorów oddzielnie. Ta koncepcja badań zyskała finansowanie na pięć lat w ramach projektu SONATA BIS (UMO-2016/22/E/ST5/00469), umożliwiając mi tym samym powołanie własnego zespołu naukowego.

3. Wykaz innych (nie wchodzących w skład osiągnięcia) opublikowanych prac naukowych wraz ze wskaźnikami dokonań naukowych

3.1. Lista publikacji opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora (*-autor korespondencyjny)

L.p.	Artykuł	IF
1	A. Wolan, A. Łączyńska, Z. Rafiński, M. Zaidlewicz* „ <i>Synthesis of boronated alkoxyphenylalanines</i> ” <i>Lett. Org. Chem.</i> , 2004 , <i>1</i> , 238-245	IF ₂₀₀₄ =0

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu części prac eksperymentalnych. Zarejestrowałem widma NMR otrzymanych

związków. Brałem udział w analizie i opracowaniu danych analitycznych (widma NMR, IR, analiza elementarna). Mój udział procentowy szacuję na 20%.

- 2 J. Ścianowski,* Z. Rafiński, A. Wojtczak „*Syntheses and reactions of new optically active terpene dialkyl diselenides*” *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, *14*, 3216-3225 IF₂₀₀₆=2.769

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu wszystkich prac eksperymentalnych. Zanalizowałem i opracowałem wszystkie dane analityczne (widma NMR, IR, etc.); przygotowałem część eksperymentalną i wszystkie elementy graficzne do publikacji. Brałem udział w redagowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

- 3 Z. Rafiński, J. Ścianowski* „*Asymmetric selenocyclization with the use of dialkyl monoterpene diselenides*” *Tetrahedron Asymm.*, **2008**, *19*, 223-230 IF₂₀₀₈=2.796

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu wszystkich prac eksperymentalnych, optymalizacji warunków prowadzenia reakcji modelowej, syntezie związków ilustrujących zakres stosowalności metody. Zebrałem i zinterpretowałem wyniki eksperymentalne, opisałem wszystkie widma NMR i inne dane charakterystyczne dla wszystkich produktów, przygotowałem część eksperymentalną („Experimental Section” i „Supporting Information”). Brałem udział w redagowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

- 4 Z. Rafiński, J. Ścianowski* „*Synthesis and reactions of enantiomerically pure dialkyl diselenides from p-menthane group*” *Tetrahedron Asymm.*, **2008**, *19*, 1237-1244 IF₂₀₀₈=2.796

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu wszystkich prac eksperymentalnych, optymalizacji warunków prowadzenia reakcji modelowej, syntezie związków ilustrujących zakres stosowalności metody. Wykonałem samodzielnie obliczenia teoretyczne (DFT) i zinterpretowałem wyniki. Zebrałem i zinterpretowałem wyniki eksperymentalne, opisałem wszystkie widma NMR i inne dane charakterystyczne dla wszystkich produktów, przygotowałem część eksperymentalną („Experimental Section” i „Supporting Information”). Brałem udział w stworzeniu koncepcji i planowaniu badań oraz w redagowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

- 5 Z. Rafiński, J. Ścianowski* „*Synthesis and reactions of the optically active dialkyl diselenides from the pinane group*” *Lett. Org. Chem.*, **2009**, *6* 321-328 IF₂₀₀₉=0.774

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu wszystkich prac eksperymentalnych, optymalizacji warunków prowadzenia reakcji modelowej, syntezie związków ilustrujących zakres stosowalności metody. Zebrałem i zinterpretowałem wyniki eksperymentalne, opisałem wszystkie widma NMR i inne dane charakterystyczne dla wszystkich produktów, przygotowałem część eksperymentalną

(„Experimental Section” i „Supporting Information”). Brałem udział w stworzeniu koncepcji i planowaniu badań oraz w redagowaniu manuskryptu. Moją udział procentowy szacuję na 60%.

- 6 M. Wang, R. Holmes-Davis, Z. Rafiński, B. Jędrzejewska, K. Y. Choi, M. Zwick, C. Bupp, A. Izmailov, J. Pączkowski, B. Warner, H. Koshinsky *“Accelerated photobleaching of a cyanine dye in the presence of a ternary target DNA, PNA probe, dye catalytic complex: A molecular diagnostic” Anal. Chem.*, **2009**, *81*, 2043-2053 IF₂₀₀₉=5.214

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał wykonaniu części prac eksperymentalnych związanych z syntezą barwników cyjaninowych oraz wykonaniu szeregu eksperymentów związanych z ich fotochemicznym utlenianiem. Moją udział procentowy szacuję na 15%.

- 7 B. Jędrzejewska, Z. Rafiński, J. Pączkowski* *“Photopolymerization of trimethylolpropane triacrylate induced by diselenide derivatives” Polimery*, **2009**, *54*, 417-420 IF₂₀₀₉=0

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał wykonaniu części prac eksperymentalnych związanych z syntezą diselenidów pochodnych monocyklicznych i bicyklicznych układów terpenowych. Moją udział procentowy szacuję na 40%.

- 8 J. Ścianowski,* Z. Rafiński, A. Szuniewicz *“New chiral selenium electrophiles derived from functionalized terpenes” Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10162-10174 IF₂₀₀₉=3.219

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał wykonaniu zdecydowanej większości prac eksperymentalnych, optymalizacji warunków prowadzenia reakcji modelowej, syntezie związków ilustrujących zakres stosowalności metody. Zebrałem i zinterpretowałem wyniki eksperymentalne, opisałem wszystkie widma NMR i inne dane charakterystyczne dla wszystkich produktów, przygotowałem część eksperymentalną („Experimental Section” i „Supporting Information”). Brałem udział w stworzeniu koncepcji i planowaniu badań oraz w redagowaniu manuskryptu. Moją udział procentowy szacuję na 60%.

- 9 J. Ścianowski,* Z. Rafiński, A. Wojtczak, K. Burczyński *“Syntheses and reactions of terpene β -hydroxyselenides and β -hydroxydiselenides” Tetrahedron Asymm.*, **2009**, *20*, 2871-2879 IF₂₀₀₉=2.625

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał wykonaniu zdecydowanej większości prac eksperymentalnych, opracowania warunków reakcji prowadzących do selektywnego otrzymywania hydroxyselenidów lub hydroxydiselenidów, optymalizacji warunków prowadzenia reakcji modelowej, syntezie związków ilustrujących zakres stosowalności metody. Wykonałem oraz zinterpretowałem obliczenia teoretyczne dla wybranych struktur metodą DFT. Zebrałem i zinterpretowałem wyniki eksperymentalne, opisałem wszystkie widma NMR i inne dane charakterystyczne dla wszystkich produktów, przygotowałem część eksperymentalną („Experimental

Section" i „Supporting Information”). Brałem udział w stworzeniu koncepcji i planowaniu badań oraz w redagowaniu manuskryptu. Moją udział procentowy szacuję na 60%.

Sumaryczny IF = 20.193

3.2. Lista publikacji po uzyskaniu stopnia doktora nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

L.p.	Artykuł	IF
1	B. Jędrzejewska, M. Pietrzak, Z. Rafiński „ <i>Phenyltrialkylborates as co-initiators with cyanide dyes in visible light polymerization of acrylates</i> ” <i>Polymer</i> , 2011 , 52, 2110-2119	IF ₂₀₀₄ =3.438
	Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu części prac eksperymentalnych związanych z syntezą barwników cyjaninowych. Zarejestrowałem i scharakteryzowałem widma NMR otrzymanych związków. Mój udział procentowy szacuję na 20%.	
2	D. Białek, K. Kowalski, J. Ścianowski, Z. Rafiński, A. Wojtczak „ <i>Preparation and characterization of new chiral ferrocenyl selenides</i> ” <i>J. Organomet. Chem.</i> , 2012 , 712, 1-6	IF ₂₀₁₂ =2.000
	Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na opisanu widm eksperymentalnych struktur opisanych w pracy. Mój udział procentowy szacuję na 10%.	
3	J. Ścianowski, Z. Rafiński <i>Organoselenium chemistry: between synthesis and biochemistry: Electrophilic selenium reagents: additions reactions to double bonds and selenocyclizations</i> , book chapter, Benthan Science Publishers, Perugia, 2014 , 8-62 (52 str)	
	Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu i napisaniu części związanej z reakcjami selenocyklizacji. Mój udział procentowy szacuję na 50%.	
4	J. Ścianowski,* J. Szumera, A. J. Pacuła, Z. Rafiński „ <i>Reactivity of dipinanyl diselenides functionalized at the C-10-position with -CH₂O(Se)Ph, -OH and -OCPh₃ substituents</i> ” <i>Arkivoc</i> , 2017 , 18, 272-284	IF ₂₀₁₇ =1.048
	Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu znaczącej części prac eksperymentalnych związanych z syntezą funkcjonalizowanych diselenidów, optymalizacji warunków prowadzenia reakcji modelowej, syntezie związków ilustrujących zakres stosowalności metody. Zarejestrowałem i scharakteryzowałem widma NMR otrzymanych związków. Mój udział procentowy szacuję na 40%.	
5	B. Kaur, C. A. Erdmann, M. Daniëls, W. Dehaen, Z. Rafiński, H. Radecka, J. Radecki “ <i>Highly sensitive electrochemical sensor for the detection of anions in water based on a redox-active monolayer incorporating an anion receptor</i> ” <i>Anal. Chem.</i> , 2017 , 89, 12756-12763	IF ₂₀₁₇ =6.042

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu części prac eksperymentalnych związanych z syntezą związków przedstawionych w pracy. Zarejestrowałem i scharakteryzowałem widma NMR otrzymanych związków. Mój udział procentowy szacuję na 20%.

Sumaryczny IF = 12.528

4. Patenty i zgłoszenia patentowe

L.p.	Nr zgłoszenia Nr patentu	Rok	Wynalazcy	Tytuł
1	Zgłoszenie PL: PL200040371153 Patent PL: PL371153 (A1)	2004 2006	W. Czerwiński, E. Olewnik, J. Nowaczyk, Z. Rafiński	New derivatives of ethylene polyterephthalate and method for their manufacture
2	Zgłoszenie USA: US 37243909 A Patent USA: US 7964355 B2	2010 2011	M. Wang, R. Holmes-Davis, R. Blinder Z. Rafiński, B. Jędrzejewska, J. Pączkowski, B. Warner, H. Koshinsky	Assays based on detection of photobleaching reaction products from dye catalytic complex
3	Zgłoszenie PL P.428214 WIPO ST 10/C PL428214	2018	Z. Rafiński, M. P. Krzemiński	Nowe terpenowe sole triazoliowe i sposób ich wytwarzania

5. Granty

5.1. Jako kierownik

Typ grantu i instytucja finansująca: SONATA 2, Narodowe Centrum Nauki

Numer grantu: 2011/03/D/ST5/05626

Tytuł grantu: *Synteza i zastosowanie nowych chiralnych soli triazoliowych pochodnych terpenów jako N-heterocyklicznych karbenowych prekatalizatorów (NHC) do syntezy asymetrycznej*

Okres realizacji: 29.08.2012-29.08.2015

Przyznana kwota: 565 000 zł

Typ grantu i instytucja finansująca: SONATA BIS 6, Narodowe Centrum Nauki

Numer grantu: 2016/22/E/ST5/00469

Tytuł grantu: *Organokatalityczne strategie syntetyczne z udziałem N-heterocyklicznych karbenów - nowe kierunki i zastosowania*

Okres realizacji: 06.04.2017-06.04.2022

Przyznana kwota: 2 104 637 zł

5.2. Udział jako wykonawca

Typ grantu i instytucja finansująca: National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA (Supervisor: Heather Koshinsky, Investigen Inc.)

Numer grantu: R44AI069574

Tytuł grantu: *Rapid, easy nucleic acid-based detection of pulmonary tuberculosis*

Okres realizacji: 1.06.2006-30.06.2009

Przyznana kwota: 749 911 USD

6. Recenzowanie publikacji i projektów naukowych

6.1. Recenzowanie publikacji naukowych

Od roku 2015 do chwili obecnej przygotowałem recenzje prac oryginalnych w następujących czasopismach: *Organic Letters* (2 recenzje), *Synthesis (review)* (1 recenzja), *Tetrahedron Letters* (2 recenzje), *Current Organic Chemistry* (2 recenzje), *Arabian Journal of Chemistry* (1 recenzja).

6.2. Recenzowanie projektów

W roku 2019 jestem członkiem panelu ekspertów Narodowego Centrum Nauki (konkurs OPUS). Przygotowałem kilkanaście recenzji projektów i brałem udział w posiedzeniach panelu.

6.3. Udział w zespołach eksperckich i konkursowych

Byłem członkiem komisji oceniającej komunikaty i postery podczas Kopernikańskich Seminarium Doktoranckim w Toruniu (2018 r.)

7. Osiągnięcia dydaktyczne

- Chemia związków naturalnych, studia drugiego stopnia, laboratorium, 40 godz.
- Wstęp do chemii organicznej, studia pierwszego stopnia, ćwiczenia, 15 godz.
- Podstawy chemii, studia pierwszego stopnia, specjalność: Nauczanie chemii i biologii, ćwiczenia, 15 godz.
- Chemia organiczna, studia pierwszego stopnia, laboratorium, 105 godz.
- Chemia organiczna, studia pierwszego stopnia, kierunek: Chemia kosmetyczna, laboratorium 45 godz.
- Chemia organiczna, studia pierwszego stopnia, kierunek: Chemia kosmetyczna, ćwiczenia 15 godz.

- Surowce kosmetyczne, studia pierwszego stopnia, kierunek: Chemia kosmetyczna, 90 godz.
- Metody chromatograficzne w chemii organicznej, studia drugiego stopnia, wykład 5 godz.
- Metody chromatograficzne w chemii organicznej, studia drugiego stopnia, laboratorium 65 godz.
- Chemia biomedyczna, studia drugiego stopnia, laboratorium 60 godz.
- Chemia biomedyczna, studia drugiego stopnia, wykład 20 godz.
- Chemia organiczna, studia pierwszego stopnia, kierunek: Chemia medyczna, wykład 30 godz.
- Chemia organiczna, studia pierwszego stopnia, kierunek: Chemia medyczna, laboratorium 45 godz.
- Chemia organiczna, studia pierwszego stopnia, kierunek: Chemia medyczna, ćwiczenia 15 godz.

7.1. Kierownictwo na pracami licencjackimi oraz magisterskimi

Edyta Lech, Wydział Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, praca magisterska „*Synteza i zastosowanie chiralnych soli triazoliowych pochodnych D-kamfory jako prekursorów NHC w syntezie asymetrycznej*”, rok akademicki 2012/2013.

Milena Słodowska, Wydział Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, praca licencjacka „*N-Heterocykliczne karbeny jako organokatalizatory w reakcjach kondensacji benzoinowej oraz Stettera*”, rok akademicki 2012/2013.

Anna Zielonka, Wydział Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, praca licencjacka „*Międzycząsteczkowa krzyżowa reakcja benzoinowa katalizowana przez N-heterocykliczne karbeny*”, rok akademicki 2015/2016.

Anna Strzyżewska, Wydział Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, praca magisterska „*Synteza chiralnych katalizatorów NHC pochodnych układu pinanu oraz zastosowanie w stereoselektywnej wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera*”, rok akademicki 2015/2016.

Karolina Graczyk, Wydział Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, praca magisterska „*Enancjoselektywna wewnątrzcząsteczkowa reakcja Stettera z generowaniem czwartorzędowego centrum stereogenicznego katalizowana przez NHC*”, rok akademicki 2015/2016.

Marcin Kaczmarczyk, Wydział Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, praca magisterska „*Synteza dihydropirydynonów pochodnych uracylu z przegrupowaniem aza-Claisena katalizowana przez NHC*”, rok akademicki 2015/2016.

Prace dyplomowe w toku – 3 prace licencjackie oraz 1 praca magisterska – planowany termin obrony, czerwiec-lipiec 2019 roku.

7.2. Kierownictwo nad pracami doktorskimi

Opieka naukowa nad doktorantem (mgr Krzysztof Dzieszowski) pracującym nad zagadnieniami związanymi z reakcjami annulacji katalizowanymi wobec NHC w ramach projektu SONATA BIS.

8. Udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

Konferencje międzynarodowe

- E. Olewnik, W. Czerwiński, J. Nowaczyk, **Z. Rafiński** – „*New Biodegradable Copolymers on Base of Poly(ethylene terephthalate)*” REWAS'04 – Global Symposium on Recycling, Waste Treatment and Clean Technology, Madryt, Hiszpania, 26-29 września 2004, 2903p., poster.
- J. Ścianowski, **Z. Rafiński** – „*Syntheses and reaction of selenides and diselenides of the carane group*”, Tenth International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium, Łódź, 22-27 czerwca 2007, P-37, poster.
- M. Wang, B. Warner, R. Holmes-Davis, C. Nulf, **Z. Rafiński**, J. Paczkowski, H. Koshinsky – “*smartDNA assay: a rapid and sensitive assay to detect genomic DNA via a specific photobleaching reaction*”, Gordon Research Conference, Photochemistry, Bryant University, Smithfield, United States, 8-13 lipca 2007, komunikat ustny.
- J. Ścianowski, **Z. Rafiński** – „*Syntheses of the Optically Active Terpene Diselenides and Ditellurides*” XI International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium, Oulu, Finlandia, 1-6 sierpnia 2010, P-51, poster.
- J. Ścianowski, **Z. Rafiński**, J. Szumera – “*Terpene Diselenides – Syntheses and Applications*” 1th Electronic Symposium on Selenium Chemistry eSeS-1, 10 grudnia 2010 – 10 luty 2011.
- J. Ścianowski, A. Banach, P. Ozimek, **Z. Rafiński** – „*Synthesis and Reactions of Terpene Sulfides and Disulfides*” 25th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, Częstochowa, 24-29 czerwca, 2012, PC-51, poster.

- A. Banach, J. Ścianowski, **Z. Rafiński**, M. Pawlak – „*Synthesis and reactions of chalcogenides from the carane group*” XV International symposium “Advanced in the Chemistry of heterorganic compounds” Łódź, 16 października, **2012**, poster.
- **Z. Rafiński**, J. Ścianowski - “*Novel (-)- β -pinene-derived triazolium salts for highly enantioselective intramolecular Stetter reaction*” 14th Tetrahedron Symposium, 25-28 czerwiec **2013**, Wiedeń, Austria, poster.
- **Zbigniew Rafiński** - “*Enantioselective synthesis of O-tethered chromanones bearing quaternary substituted stereocentres catalyzed by (1R)-camphor-derived N-heterocyclic carbenes*” Chirality, 27-30 lipiec **2014**, Praga, Czechy, poster.
- **Z. Rafiński** - “*Enantioselective synthesis of functionalized 3-coumaranones via a catalytic asymmetric Stetter reaction*” 16th Tetrahedron Symposium, Berlin, 16-19 czerwca **2015**, Niemcy, poster
- **Z. Rafiński** - “*NHC-catalyzed enantioselective synthesis of chromanones bearing all-carbon quaternary stereogenic center*” Tetrahedron Symposium 18th, Budapeszt, 27-30 czerwca **2017**, Węgry, poster.
- **Z. Rafiński** - “*Synthesis of dihydropyridinones derived from uracil by NHC-catalyzed aza-Claisen rearrangement*” Humboldt-Kolleg “*Limits of Knowledge*”, Kraków 22-25 czerwca **2017**, poster + komunikat ustny na zaproszenie.
- K. Dzieszkowski, **Z. Rafiński** – “*NHC-catalyzed enantioselective synthesis of chromanones bearing all-carbon quaternary stereogenic centre*”, Advances in the chemistry of heterorganic compounds: XX International Symposium and XVII International Symposium on selected problems of chemistry of acyclic and cyclic heterorganic compounds, Łódź, 23-24 październik **2017**, poster P-096.
- K. Dzieszkowski, **Z. Rafiński** – “*Aza-Claisen rearrangement in dihydropyridione-derivatives synthesis*”, XXII International Conference on Organic Synthesis, Florencja, Włochy, 16-21 września **2018**, poster P287.
- **Z. Rafiński** K. Dzieszkowski, I. Barańska – “*NHC-catalyzed enantioselective synthesis of chromanones bearing all-carbon quaternary stereogenic center*”, XXII International Conference on Organic Synthesis, Florencja, Włochy, 16-21 września **2018**, poster P193.

Uczestnictwo w konferencjach ogólnopolskich

- **Z. Rafiński**, J. Ścianowski – „*Syntezy i reakcje optycznie czynnych diselenidów z grupy mentanu*”, XLVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego oraz Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Poznań, 18-22 września 2005, S-2, P-102, poster.
- **Z. Rafiński**, J. Ścianowski – „*Optycznie czynne diselenidy monoterpenu – synteza i zastosowanie w reakcjach asymetrycznych*”, XLVIX Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego oraz Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Gdańsk, 18-22 września 2006, S-2, P-139, poster.
- J. Ścianowski, **Z. Rafiński** – „*Syntezy i reakcje optycznie czynnych diselenidów monoterpenu*”, Postępy w syntezie związków nieracemicznych, Karpacz, 12-14 października 2006, K-9, komunikat ustny.
- J. Ścianowski, **Z. Rafiński**, A. Wojtczak – „*Optycznie czynne dialkylowe diselenidy – synteza i zastosowanie*” 50 Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego oraz Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Toruń, 9-12 września 2007, S1, CL-11, komunikat ustny.
- **Z. Rafiński**, J. Ścianowski – „*Syntezy i reakcje optycznie czynnych diselenidów z grupy mentanu*” 50 Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego oraz Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Toruń, 9-12 września 2007, S1, PS2-125, poster.
- J. Ścianowski, J. Szumera, **Z. Rafiński** – „*Funkcjonalizowane dialkylowe diselenidy – synteza i zastosowanie*” Postępy w syntezie związków nieracemicznych, Karpacz, 16-18 października 2008, komunikat ustny.
- **Z. Rafiński**, J. Ścianowski – „*Synteza diselenidów monoterpenu oraz stereoselektywna selenenylacja wiązań podwójnych węgiel-węgiel*” Regionalne Seminarium Doktoranckie, Toruń, 24 października 2008, komunikat ustny.
- J. Ścianowski, **Z. Rafiński** – „*Syntezy optycznie czynnych diselenidów z grupy pinanu*” 52 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Łódź, 12-16 września 2009, S01-PC-80, poster.

- J. Ścianowski, J. Szumera, **Z. Rafiński** – „*Syntezy optycznie czynnych disulfidów, diselenidów i ditellurydów z grupy terpenów*” Postępy w syntezie związków nieracemicznych, Kudowa Zdrój, 13-16 października 2010, K-3, komunikat ustny.
- J. Ścianowski, **Z. Rafiński** – „*Syntezy optycznie czynnych diselenidów i ditellurydów z grupy terpenów*” XIII Ogólnopolskie Sympozjum „Postępy w Chemii Połączeń Heteroorganicznych”, Łódź, 19 listopada 2010, P8, poster.
- **Z. Rafiński**, J. Ścianowski – „*Chiralne sole triazolowe pochodne monoterenów – prekatalizatory N-heterocyklicznych karbenów*” Postępy w syntezie związków nieracemicznych, Kudowa Zdrój, 13-16 października 2010, K-23, komunikat ustny.
- **Z. Rafiński**, J. Ścianowski – „*Syntezy chiralnych soli triazolowych pochodnych terpenowych aminoalkoholi*” XIII Ogólnopolskie Sympozjum „Postępy w Chemii Połączeń Heteroorganicznych”, Łódź, 19 listopada 2010, P2, poster.
- J. Ścianowski, **Z. Rafiński**, A. Banach, A. Uzarewicz – „*Syntezy i reakcje optycznie czynnych selenidów z grupy terpenów*” IX Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, Warszawa, 6-9 kwietnia 2011, P43, poster.
- A. Banach, J. Ścianowski, **Z. Rafiński** – „*Syntezy i reakcje optycznie czynnych selenidów terpenowych*” V Kopenikańskie Seminarium Doktoranckie, Toruń 16-18 czerwca, 2011, poster
- A. Banach, J. Ścianowski, **Z. Rafiński**, M. Uzarewicz – „*Syntezy i reakcje optycznie czynnych selenidów i tellurydów z grupy p-mentanu*” 54 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Lublin, 18-22 września 2011, S04-P2, poster.
- A. Kozakiewicz, **Z. Rafiński**, A. Wojtczak – „*Sole triazolowe pochodne monoterenów*” 54 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Lublin, 18-22 września 2011, S07-P5, poster.
- **Z. Rafiński**, J. Ścianowski – „*Chiralne spirocykliczne triazolowe prekursorzy NHC i ich wykorzystanie do reakcji benzoinowej*” XIII Ogólnopolskie Sympozjum „Postępy w Chemii Połączeń Heteroorganicznych”, Łódź, 18 listopada 2011, P44, poster.

- J. Ścianowski, **Z. Rafiński** – „*Syntezy i reakcje funkcjonalizowanych diselenidów z grupy monoterpénów*” XIII Ogólnopolskie Sympozjum „Postępy w Chemii Połączeń Heteroorganicznych”, Łódź, 18 listopada 2011, P48, poster.
- A. Banach, J. Ścianowski, **Z. Rafiński** – „*Syntezy nowych siarkowych pochodnych monoterpénów*” VI Kopenikańskie Seminarium Doktoranckie, Toruń 13-15 czerwca, 2012, poster.
- A. Banach, J. Ścianowski, **Z. Rafiński** – „*Chalkogenidy z grupy p-mentanu – syntezy i reakcje*” 55 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Białystok, 16-20 września 2012, S06-P37, poster.
- A. Banach, J. Ścianowski, **Z. Rafiński** – „*Selenidy terpenowe – zastosowanie w reakcjach asymetrycznej epoksydacji*” Postępy w syntezie związków nieracemicznych, Polanica Zdrój, 17-20 października, 2012, komunikat ustny.
- J. Ścianowski, A. Banach, **Z. Rafiński** – „*Chalkogenidy terpenowe – syntezy i reakcje*” Postępy w syntezie związków nieracemicznych, Polanica Zdrój, 17-20 października, 2012, komunikat ustny.
- **Z. Rafiński**, J. Ścianowski – „*Enancjoselektywna wewnątrzcząsteczkowa reakcja Stettera katalizowana przez triazolowe NHC pochodne terpenów*” Postępy w syntezie związków nieracemicznych, Polanica Zdrój, 17-20 października, 2012, komunikat ustny.
- **Z. Rafiński** - „*Enancjoselektywna synteza pochodnych chromanonu z zawiązaniem czwartorzędowego centrum stereogenicznego katalizowana przez terpenowe prekursorzy NHC*” Postępy w syntezie związków nieracemicznych, Świeradów Zdrój, 15-18 października, 2014, komunikat ustny.
- **Z. Rafiński** - „*Nukleofilowa organokataliza z udziałem NHC pochodnych terpenów - synteza i zastosowanie w reakcjach enancjoselektywnych*” PTCh Poznań, 19-23 września, 2016, wykład sekcyjny.
- **Z. Rafiński**, I. Barańska – „*Nukleofilowa organokataliza NHC w stereokontrolowanej syntezie trifluorometylowych chromanonów z czwartorzędowym centrum stereogenicznym*” XI Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, XI OSCO, Warszawa, 8-11 kwietnia 2018, komunikat ustny.

- K. Dzieszkowski, **Z. Rafiński** – „*Novel carbene-catalyzed annulation reaction via aza-Claisen rearrangement*” XII Copernican International Young Scientific Conference, Toruń, 28-29 czerwca 2018, komunikat ustny.

9. Wykłady na zaproszenie

Wykłady na zaproszenie wygłoszone na Uczelniach:

- „*Organokatalizatory pochodne monoterpenu – synteza i zastosowanie w reakcjach enancjoselektywnych*” Instytut Chemii Organicznej, Politechnika Łódzka, 14.11.2016 r.
- „*Nukleofilowa organokataliza z udziałem NHC pochodnych monoterpenu – synteza i zastosowanie w reakcjach enancjoselektywnych*” Centrum Nowoczesnych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego, 10.01.2017 r.
- „*Nukleofilowa organokataliza z udziałem NHC pochodnych monoterpenu – synteza i zastosowanie w reakcjach enancjoselektywnych*” Wydział Chemii, Uniwersytet Łódzki, 19.01.2018r.

Wykłady na zaproszenie wygłoszone na konferencjach

- „*Nucleophilic organocatalysis with terpene-derived NHC's – synthesis and applications in enantioselective reactions*” Chemistry&Bioscience and the 15th Jordanian Chemical Conference” Amman, Jordania, 4-7 kwietnia 2017 r., wykład plenarny.
- „*Nukleofilowa kataliza NHC w syntezie bicyklicznych laktamów pochodnych uracylu*” 60 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Wrocław, 17-21 września 2017 r.
- „*Nukleofilowa organokataliza NHC w stereokontrolowanej syntezie trifluorometylowych chromanonów z czwartorzędowym centrum stereogenicznym*” Nowoczesne metody syntezy i oczyszczania próbek, Kielce, 14-16 marca 2018 r.

10. Działalność popularyzatorska

Opieka nad uzdolnioną młodzieżą z Gimnazjum i Liceum Akademickiego w Toruniu – Oliwią Chronowską oraz Piotrem Konopką. Uczniowie wykonali projekt badawczy zakładający syntezę chiralnej cieczy jonowej, pochodnej

(-)- β -pinenu, jako prekursora NHC dla stereoselektywnych reakcji typu *umpolung*. Wyniki zostały finalnie zaprezentowane na III Szkolnym Forum Badaczy organizowanym przez ZS UMK Gimnazjum i Liceum Akademickie w Toruniu.

11. Nagrody i wyróżnienia

2018 Nagroda Dziekana Wydziału Chemii UMK za pozyskiwanie środków na badania naukowe

2017 Nagroda Zespołowa Rektora UMK, stopnia III, za osiągnięcia uzyskane w działalności naukowej

2016 Nagroda Zespołowa Rektora UMK, II stopnia, za osiągnięcia uzyskane w działalności naukowej

2015 Nagroda Zespołowa Rektora UMK, III stopnia, za osiągnięcia uzyskane w działalności naukowej

2013 Nagroda Rektora UMK za pozyskiwanie środków na badania naukowe

2008 Stypendium dla doktorantów „Krok w przyszłość” – rozwój innowacyjności w Województwie kujawsko-pomorskim

2006 Stypendium dla doktorantów „Krok w przyszłość” – rozwój innowacyjności w Województwie kujawsko-pomorskim

12. Członkostwo w krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych

Członek Polskiego Towarzystwa Chemicznego (PTChem)

13. Wskaźniki dokonań naukowych

	Przed uzyskaniem st. doktora	Po uzyskaniu st. doktora	Razem
Liczba publikacji,	9	14	23
w tym: prace oryginalne	9	12	21
prace przeglądowe	0	1	1
rozdziały w książkach	0	1	1
jako pierwszy autor	3	7	10
jako autor korespondencyjny	0	8	8

Sumaryczny IF wg roku opublikowania	20.193	47.115	67.308
Liczba cytowań	163	75	238
Liczba cytowań bez autocytowań	142	63	205
Indeks Hirscha	7	5	11

Dane wg bazy Web of Science® z dnia 13.03.2019 r.

