

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ
POLSKIEJ AKADEMII NAUK

**WYKORZYSTANIE *N*-HETEROCYKLICZNYCH KARBENOWYCH KOMPLEKSÓW METALI DO AKTYWACJI
TERMINALNYCH ALKINÓW**

AUTOREFERAT

Dr Michał Michalak

Załącznik do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego



Spis treści

1. Dane osobowe habilitanta	3
2. Opis osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę wniosku habilitacyjnego	3
2.1. Tytuł osiągnięcia naukowego	3
2.2. Wykaz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego	3
3.1. Wprowadzenie	5
3.2. Badania własne.....	9
3.2.1. Diastereoselektywna addycja terminalnych alkinów do nitronów z utworzeniem <i>N</i> -hydroksylopropargiloamin, katalizowana <i>N</i> -heterocyklicznymi karbenowymi kompleksami miedzi(I)	9
3.2.2. Addycja terminalnych alkinów do di- oraz trifluorometyloketonów z utworzeniem alkoholi fluoropropargilowych, katalizowana <i>N</i> -heterocyklicznymi karbenowymi kompleksami miedzi(I)	12
3.2.3. Synteza fluorowanych chinolin w wyniku modyfikowanej reakcji Friedländera, katalizowana <i>N</i> -heterocyklicznymi karbenowymi kompleksami miedzi(I) i srebra(I)	19
3.2.4. Synteza 1,2,3-triazoli z wykorzystaniem <i>N</i> -heterocyklicznych karbenowych kompleksów miedzi(I), osadzonych na magnetycznych nanocząstkach	25
3.2.5. Metody otrzymywania chiralnych prekursorów <i>N</i> -heterocyklicznych karbenów o symetrii innej niż C ₂	27
3.3. Podsumowanie	28
3.4. Literatura	29
4. Wykaz pozostałych prac, nie wchodzących w zakres osiągnięcia naukowego	32
4.1. Wykaz prac przed uzyskaniem stopnia doktora	32
4.2. Wykaz prac po uzyskaniu stopnia doktora, nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego	33
4.3. Monografie i rozdziały w książkach, nie wchodzące w skład osiągnięcia naukowego.....	37
5. Patenty/zgłoszenia patentowe.....	37
6. Granty	38
7. Działalność organizacyjna i na rzecz środowiska naukowego	39
7.1 Recenzje publikacji i wniosków grantowych	39
7.2 Organizacja konferencji/działalność na rzecz środowiska naukowego.....	39
8. Działalność dydaktyczna i popularyzatorska	39
9. Udział w konferencjach	40
9.1 Konferencje krajowe i zagraniczne, na których zaprezentowano wyniki, wchodzące w skład osiągnięcia naukowego	40
9.2 Inne konferencje.....	41
10. Nagrody i wyróżnienia	42
11. Podsumowanie dorobku naukowego.....	42

1. Dane osobowe habilitanta

Imię i nazwisko

dr Michał Michalak

Posiadane dyplomy; stopnie naukowe :

- 1997-2002 magister chemii, Uniwersytet w Białymstoku, Wydział Biologiczno-Chemiczny
„*Badania na alkilowaniu ketonów na fazie stałej*”;
promotor: Prof. dr hab. Ryszard Łaźny (2002);
- 2002-2007 doktor nauk chemicznych, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk
Rozprawa doktorska „*Synteza totalna terpenów. Zastosowanie reakcji metatezy do otrzymywania pochodnych cyklooktacyklopentanu*”;
promotor: Prof. dr hab. Jerzy Wicha (2007);

Doświadczenie zawodowe:

- X.2002-VI.2007 doktorant w Instytucie Chemii Organicznej PAN;
- VIII.2007-I.2008 asystent w Instytucie Chemii Organicznej PAN;
- I.2008-XII.2009 staż podoktorski w Laboratorium Syntezy Organicznej, Ecole Polytechnique
(Prof. Samir Zard; rozwijanie nowych rodnikowych metod olefinacji;
współpraca w ramach stypendium firmy L'Oréal); Palaiseau, Francja;
- II.2009-III.2010 staż podoktorski w Laboratorium Syntezy Metaloorganicznej, Wydział Chemii,
Uniwersytet Warszawski (Prof. Karol Grela, projektowanie i rozwijanie nowych
katalizatorów metatezy olefin w ramach grantu europejskiego „EUMet”);
- VI.2010-III.2012 staż podoktorski, Instytut Chemii Organicznej PAN, badania nad syntezą
totalną ezetymibu (w ramach programu „IniTech”, Prof. Bartłomiej Furman,
Prof. Marek Chmielewski);
- VI.2012-obecnie adiunkt, Instytut Chemii Organicznej PAN.

2. Opis osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę wniosku habilitacyjnego

2.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

Wykorzystanie N-heterocyklicznych karbenowych kompleksów metali do aktywacji terminalnych alkinów

2.2. Wykaz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

L.p.	Artykuł
H1.	Ł. Woźniak, O. Staszewska-Krajewska, M. Michalak <i>Diastereoselective synthesis of propargylic N-hydroxylamines via NHC-copper(I) halide-catalyzed reaction of terminal alkynes with chiral nitrones on water</i> <i>Chemical Communications</i> 2015 , 51, 1193-1936 IF ₂₀₁₅ = 6.576

Mój wkład polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu badań i przeprowadzeniu większości reakcji alkynyłowania nitronów „na wodzie” (w szczególności dotyczących początkowej optymalizacji), syntezie substratów, tj. nitronów, alkinów oraz wszystkich *N*-heterocyklicznych karbenowych kompleksów miedzi(I), syntezie formalnej lentiginozyny, przypisaniu struktury na podstawie zebranych widm NMR, IR i MS, zebraniu i opracowaniu części eksperymentalnej, zredagowaniu tekstu publikacji, korespondencji z wydawcą podczas ewaluacji publikacji oraz przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów (w tym również przeprowadzenie serii dodatkowych eksperymentów).

Mój wkład oceniam na 90%

-
- | | | |
|----|---|----------------------------|
| H2 | P. Czerwiński, E. Molga, L. Cavallo, A. Poater, M. Michalak
<i>NHC–Copper(I) Halide-Catalyzed Direct Alkynylation of Trifluoromethyl Ketones on Water</i>
<i>Chemistry - A European Journal</i> 2016 , 22, 8080-8094 | IF ₂₀₁₅ = 5.771 |
|----|---|----------------------------|
-

Mój wkład polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu badań i przeprowadzeniu większości reakcji alkynyłowania trifluorometyloketonów „na wodzie” (w szczególności dotyczących początkowej optymalizacji), syntezie substratów, tj. trifluorometyloketonów, alkinów oraz wszystkich *N*-heterocyklicznych karbenowych kompleksów miedzi(I), przypisaniu struktury na podstawie wykonanych widm NMR oraz zebranych IR i MS, zebraniu materiałów i opracowaniu części eksperymentalnej, zredagowaniu tekstu publikacji, korespondencji z wydawcą podczas ewaluacji publikacji oraz przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów.

Mój wkład oceniam na 80%

-
- | | | |
|----|---|----------------------------|
| H3 | P. Czerwiński, M. Michalak
<i>NHC-Cu(I)-Catalyzed Friedländer-Type Annulation of Fluorinated o-Aminophenones with Alkynes on Water: Competitive Base-Catalyzed Dibenzo[b,f][1,5]diazocine Formation</i>
<i>Journal of Organic Chemistry</i> 2017 , 82, 7980-7997 | IF ₂₀₁₇ = 4.849 |
|----|---|----------------------------|
-

Mój wkład polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej, zaplanowaniu badań i przeprowadzeniu większości reakcji alkynyłowania trifluorometyloketonów „na wodzie”, w szczególności we współuczestnictwie w początkowej optymalizacji warunków sekwencji alkynyłowania/cyklizacji prowadzącej do chinolin, przeprowadzeniu syntez wszystkich substratów, tj. trifluorometyloketonów, alkinów oraz *N*-heterocyklicznych karbenowych kompleksów miedzi(I), przeprowadzeniu syntezy fluorowanych chinolin (ponad 70% opisanych przykładów), przypisaniu struktury na podstawie wykonanych widm NMR oraz zebranych widm IR i MS, opracowaniu części eksperymentalnej, zredagowaniu tekstu publikacji, korespondencji z wydawcą podczas ewaluacji publikacji oraz przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów.

Mój wkład oceniam na 80%

-
- | | | |
|----|--|----------------------------|
| H4 | I. Misztalewska-Turkiewicz, K. H. Markiewicz, M. Michalak, A. Wilczewska
<i>NHC-copper complexes immobilized on magnetic nanoparticles: Synthesis and catalytic activity in the CuAAC reactions</i>
<i>Journal of Catalysis</i> 2018 , 362, 46-54 | IF ₂₀₁₇ = 6.759 |
|----|--|----------------------------|
-

Mój wkład polegał na sformułowaniu hipotezy badawczej, tj. zaproponowaniu immobilizacji *N*-heterocyklicznych karbenowych kompleksów miedzi(I) na magnetycznych nanocząstkach oraz ich wykorzystaniu do aktywacji terminalnych alkinów, zaplanowaniu części badań, przygotowaniu ligandów do syntezy kompleksów miedzi, współuczestniczeniu w przygotowaniu części eksperymentalnej, zredagowaniu tekstu publikacji oraz przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów.

Mój wkład oceniam na 40%

- H5 P. Czerwiński, M. Michalak, *Synthetic approach to chiral non-C2-symmetric N-heterocyclic carbene precursors* IF₂₀₁₇ = 2.722
Synthesis **2019**, praca zaakceptowana DOI: 10.1055/s-0037-1611733 (w załączeniu list redakcji)

Praca przeglądowa na zaproszenie głównego edytora prof. P. Knochela

Mój wkład polegał na zaproponowaniu tematu przeglądu, struktury przeglądu, zebraniu części materiałów literaturowych i ich krytycznej selekcji, przygotowaniu części materiałów graficznych, przygotowaniu ostatecznej formy artykułu, korespondencji z edytorem podczas ewaluacji publikacji, przygotowaniu odpowiedzi recenzentom oraz naniesienie poprawek według zaleceń recenzentów.

Mój wkład oceniam na 70%.

Sumaryczny IF = 26.677

3. Omówienie osiągnięcia naukowego

3.1. Wprowadzenie

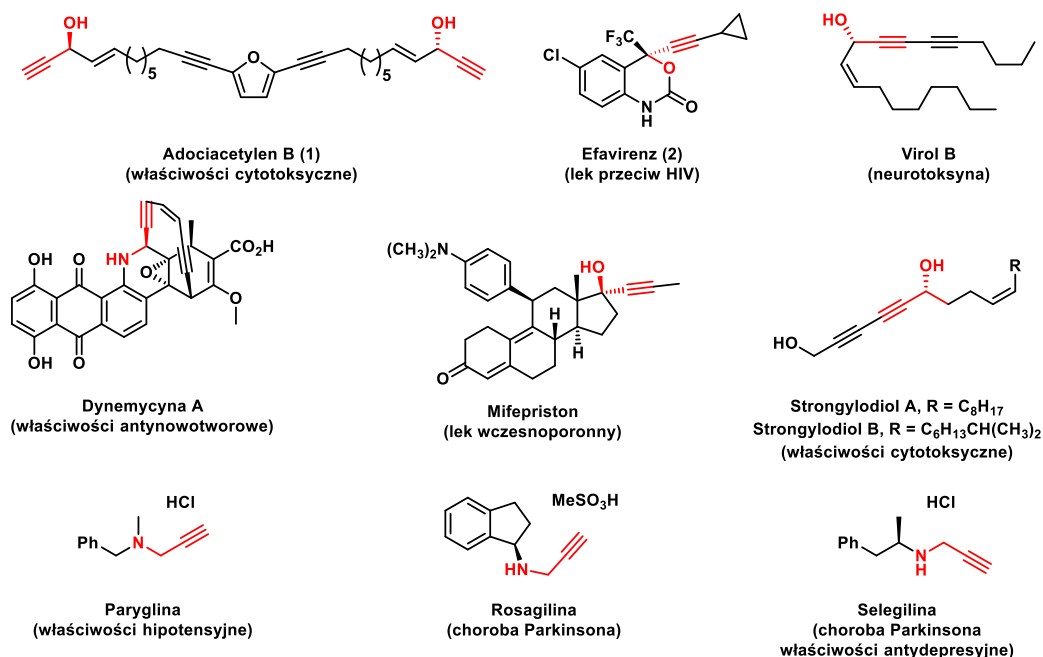
Opracowanie nowych, użytecznych metod katalitycznych stanowi istotne zagadnienie z punktu widzenia współczesnej syntezy organicznej. Ich rozwój umożliwia skuteczniejsze prowadzenie syntezy, mając na uwadze ekonomię atomów, znaczącą redukcję odpadów w porównaniu do procesów stechiometrycznych czy możliwość stosowania rozpuszczalników przyjaznych środowisku (w szczególności wody). Obok tego, procesy katalityczne wnoszą oczywisty atut ekonomiczny, związany ze zmniejszeniem nakładów energii, wymaganej do przeprowadzenia procesu oraz skrócenie czasu jego prowadzenia. Wymienione czynniki, charakteryzujące procesy katalityczne, znakomicie odzwierciedlają fundamentalne założenia tzw. *zielonej chemii*.^[1] Pośród spektakularnych przykładów tego typu procesów można wymienić stereoselektywne wprowadzanie podstawnika tlenowego do olefin (dzięki pracom Sharplessa i Jacobsena), tworzenie wiązań C-C (reakcja Tsuji-Trosta), reakcje krzyżowego sprzęgania czy ostatnio, reakcje organokatalityczne, reakcja metatezy alkenów oraz różnorodne procesy C-H aktywacji oraz fotokatalizy. Opracowane procesy katalityczne niejednokrotnie znalazły uznanie środowiska naukowego w przyznanych nagrodach Nobla, oprócz wyżej wymienionych aspektów praktycznych.

U podstaw skutecznego projektowania katalizatorów będących kompleksami metali leży odpowiednia kombinacja liganda i atomu centralnego. Ostatnie lata przyniosły znaczny rozwój w dziedzinie katalizy, głównie dzięki zastosowaniu tzw. *N*-heterocyklicznych karbenów (NHC) jako ligandów, w miejsce dotąd stosowanych fosfin. Pionierskie prace Wanzlicka^[2] oraz Öfele,^[3] prowadzone w latach 60-tych, wykazały możliwość tworzenia kompleksów metali z ligandami NHC. Prawdziwy przełom nastąpił na początku lat 90-tych, gdy Arduengo otrzymał i scharakteryzował pierwszy stabilny *N*-heterocykliczny karben, a następnie zastosował jako ligand.^[4] Omówione prace wpłynęły na żywiołowy rozwój katalizy, jak również organokatalizy.

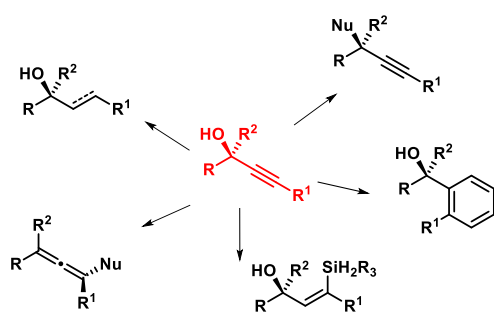
W ramach obecnej rozprawy zostanie zaprezentowane zastosowanie *N*-heterocyklicznych karbenowych kompleksów metali grupy 11, w szczególności miedzi(I) w procesach C-H aktywacji terminalnych alkinów. Omawiane procesy miały na celu opracowanie bezpośredniego katalitycznego alkynyłowania, tj. utworzenia acetylenku metalu z *N*-heterocyklicznym karbenowym ligandem, a następnie jego addycję do wybranych elektrofilów (nitronów, aktywowanych ketonów, *orto*-aminofenonów), prowadząc do szeregu *N*-hydroksylopropargiloamin, alkoholi trifluorometylopropargilowych oraz fluorowanych chinolin w sposób katalityczny. Szczególny nacisk został położony na możliwość prowadzenia proponowanych przemian „na wodzie”.

Schemat 1

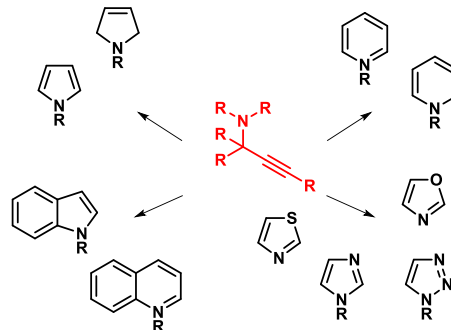
Związki naturalne oraz biologicznie aktywne, zawierające element alkoholu lub aminy propargilowej



Przykładowe przekształcenia alkoholi propargilowych

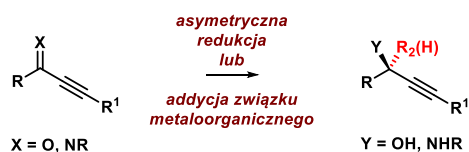


Przykładowe przekształcenia amin propargilowych

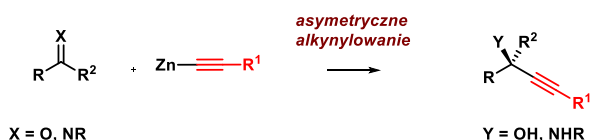


Alkohole propargilowe stanowią częsty element strukturalnym związków naturalnych, jak również związków o udowodnionym działaniu biologicznym (np. efavirenz schemat 1). W porównaniu do alkoholi propargilowych, motyw aminy propargilowej rzadko występuje w grupie związków naturalnych (np. dynemycyna A), ale bardzo często jest obecny wśród dostępnych leków. Reprezentatywne struktury związków zawierających aminy i alkohole propargilowe przedstawiono na schemacie 1. Obok tego, aminy i alkohole propargilowe stanowią cenne bloki budulcowe w syntezie organicznej. Przekształcenia obejmujące wiązania potrójne mogą prowadzić do alkoholi i alkoholi allilowych w wyniku wyczerpującej lub częściowej redukcji, hydroksywinilosilanów w wyniku hydrosililowania czy alkoholi benzytowych w reakcji [2+2+2]cykloaddycji. Dodatkowo, transformacje w obrębie pozycji propargilowej mogą prowadzić do utworzenia centrum stereogenicznego, zlokalizowanego na IV-rzędowym atomie węgla w wyniku substytucji oraz allenów w wyniku eliminacji. Z kolei aminy propargilowe są bardzo użytecznymi substratami w syntezie ogromnej ilości związków heterocyklicznych, włączając pirole, indole, chinoliny, pirydyny, oksazole oraz imidazole. Z tego względu istnieje ciągła potrzeba rozwijania nowych metod syntezy bądź udoskonalania istniejących, poprzez planowanie bardziej efektywnych procesów katalitycznych.

Schemat 2



POWAŻNE OGRANICZENIE:
1. NIESTABILNOŚĆ YNONÓW
2. MOŻLIWOŚĆ SPRĘŻONEJ ADDYCJI



.... An interesting dichotomy in the reactivity of metal acetylides exists: transition-metal alkynylides which can be trivially generated under mild, catalytic conditions ($RC\equiv C-H + Cu(I) + Et_3N$, 23 °C), in general fail to participate in nucleophilic $C=O$ or $C=N$ addition. In contrast, alkali and alkaline earth metal acetylides, typically prepared with stoichiometric $BuLi$ or $EtMgBr$, readily participate in such processes. ...

Carreira E. et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 11245

Rozważając możliwe ścieżki syntetyczne, prowadzące do alkoholi i amin propargilowych, można wyróżnić dwie zasadnicze: a) addycję nukleofila do grupy karbonylowej ynonu oraz b) addycję acetylenku metalu do elektrofila, tzw. bezpośrednie alkynyłowanie (tj. aldehydu, ketonu, iminy lub związków zbliżonych strukturalnie – fluoroketonów, nitronów czy aktywowanych imin). Pierwsza metoda, oparta na ynonach, wykazuje poważne ograniczenia ze względu na ich niestabilność oraz możliwość konkurencyjnej sprzężonej addycji do akceptorów tego typu. Z tego względu *bezpośrednie alkynyłowanie* stanowi dogodną metodę, przede wszystkim z uwagi na szeroką dostępność imin, nitronów, aldehydów czy ketonów. Należy zauważyć, że addycja acetylenku może być realizowana z powodzeniem w wersji stechiometrycznej z wykorzystaniem acetylenków litu, magnezu, glinu, cyny oraz cynku. Mając na uwadze wymagania współczesnego przemysłu chemicznego, w szczególności farmaceutycznego, jak również podstawowe zasady „zielonej chemii” oraz aspekt ekonomiczny procesu, opracowanie *katalitycznego bezpośredniego alkynyłowania*, również w wersji enancjoselektywnej, stanowiło i stanowi temat zainteresowania wielu grup badawczych na początku XXI wieku.^[5] Pionierskie prace w tej dziedzinie zostały zrealizowane w grupie Carriery,^[5b,6] który jednoznacznie udowodnił, że reakcje alkynyłowania można przeprowadzić w wersji katalitycznej, stosując związki cynku lub sole cynku $[Zn(OTf)_2]$.

W swojej pierwszej pracy^[7] Carreira zauważył, że w porównaniu do acetylenków cynku, generowanych *in situ* w bezwodnych warunkach (schemat 2), odpowiednie acetylenki miedzi(I) i srebra, otrzymywane z terminalnych alkinów i soli nieorganicznych w obecności słabych zasad (amoniak lub Et_3N), znane od ponad kilkudziesięciu lat, nie ulegają addycji do popularnych elektrofili, tj. aldehydów, ketonów czy imin. Przyczynę braku reaktywności można przypisać dwóm czynnikom: polimerycznej strukturze acetylenków miedzi(I) i srebra oraz ich niewystarczającej nukleofilowości, umożliwiając addycję.

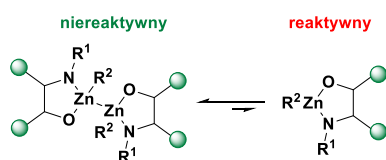
Rozważając dostępne dane literaturowe postulowałem, że znakomitym rozwiązaniem braku reaktywności acetylenków miedzi i srebra może być dobór odpowiedniego liganda, skoordynowanego do atomu metalu, który zapewni monomeryczną strukturę oraz wystarczającą nukleofilowość acetylenku metalu (schemat 3). Zależność reaktywności względem struktury związku metaloorganicznego najlepiej jest zbadana w przypadku związków cynku. Noyori i współpracownicy^[8] jednoznacznie potwierdzili, że obecność aminoalkoholu wpływa na strukturę związku cynkoorganicznego i tylko struktura monomeryczna jest odpowiedzialna za reaktywność związku cynku i to ona uczestniczy w reakcji addycji. W przypadku acetylenków miedzi i srebra dane literaturowe są dość skąpe, aczkolwiek obecność liganda wpływa na strukturę. Jones

i współpracownicy potwierdzili za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej, że acetylenki miedzi, skompleksowane z *N*-heterocyklicznym karbenem wykazują strukturę monomeryczną.^[9] Należy odnotować, że znalazło to odzwierciedlenie w pracach Nolana i współpracowników.^[10] Karbenowe kompleksy miedzi(I) okazały się skutecznymi katalizatorami reakcji Hüsigena, prowadzącej do triazoli, podczas, gdy reakcja cykloaddycji nie przebiegała wobec halogenku miedzi (acetylenki miedzi i srebra charakteryzuje struktura polimeryczna).

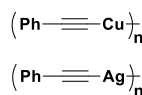
Jak wspominałem wcześniej, oprócz odpowiedniej struktury, wymaganej dla reakcji addycji, postulowana jest również odpowiednia nukleofilowość. Mając na uwadze ten aspekt, *N*-heterocykliczne karbeny oferują idealne rozwiązanie tego problemu, gdyż ligandy tej grupy są silnymi σ -donorami i słabymi π -akceptorami. Wspomniane właściwości w głównej mierze odpowiadają za tworzenie stabilnych kompleksów metali, ale jednocześnie oferują możliwości łatwej zmiany właściwości sterycznych i elektronowych podczas planowania procesów katalitycznych.

Schemat 3

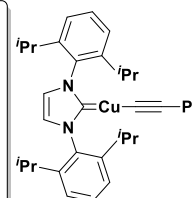
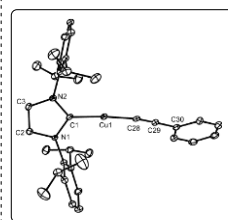
STRUKTURA A REAKTYWNOŚĆ ACETYLENKÓW



- dimeryczna struktura lub wyższa (brak reaktywności)
- ligand wpływa korzystnie na szybkość reakcji
- reakcje przebiegają korzystnie wobec stechiometrycznej ilości soli Zn

Noyori, R. *et al.* 1991

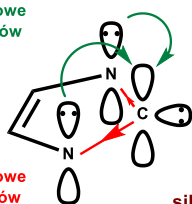
- polimeryczna struktura
- brak rozpuszczalności w większości rozpuszczalników org.



- monomeryczna struktura
- wpływ na reaktywność?

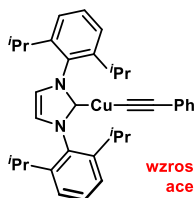
Jones, C. *et al.* 2010WŁAŚCIWOŚCI ELEKTRONOWE *N*-HETEROCYKlicZNYCH KARBENÓW ORAZ REAKTYWNOŚĆ ACETYLENKÓW MIEDZI

π -elektronodonorowe
właściwości atomów
azotu

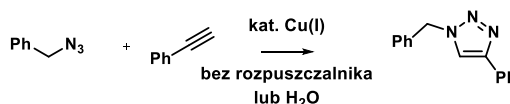


σ -elektronodonorowe
właściwości atomów
azotu

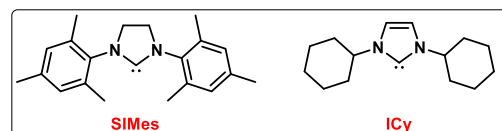
silny σ -donorowy
karbenowy ligand



wzrost nukleofilowości
acetylenku metalu

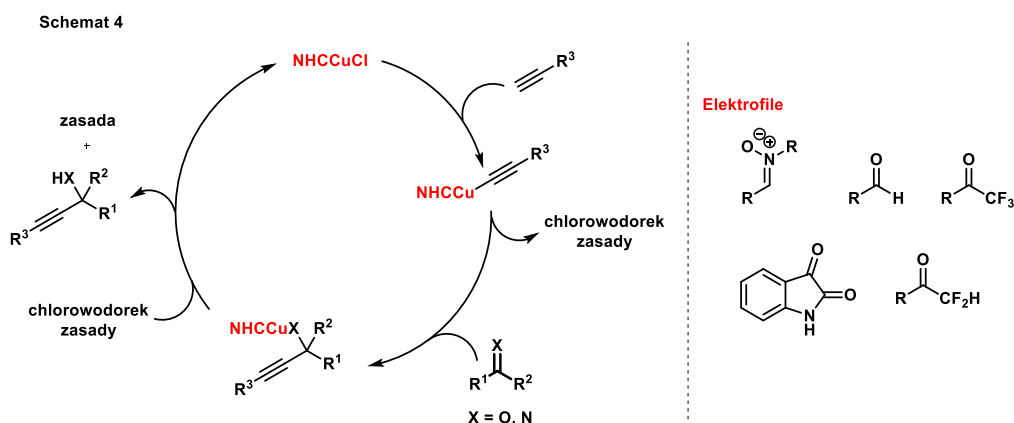


100 mol% CuBr, 1h, rt, 0%
0.8 mol% SiMesCuBr, 0.3h, rt, 98%
2 mol% [(ICy)₂Cu]PF₆, 1.5h, H₂O, 99%
40 ppm [(ICy)₂Cu]PF₆, 4h, 81%



Podsumowując, głównym celem podjętych badań było opracowanie skutecznego katalizatora reakcji addycji terminalnych alkinów do wybranych elektrofili, tj. nitronów, ketonów i ich fluorowanych analogów, aktywowanych ketonów oraz aldehydów, opartego na *N*-heterocyklicznych karbenowych kompleksach metali grupy 11, w szczególności miedzi(I) oraz srebra. Proponowany cykl katalityczny (schemat 4) obejmowałby aktywację terminalnego alkinu wobec zasad z utworzenie odpowiedniego

acetylenku, następnie jego addycję oraz protonowanie przez najsilniejszy obecny w układzie kwas Brönsteda, czyli sól aminy, co domyka cykl katalityczny. W ramach planowanych badań zamierzałem opracować skuteczną syntezę amin i alkoholi propargilowych, jak również aromatycznych związków heterocyklicznych (bazując również na bezpośrednim katalitycznym alkynylowaniu jako jednym z etapów procesu „one-pot”).



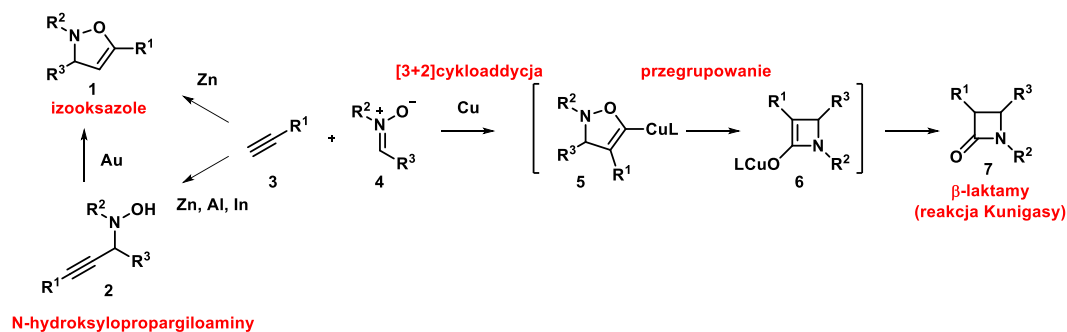
3.2. Badania własne

3.2.1. Diastereoselektywna addycja terminalnych alkinów do nitronów z utworzeniem *N*-hydroksypropargiloamin, katalizowana *N*-heterocyklicznymi karbenowymi kompleksami miedzi(I) (publikacja H1, *Diastereoselective synthesis of propargylic N-hydroxylamines via NHC-copper(I) halide-catalyzed reaction of terminal alkynes with chiral nitrones on water* L. Wozniak, O. Staszewska-Krajewska, M. Michalak, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1933)

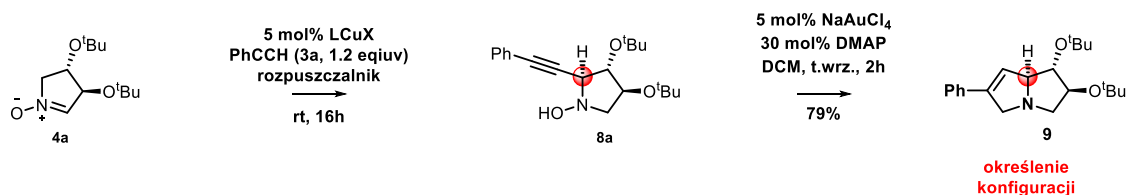
Główny cel tego etapu badań polegał na opracowaniu warunków reakcji bezpośredniego katalitycznego alkynylowania chiralnych, zarówno cyklicznych jak i acyklicznych nitronów wobec karbenowych kompleksów metali grupy 11, w szczególności miedzi(I). Obok wspomnianego celu, podjęte działanie posłużyło ocenie możliwości zastosowania karbenowych kompleksów metali grupy 11 w charakterze katalizatorów reakcji addycji terminalnych alkinów do nitronów z utworzeniem *N*-hydroksypropargiloamin **2**. Główne wyzwanie dotyczyło reaktywności acetylenków miedzi(I) (oraz srebra) względem nitronów **4** (schemat 5). Dane literaturowe jednoznacznie potwierdziły, że acetylenki cynku,^[7, 11] indu,^[12] glinu,^[13] litu^[14] oraz magnezu^[15] umożliwiają otrzymanie wspomnianych *N*-hydroksypropargiloamin **2**, aczkolwiek stosowane są głównie w ilościach stechiometrycznych (z wyłączeniem indu i częściowo cynku) w ściśle bezwodnych warunkach. W przypadku związków cynku możliwe jest otrzymanie 2,3-dihydroizooksozoli **1** na drodze addycji/cyklizacji.^[16] W porównaniu do wymienionych metali, acetylenki miedzi(I) wykazują unikalną reaktywność i prowadzą do związków β-laktamowych **7** w wyniku reakcji cycloaddycji/przegrupowania (tzw. reakcja Kinugasy).^[17] Należy odnotować, że zastosowanie fosfin, *N,P*-ligandów oraz *N,N*-ligandów umożliwia otrzymanie azetydynonów **7**.

Mając na uwadze silne właściwości σ-donorowe *N*-heterocyklicznych karbenów, w szczególności w porównaniu do fosfin, oczekiwałem odmiennej reaktywności kompleksów miedzi(I), tj. reakcji addycji.

Schemat 5



Schemat 6

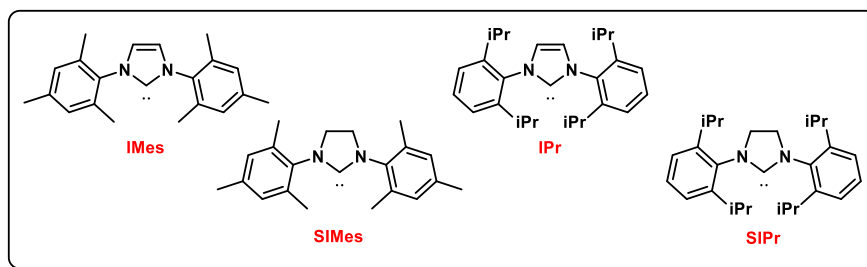


Wpływ rozpuszczalnika

Rozpuszczalnik	Wyd. (%)
Heksan	-
DCM	-
MTBE	-
MeCN	-
pirydyna	-
DMF	16%
MeOH	26%
woda	81%

* 5 mol% SIPrCuCl, H₂O, 16h

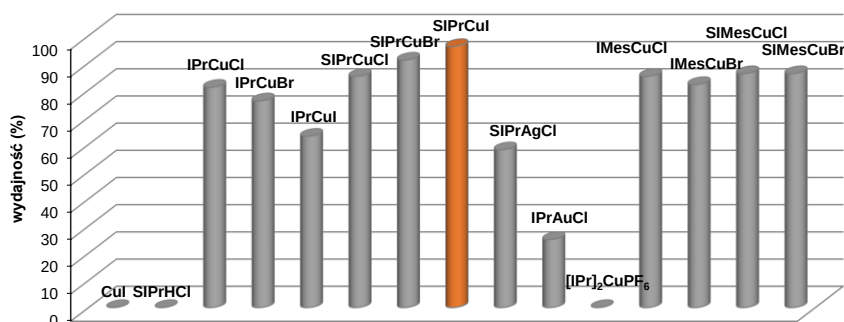
Struktury N-heterocyklicznych karbenów



Kat. (5 mol%v)	Wyd. (%) ^a
CuI, PPh ₃ CuCl	-
SIPrHCl	-
IPrCuCl	81
IPrCuBr	76
IPrCuI	63
SIPrCuCl	85
SIPrCuBr	91
SIPrCuI	96(97*)
SIPrAgCl	58
IPrAuCl	25
[IPr] ₂ PF ₆	-
IMesCuCl	85
IMesCuBr	82
SIMesCuCl	86
SIMesCuBr	86

* 1 mol% SIPrCuI, H₂O, 48h

Wpływ struktury N-heterocyklicznych karbenowych kompleksów



W pierwszej kolejności zbadałem szczegółowo warunki modelowej reakcji addycji fenyloacetyleny (3a) do chiralnego nitronu 4a, otrzymanego z kwasu winowego (schemat 6). Wstępne prace potwierdziły możliwość tworzenia N-hydroksypropargilaminy 8a wobec katalitycznej ilości (5 mol%) handlowo dostępnego kompleksu SIPrCuCl (struktury N-heterocyklicznych karbenowych ligandów przedstawiono na schemacie 6 i w dalszej części niniejszego autoreferatu będą przywołane w postaci skrótów). Zaskakująco, reakcja bezpośredniego katalitycznego alkynylowania przebiegała z najwyższą diastereo selektywnością „na wodzie”, prowadząc do utworzenia pojedynczego diastereoizomeru 8a, co potwierdzono na podstawie analizy widma ¹H NMR. Należy podkreślić,

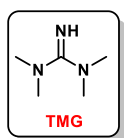
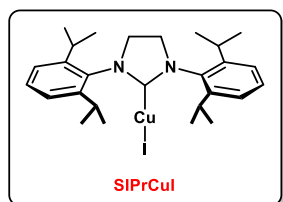
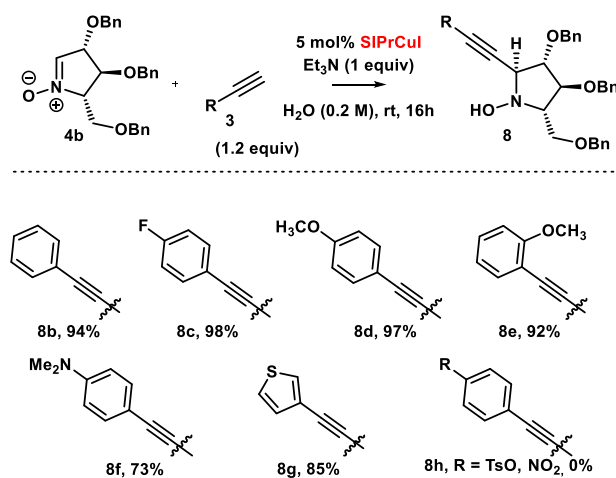
że zastosowanie innych rozpuszczalników organicznych (DCM, DMSO, heksan, DMF, MTBE, MeCN oraz pirydyny) nie prowadziło do oczekiwanego produktu. Jedynie w przypadku DMF i EtOH zaobserwowałem tworzenie właściwego produktu z niewielką wydajnością (schemat 6). Konfigurację nowo utworzonego centrum stereogenicznego potwierdzono na podstawie szeregu eksperymentów jądrowego efektu Overhausera (NOE) bicyklicznej pochodnej **9**, uzyskanej w wyniku cyklizacji katalizowanej kompleksem złota(I). Dalsze badania optymalizacyjne wykazały jednoznacznie, że kompleks SIPrCuI prowadzi do oczekiwanego produktu **8a** z najwyższą wydajnością. Należy podkreślić, że reakcje modelową można również przeprowadzić wobec 1 mol% SIPrCuI, aczkolwiek wymaga to wydłużenia czasu reakcji z 16h do 48h przy zachowaniu wysokiej wydajności.

Optymalne warunki reakcji (5 mol% SIPrCuI, 1 równ. Et₃N, temp. pok., woda) zastosowałem następnie w celu określenia stosowalności metody względem nitronów oraz terminalnych alkinów (schemat 7). W pierwszej kolejności zbadałem wpływ struktury pochodnych fenyloacetyleny na przebieg reakcji addycji do nitronu **4b**, otrzymanego z L-arabinozy. Szeroka gama podstawników była tolerowana w warunkach reakcji (OMe, F, NMe₂, tiofen), prowadząc do amin **8b-g** w sposób wysoce diastereoselektywny z wysokimi wydajnościami. Jedynie obecność grupy tosyłowej oraz nitrowej hamowała przebieg reakcji, prawdopodobnie ze względu na kompleksowanie katalizatora.

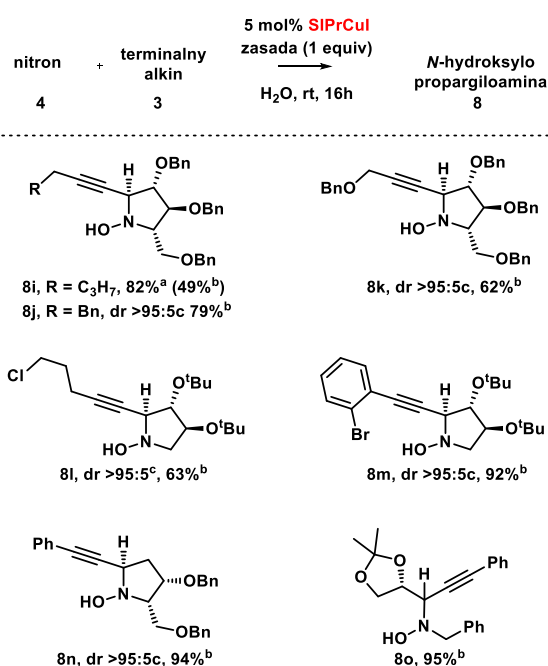
Określenie konfiguracji nowo utworzonego centrum stereogenicznego potwierdzono eksperymentami NOE *N*-hydroksylopropargiloamin bez konieczności dalszych przekształceń (jak w przypadku *N*-hydroksyloaminy **8a**, schemat 6).

Schemat 7

Wpływ struktury pochodnej fenyloacetyleny



Wpływ struktury terminalnego alkinu oraz nitronu



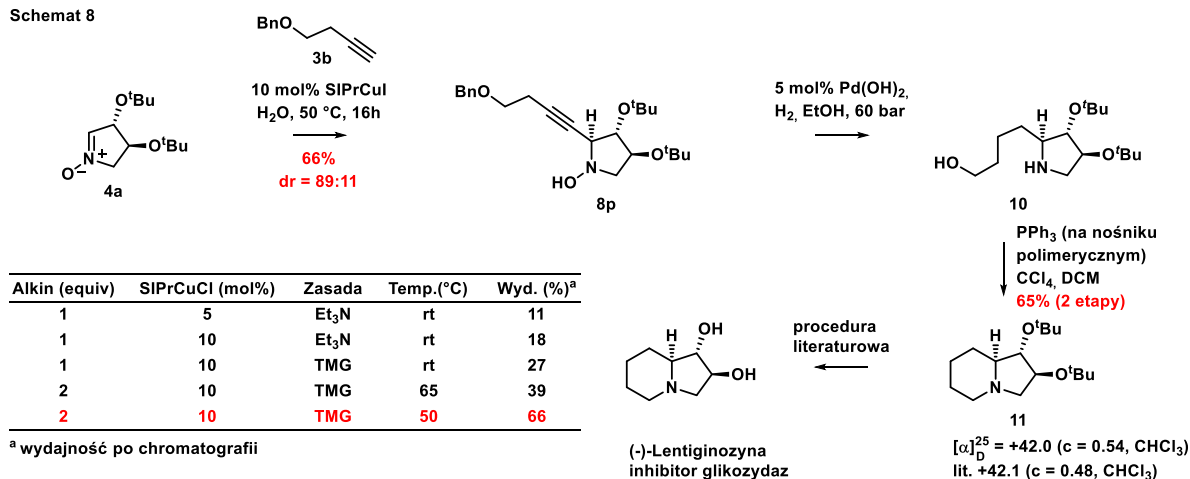
pojedynczy diastereizomer
(nie określono konfiguracji)

^a 1 equiv Et₃N; ^b 1 equiv TMG; ^c dr określono na podstawie ¹H NMR

Dalsze badania wykazały możliwość stosowania alkinów z podstawnikiem alkilowym. Ze względu na nieco niższą kwasowość wspomnianych alkinów w porównaniu do pochodnych fenyloacetyleny, zastosowano silniejszą zasadą - *N,N,N,N*-tetrametyloguanidynę (TMG) w miejsce

Et₃N, co pozwoliło na podniesienie wydajności w niektórych przypadkach (**8i-j**, schemat 7). Należy podkreślić, że strukturalnie zróżnicowane chiralne nitrony stanowiły znakomite substraty reakcji alkynylowania. Z punktu widzenia opracowanej metody bardzo istotnym czynnikiem było prowadzenie reakcji w sposób wysoce diastereoselektywny. Okazało się, że indukcja asymetryczna typu 1,2 oraz 1,3 pozostaje na wysokim poziomie (schemat 7). Co więcej, addycja fenylacetynu (**3a**) do acyklicznego nitronu, stanowiącego pochodną aldehydu glicerynowego również prowadzi do pojedynczego diastereoizomeru **8o** (ilość drugiego diastereoizomeru pozostawała poniżej poziomu detekcji za pomocą techniki ¹H NMR oraz HPLC).

Schemat 8



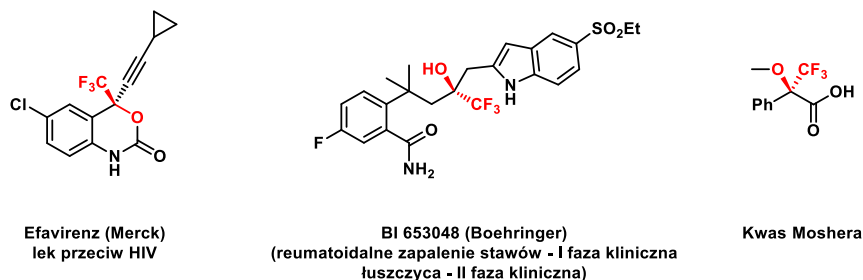
Opracowaną metodologię zastosowano następnie w syntezie formalnej (-)-lentiginosyny (schemat 8), jednego z najprostszych strukturalnie alkaloidów inolizydynowych, wykazujących działanie inhibujące względem glikozydaz. Pierwszy etap polegał na addycji zabezpieczonego alkoholu propargilowego. Okazało się, że przebieg reakcji jest ściśle uzależniony od rodzaju grupy zabezpieczającej. Najlepsze wyniki uzyskano w przypadku eteru benzyłowego **3b**, prowadząc reakcję w podwyższonej temperaturze wobec 10 mol% kompleksu SIPrCuI. Uzyskaną *N*-hydroksylopropargiloaminę **8p** poddano działaniu palladu w atmosferze wodoru, co umożliwiło jednoczesne odbezpieczenie funkcji hydroksylowej, rozcięcie wiązania N-O hydroksyloaminy oraz wyczerpującą redukcję wiązania potrójnego. Uzyskany aminoalkohol **10** poddano reakcji Appel'a z utworzeniem chloroaminy, która ulega spontanicznej cyklizacji w warunkach reakcji z utworzeniem docelowego bicyklicznego szkieletu **11**. Należy podkreślić, że opracowana metoda otrzymywania (-)-lentiginosyny umożliwia znacznie skrócenie syntezy w porównaniu do wcześniej opracowanych syntez.^[18]

3.2.2. Addycja terminalnych alkinów do di- oraz trifluorometyloketonów z utworzeniem alkoholi fluoropropargilowych, katalizowana *N*-heterocyklicznymi karbenowymi kompleksami miedzi(I) (publikacja H2, *NHC–Copper(I) Halide-Catalyzed Direct Alkynylation of Trifluoromethyl Ketones on Water* P. Czerwiński, E. Molga, L. Cavallo, A. Poater, M. Michalak, *Chem. – Eur. J.* **2016**, 22, 8089-809)

Główne zadanie tego etapu badań polegało na ocenie możliwości zastosowania wcześniej opracowanego układu katalitycznego, złożonego z *N*-heterocyklicznego karbenowego kompleksu

metalů grupy 11, w szczególności miedzi(I) jako katalizatora oraz wody w reakcji alkynyłowania fluoroketonów.

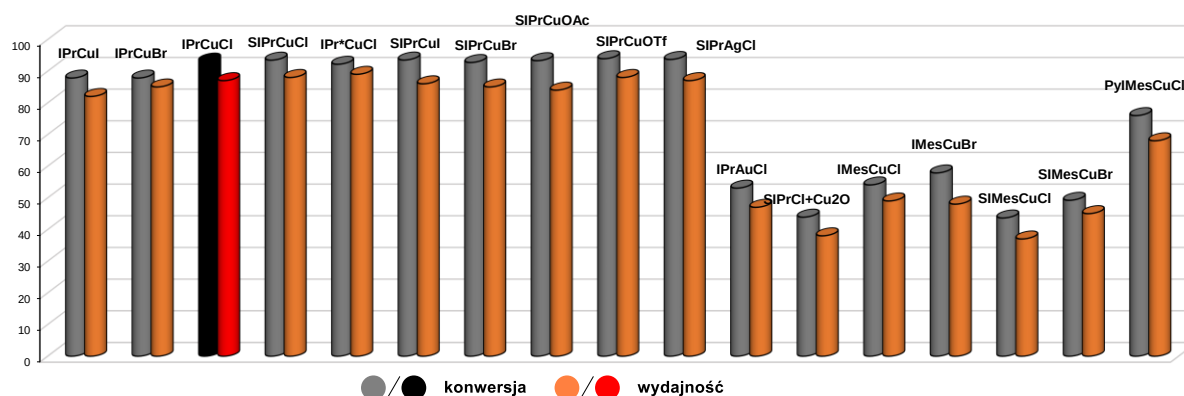
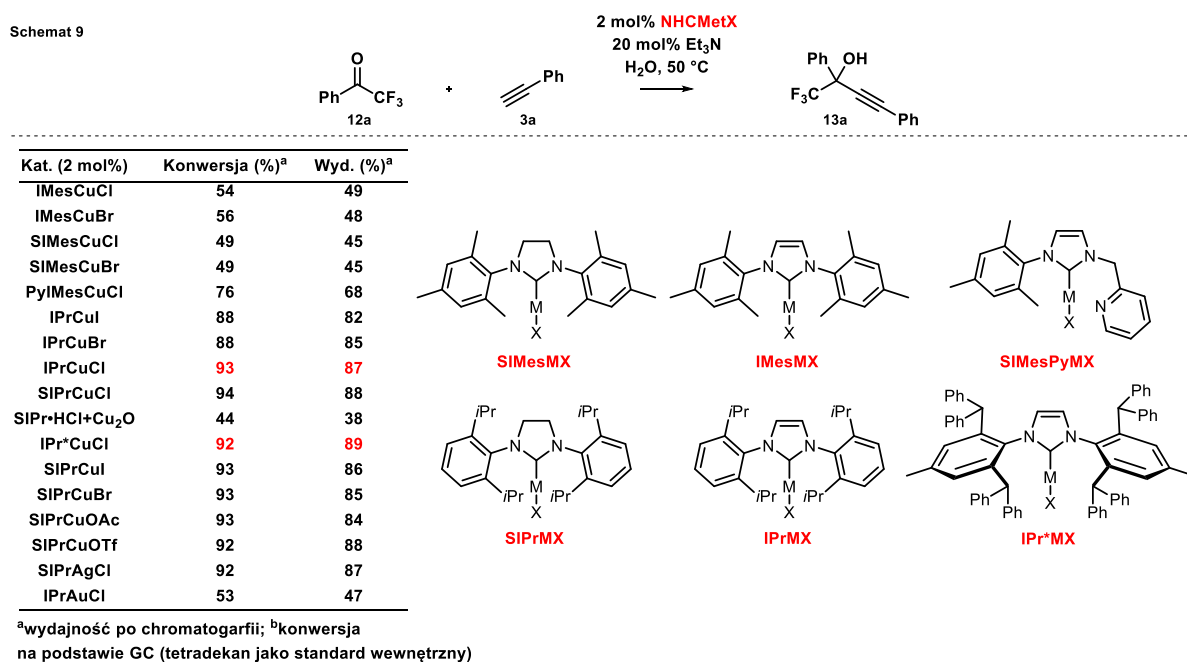
Rys. 1



Opracowanie skutecznej metody syntezy alkoholi di- i trifluoropropargilowych w wyniku bezpośredniego katalitycznego alkynyłowania wnosi istotny walor poznawczy, jak również praktyczny. Ponad trzydzieści procent związków obecnych na rynku farmaceutycznym oraz agrochemicznym zawiera atom (lub atomy) fluoru w cząsteczce,^[19] co odpowiada za unikalne właściwości fizyczne oraz biologiczne.^[20] Dodatkowo, element strukturalny fluorometylokarbinolu występuje w szeregu związków o udowodnionej aktywności biologicznej (przykładowo Efawirenz^[21] czy pochodna indolu BI 653048,^[22] rys. 1), jak również cząsteczek szeroko wykorzystywanych w chemii organicznej, tj. kwasu Moshera.

Główne trudności w implementacji opracowanego układu katalitycznego w reakcji alkynyłowania trifluoroketonów wynikają z właściwości elektronowych tej grupy związków oraz związanej z tym reaktywności. Obecność grupy trifluorometylowej o silnie elektonoakceptorowym charakterze skutkuje łatwą hydratacją grupy ketonowej, w szczególności pochodnych alifatycznych.^[23] Hydratacja mogłaby stanowić główną konkurencyjną reakcję, mając na uwadze konieczność prowadzenia reakcji „na wodzie”, tak jak w przypadku nitronów. Dodatkowo, obecność grupy trifluorometylowej wpływa na zwiększenie kwasowości alifatycznych ketonów ($pK_a \approx 15$), które mogą ulegać reakcjom autokondensacji, katalizowanej zasadą a która jest wymagana do utworzenia acetylenku miedzi(I) *in situ*. Bezpośrednie katalityczne alkynyłowanie trifluorometyloketonów można przeprowadzić wobec kilku układów katalitycznych (10 mol% CuO^tBu/Xantphos,^[24] 10 mol% AgF/PCy₃,^[25] nanocząstki Ag-Ti, oraz CuI/DMSO^[26]), lecz wymaga to dość dużej ilości kompleksu oraz jest ograniczone zaledwie do kilku strukturalnie zbliżonych ketonów aromatycznych. W trakcie prowadzonych prac, odnotowano również zastosowanie karbenowych kompleksów metali (kompleksy NHCCuCl w ilości 10 mol% w warunkach reaktora przepływowego w egzotycznej i zarazem toksycznej mieszaninie rozpuszczalników DMF/THF/benzen^[27] oraz heteroleptyczne kompleksy NHC¹NHC²AgBF₄ srebra^[28]). Należy podkreślić, że zakres stosowalności wspomnianych metod był bardzo wąski oraz wymagał specjalnych technik dla zapewnienia przebiegu reakcji.

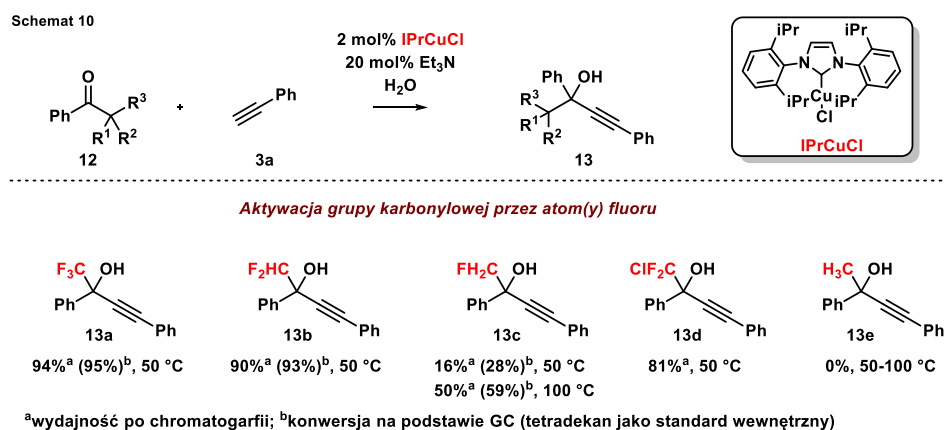
Schemat 9



We wstępnej fazie badań wyselekcjonowano najbardziej aktywny katalizator modelowej reakcji addycji fenyloacetyleny (**3a**) do trifluorometyloacetofenonu (**12a**) (schemat 9). Okazało się, że ze wzrostem zatłoczenia sterycznego, wnoszonego przez *N*-heterocykliczny karbenowy ligand wokół atomu centralnego kompleksu metalu, rośnie również wydajność reakcji. Dalsze prace umożliwiły określenie optymalnych warunków. Reakcja bezpośredniego katalitycznego alkynylowania przebiegała wobec 2 mol% handlowego kompleksu IPrCuCl, 20 mol% Et₃N w 50 °C oraz wody jako medium reakcyjnego (schemat 9). Porównywalne rezultaty uzyskano wobec sterycznie zatłoczonego kompleksu IPr*CuCl, jednak ze względu na zbliżoną wydajność wybrałem komercyjnie dostępny IPrCuCl. Podobne bardzo dobre wyniki uzyskałem wobec analogicznego kompleksu srebra, podczas gdy kompleks złota(I) okazał się znacznie mniej efektywny. Niestety, nie zaobserwowano wyraźnej zależności wydajności reakcji względem przeciwnu.

Dodatkowe badania potwierdziły łatwą skalowalność procesu. Reakcję modelową przeprowadzono na skalę 10 mmol wobec 0.1 mol% kompleksu IPrCuCl z wydajnością 98% po chromatografii. Potwierdzono również atut praktyczny opracowanej metody i reakcję alkynylowania przeprowadzono na skalę 20 mmol, uzyskując produkt z wydajnością 93% po destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Należy podkreślić, że we wspomnianym eksperymencie zastosowano

8.5 mg kompleksu IPrCuCl do otrzymania 5.1 g produktu. W ramach wstępnych badań udowodniono, że obecność przynajmniej dwóch atomów fluoru w cząsteczce jest wymagana do zachowania wysokiej wydajności reakcji addycji (struktury **13b** i **13d**, schemat 10). Zastosowanie fluorometyloacetofenonu prowadzi do znacznego obniżenia wydajności (alkohol **13c**).

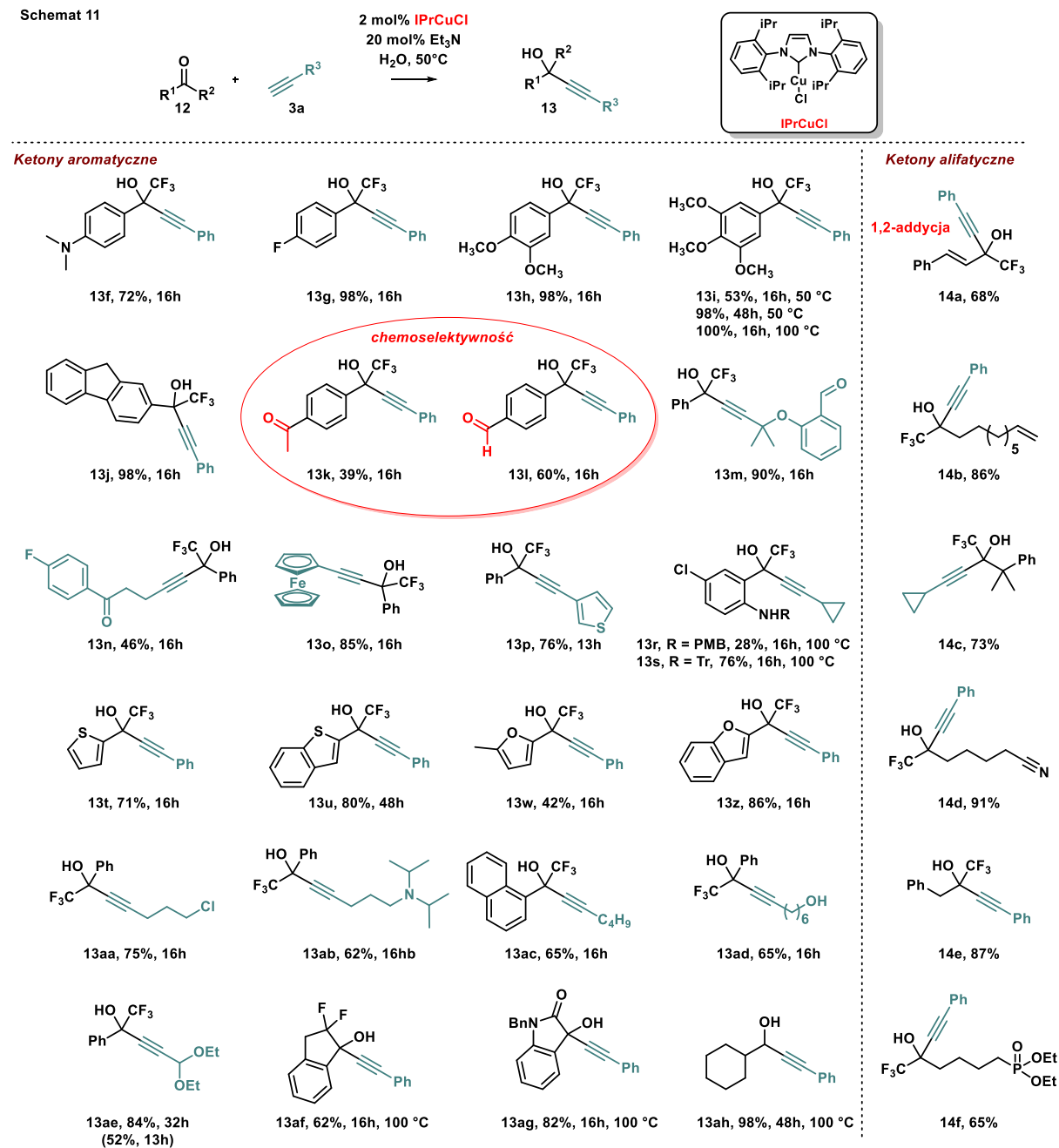


Dalsza część badań została poświęcona wyznaczeniu zakresu stosowalności metody względem substratów, zarówno fluoroketonów, jak i terminalnych alkinów. W ramach przeprowadzonych badań wykazano, że szeroka grupa pochodnych trifluoroacetofenonu (zawierających podstawniki elektronoakceptorowe oraz elektronodonorowe), jak również trifluorometyloketony heteroaromatyczne (pochodne furanu, tiofenu i benzotiofenu) prowadzi do produktów (**13f-i**, **k**, **l**, **p**, **t-z**) z wysokimi wydajnościami (schemat 11). Z kolei wynik reakcji addycji, prowadzący do racemicznego prekursora Efavirenu był ściśle zależny od grupy zabezpieczającej funkcję aminową. Znacznie wyższą wydajność uzyskano w przypadku pochodnej tritylowej **13s** niż eteru *para*-metoksybenzylowego **13r**. Powyższe badania udowodniły, że reakcję alkynyłowania cechuje chemoselektywność i można ją przeprowadzić w obecności grupy ketonowej lub aldehydowej (struktury **13m** i **13n**). W przypadku α,β -nienasyconego trifluorometyloenu zaobserwowałem wyłącznie produkt 1,2-addycji **14a** bez konkurencyjnej sprzężonej addycji. Należy podkreślić, że jest to bardzo rzadki przypadek addycji do enonów, katalizowanej kompleksami miedzi, która zazwyczaj prowadzi do produktu reakcji Michaela.

Rozważając dostępne akceptory wykazano, że bezpośrednie katalityczne alkynyłowanie może być zrealizowane z powodzeniem w przypadku cyklicznego difluoroketonu, aldehydu alifatycznego oraz izatyny (struktury **13ah**, **af** i **ag**), aczkolwiek wymagało to podniesienia temperatury prowadzenia eksperymentu do 100 °C (schemat 11). Dalsze badania potwierdziły również szeroką tolerancję grup funkcyjnych. Odpowiednie alkohole propargilowe zostały otrzymane wobec ketalu (**13ae**), halogenu (**13aa**), niezabezpieczonego alkoholu (**13ad**), wiązania podwójnego (**14b**, możliwość karbomiedziowania), nitrilu (**14d**), fosforanu (**14f**), oraz reaktywnego pierścienia cyklopropylowego (struktury **13r**, **13s** i **14c**). W przypadku ketonów alifatycznych nie zaobserwowano konkurencyjnego procesu autokondensacji katalizowanej zasadą, aczkolwiek w przypadku alkoholu **14f** odnotowano obecność niewielkiej ilości hydratu, obniżającego wydajność jego tworzenia. Omówione przykłady jednoznacznie wskazują, że zastosowanie *N*-heterocyklicznego karbenowego kompleksu miedzi(I) oraz

wody w przypadku alkynylowania fluoroketonów przebiega znakomicie dla szerokiej gamy przykładów. Fakt ten świadczy o uniwersalności stosowanego systemu katalitycznego.

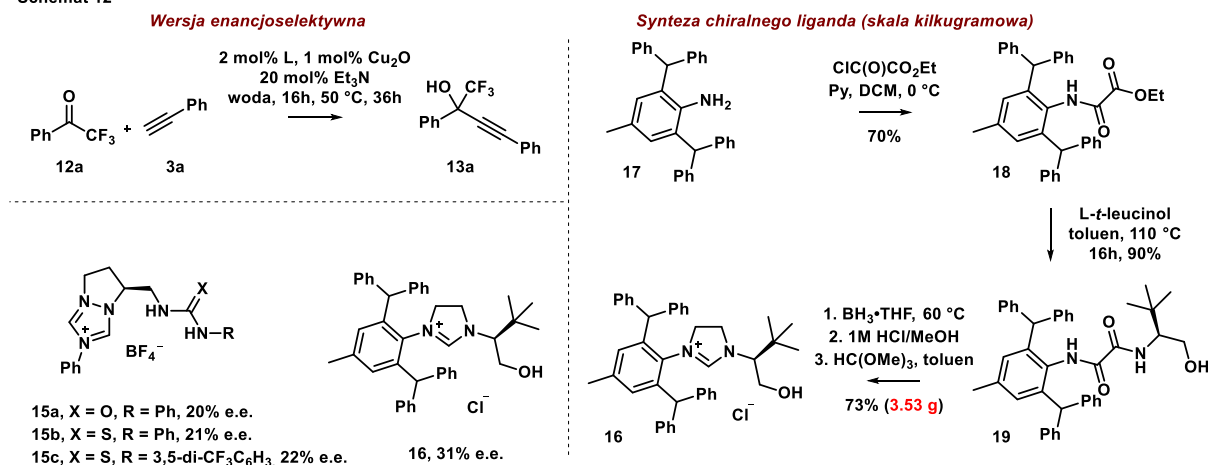
Schemat 11



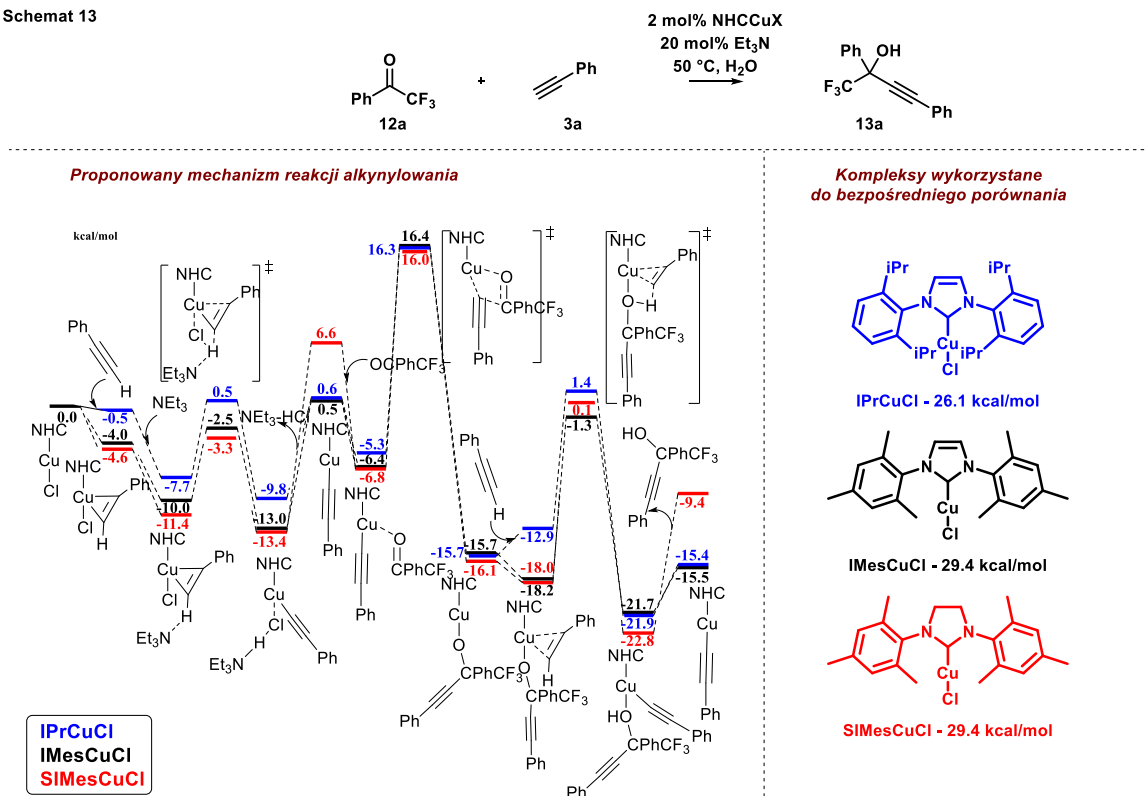
Ostatnia część badań została poświęcona wstępnym eksperymentom w wersji enancjoselektywnej. Należy podkreślić, że tradycyjne podejście do reakcji alkynylowania, polegające na zastosowaniu kwasu Lewisa, skoordynowanego do chiralnego liganda i aktywującego grupę trifluorometylokarbonylową na atak acetylenku może być utrudnione ze względu na charakter elektronowy trifluorometyloketonów. Bliskie sąsiedztwo silnie elektroakceptorowej grupy trifluorometylowej względem grupy karbonylowej powoduje znaczne przesunięcie gęstości elektronowej z atomu tlenu w porównaniu do ketonów. Skutkuje to słabszym oddziaływaniem z kwasem Lewisa a co za tym idzie nieefektywne kreowanie chiralnego otoczenia wokół grupy karbonylowej. Z tego względu zastosowałem inne podejście, polegające na zastosowaniu acetylenku miedzi(I), gdzie atom metalu jest bezpośrednio połączony z chiralnym ligandem i zapewnia chiralne otoczenie wokół acetylenku. W tym celu otrzymałem dwa typy ligandów (schemat 12). Pierwszy,

triazolowy z ramieniem mocznikowym **15a,b** (lub tiomocznikowym **15c**), zdolnym do koordynacji grupy karbonylowej, a drugi oparty na pierścieniu imidazoliowym **16**, łatwo dostępnym z chiralnego aminoalkoholu i sterycznie zatłoczonej aniliny. W ramach prowadzonych badań odpowiedni kompleks miedzi(I) był otrzymany *in situ* w wyniku reakcji prekursora karbenu oraz tlenku miedzi(I). Pochodna *tert*-lecynolu **16** okazała się nieco bardziej efektywna pod kątem stereoselektywności, prowadząc do produktu **13a** z 31% nadmiarem enancjomerycznym. Zaprezentowane wstępne wyniki potwierdziły korzyści wynikające z zastosowania chiralnych ligandów *N*-heterocyklicznych karbenów, aczkolwiek wymagają dalszych badań. Należy odnotować, że syntezę chiralnego liganda, zawierającego element chiralnego aminoalkoholu przeprowadziłem w skali kilkugramowej bez żadnych problemów.

Schemat 12



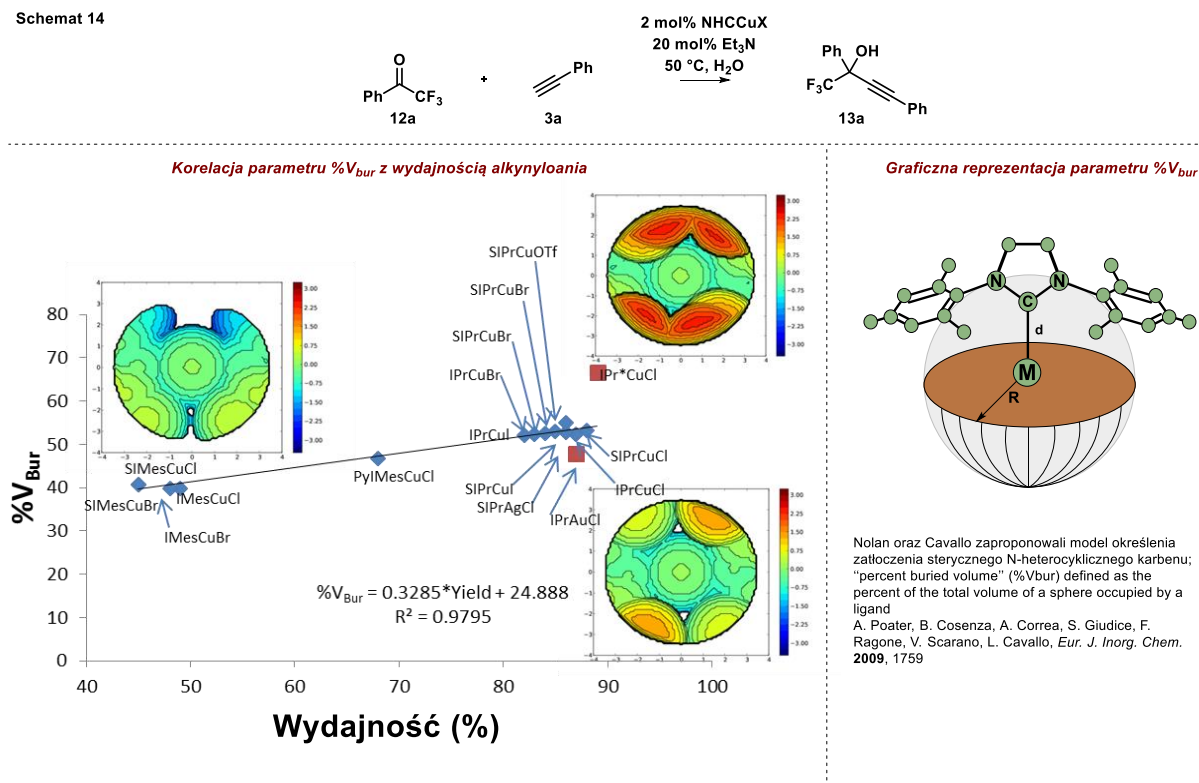
Schemat 13



Obok badań eksperymentalnych, dodatkowo przeprowadzono badania teoretyczne. W pierwszej kolejności zaproponowano prawdopodobny mechanizm reakcji alkynyłowania na podstawie obliczeń DFT oraz wyjaśniono na tej podstawie wpływ zatłoczenia sterycznego kompleksu na wzrost wydajności (schemat 13). Obok prawdopodobnych związków przejściowych, obliczenia teoretyczne jednoznacznie wykazały zysk energetyczny względem kompleksu IPrCuCl w porównaniu do kompleksów mniej zatłoczonych IMesCuCl i SIMesCuCl.

Dalsze badania w tym obszarze potwierdziły również potencjalną możliwość korelacji wydajności względem zatłoczenia sterycznego, wnoszonego przez karbenowy kompleks metalu. W tym celu wykorzystano parametr określający zatłoczenie steryczne, wnoszone przez ligand karbenowy, twz. $\%V_{bur}$. Parametr $\%V_{bur}$ jest zdefiniowany jako procent objętości zajmowanej przez ligand względem całkowitej sfery o zadanym promieniu i atomie metalu zlokalizowanym w jej punkcie centralnym.^[29] Schematycznie, $\%V_{bur}$ przedstawiono na schemacie 14. Należy zaznaczyć, że parametr $\%V_{bur}$ jest dalekim analogiem kąta Tolmana, umożliwiającym bezpośrednie porównanie *N*-heterocyklicznych karbenów oraz, co istotne, fosfin. Można go określić w dwojaki sposób: wykorzystując dane uzyskane na podstawie rentgenowskiej analizy strukturalnej lub na podstawie obliczeń teoretycznych. Drugie podejście zostało wykorzystane w przeprowadzonych badaniach w przypadku reakcji alkynyłowania i umożliwiło ustalenie bezpośredniej korelacji pomiędzy parametrem $\%V_{bur}$ a wydajnością reakcji. Okazało się, że korelacja jest liniowa a jest zgodność pozostaje na bardzo wysokim poziomie ($R^2 = 0.98$) w przypadku trzynastu *N*-heterocyklicznych karbenowych kompleksów miedzi(I). Z praktycznego punktu widzenia, otwiera to nowe możliwości planowania procesów katalitycznych, umożliwiając wstępne oszacowanie najbardziej efektywnego katalizatora reakcji za pomocą obliczeń kwantowo-mechanicznych, pod warunkiem dobrej znajomości mechanizmu reakcji.

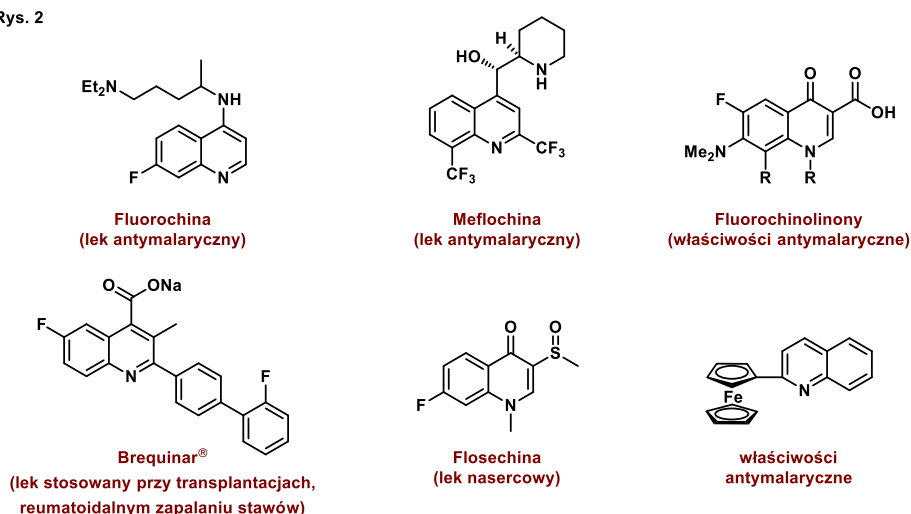
Schemat 14



3.2.3. Synteza fluorowanych chinolin w wyniku modyfikowanej reakcji Friedländera, katalizowana *N*-heterocyklicznymi karbenowymi kompleksami miedzi(I) i srebra(I) (publikacja H3; P. Czerwiński, M. Michalak, *NHC-Cu(I)-Catalyzed Friedländer-Type Annulation of Fluorinated *o*-Aminophenones with Alkynes on Water: Competitive Base-Catalyzed Dibenzo[*b,f*][1,5]diazocine Formation* *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 7980-7997)

Głównym celem tej części prowadzonych badań było opracowanie skutecznego systemu katalitycznego syntezy fluorowanych chinolin. Fluorowane chinoliny oraz chinolinony stanowią powszechnie znany element strukturalny w chemii medycznej.^[30] W chwili obecnej wiele związków tej klasy wykazuje udowodnione właściwości antymalaryczne. Obok tego, związki tego typu są wykorzystywane przy transplantacjach, leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oraz jako leki nasercowe (reprezentatywne struktury przedstawiono na rysunku 2). Należy odnotować, że połączenie ferrocenu z chinoliną zwykle skutkuje również właściwościami antymalarycznymi.

Rys. 2

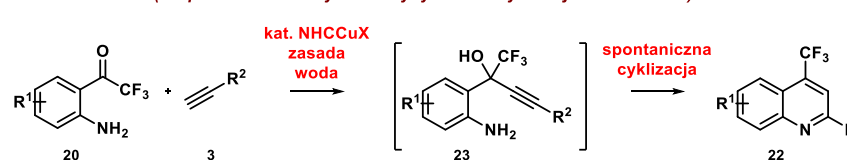


Rozważając, klasyczne metody syntezy chinolin, tj. reakcję Skraupa,^[31] Doebner–von Millera,^[32] Gould–Jacobsa,^[33] Conrad–Limpach^[34] czy syntezę Knorra,^[35] Niementowskiego^[36] oraz Combesa,^[37] reakcja Friedländera^[38] oferuje znakomite podejście do syntezy chinolin (schemat 15). W klasycznym wariantcie jest realizowana pomiędzy podstawioną aniliną **20**, zawierającą grupę karbonylową w pozycji *orto* (aldehyd lub keton) oraz związkiem karbonylowym z ugrupowaniem α -metylenowym **21** i wymaga obecności kwasu Lewisa lub zasady Lewisa oraz wysokiej temperatury.^[39]

Klasyczne podejście było wykorzystane do syntezy fluorochinolin **22** z *orto*-aminofenonów **20**,^[40] aczkolwiek zakres stosowalności jest bardzo wąski a reakcje były prowadzone w obecności kwasu siarkowego.

Z tego względu zaproponowałem alternatywny wariant tej reakcji, polegający na addycji acetylenku metalu do *orto*-aminofenonu **20**, połączonej z jednoczesną cyklizacją oraz odwodnieniem (schemat 15). W charakterze katalizatora planowałem zastosować *N*-heterocykliczny karbenowy kompleks miedzi(I) lub srebra oraz wodę jako rozpuszczalnik. Proponowany wariant reakcji Friedländera odnotowano w dwóch przypadkach, aczkolwiek wymagało to stosowania stechiometrycznej ilości $\text{Zn}(\text{OTf})_2/\text{Et}_3\text{N}$ ^[41] oraz katalitycznej ilości kompleksu AgF z piroforyczną fosfiną alkilową PCy_3 .^[42] Należy podkreślić, że opisane dotychczas metody wykazują bardzo wąską aplikacyjność względem substratów i są ograniczone do kilku *orto*-aminofenonów.

Reakcji Friedländera - wariant klasyczny

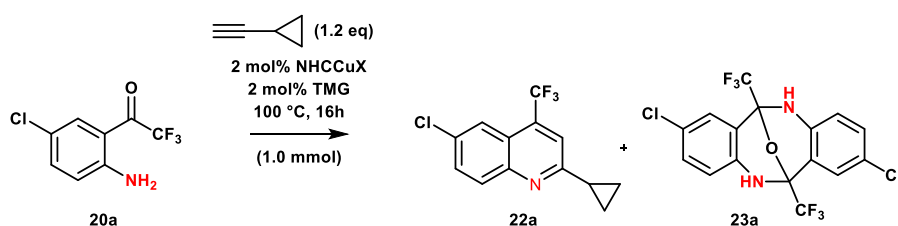


Cześć A

heterocyklicznych o unikalnej strukturze, przypominającym literę V, podobnie jak zasada Trögera,^[43] stosując bardzo prostą procedurę. Dalsze badania w tym kierunku są kontynuowane z powodzeniem.

Korzystając ze wstępnych wyników, dalsze prace zostały ukierunkowane na odnalezienie najbardziej aktywnego kompleksu (schemat 17). W tym celu zbadano zarówno kompleksy neutralne oraz jonowe. Druga grupa kompleksów okazała się niezbyt efektywna i prowadziła do mieszaniny chinoliny **22a** i diazocyny **23a** z podobnymi wydajnościami. W przypadku kompleksów neutralnych, nie odnaleziono wyraźnego trendu pomiędzy wydajnością a nasyceniem pierścienia oraz obecnym przeciwjonem. W toku prowadzonych badań stwierdzono, że wzrost zatłoczenia sterycznego powoduje wzrost wydajności pożądanej chinoliny do 71%, gdy reakcja jest prowadzona wobec 2 mol% IPr^{*}CuCl. Dalsze badania potwierdziły, że reakcja jest łatwo skalowalna i eksperyment przeprowadzono w skali ponad 1 g z podobną, 71% wydajnością (schemat 17), co podkreśla znakomicie aspekt praktyczny opracowanej metody.

Schemat 17



NHCCuX	Konwersja ^a	Chinolina ^{b,c}	Diazocyna ^{b,c}
IMesCuCl	94	42 (48)	39 (40)
IMesCuBr	91	51 (57)	28 (28)
SIMesCuCl	95	35 (45)	40 (40)
SIMesCuBr	91	33 (44)	35 (41)
IPrCuCl	91	44 (50)	16 (22)
IPrCuBr	92	46 (53)	31 (34)
IPrCuI	90	37 (45)	32 (33)
SIPrCuCl	87	32 (49)	22 (27)
SIPrCuBr	95	53 (54)	30 (33)
SIPrCuI	94	48 (52)	31 (33)
[IMes] ₂ CuBF ₄	91	26 (28)	61 (63)
[ICy] ₂ PF ₆	94	44 (47)	35 (36)
[IPr] ₂ PF ₆	90	37 (41)	47 (48)
PyIMesCuCl	96	49 (53)	33 (34)
IPr [*] CuCl	94	71 (78)	7 (8)
IPr[*]CuCl^d	-	76	11

IMesCuX

IPrCuX

SIMesCuX

SIPrCuX

IMesPyCuX

IPr^{*}CuCl

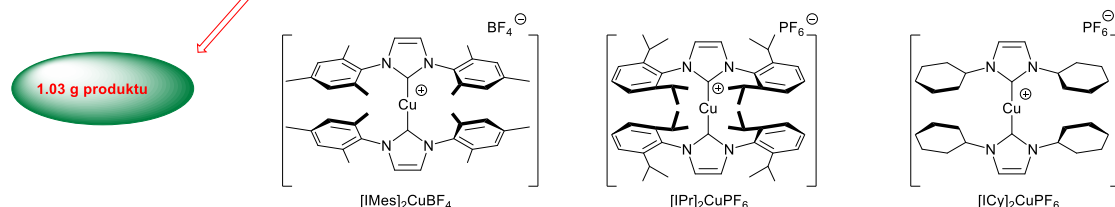
X = Cl, Br, I

^a konwersja na podstawie GC, tetradekan jako wzorec wewnętrzny

^b wydajności po chromatografii

^c wydajność na podstawie GC; krzywa kalibracyjna

^d skala 5.0 mmol

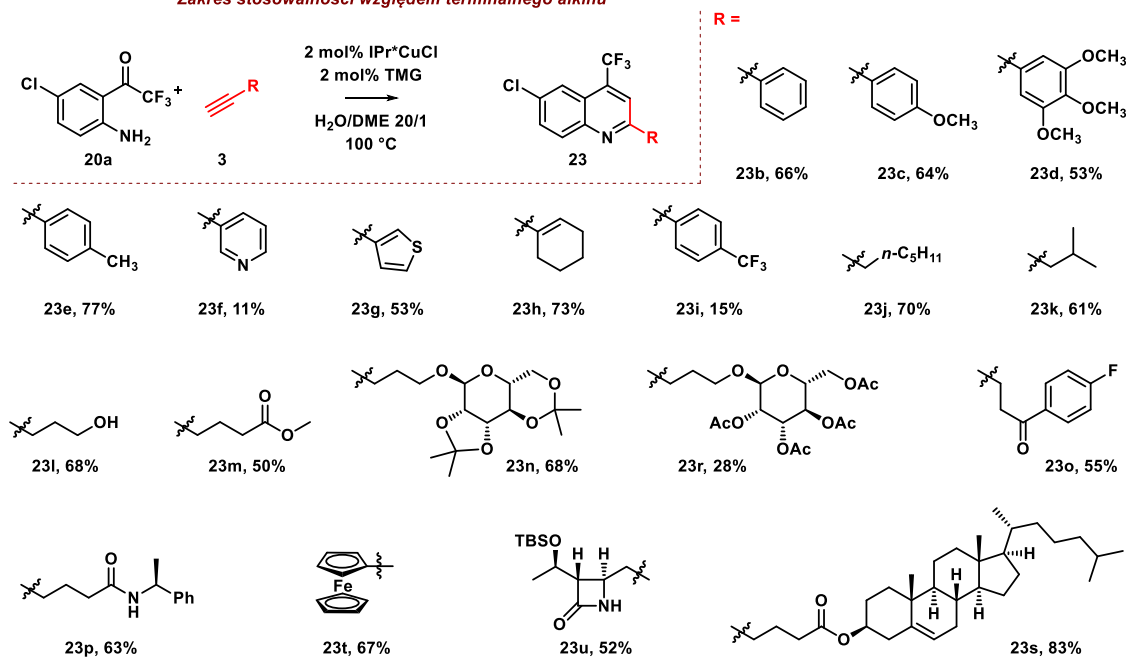


Po wyborze najbardziej aktywnego kompleksu, dalsze badania ukierunkowałem na wyznaczenie zakresu stosowalności metody względem substratów. W pierwszej kolejności zbadano szereg pochodnych fenyloacetyleny, pośród których lepsze wydajności uzyskano w przypadku związków zawierających podstawniki elektronodonorowe (schemat 18, struktury **23c,d**) oraz proste pochodne alifatyczne (struktury **23j-m**). Reakcje charakteryzuje dość dobra tolerancja grup funkcyjnych i można je prowadzić wobec alkeny, estry, amidy, niezabezpieczonego alkoholu oraz

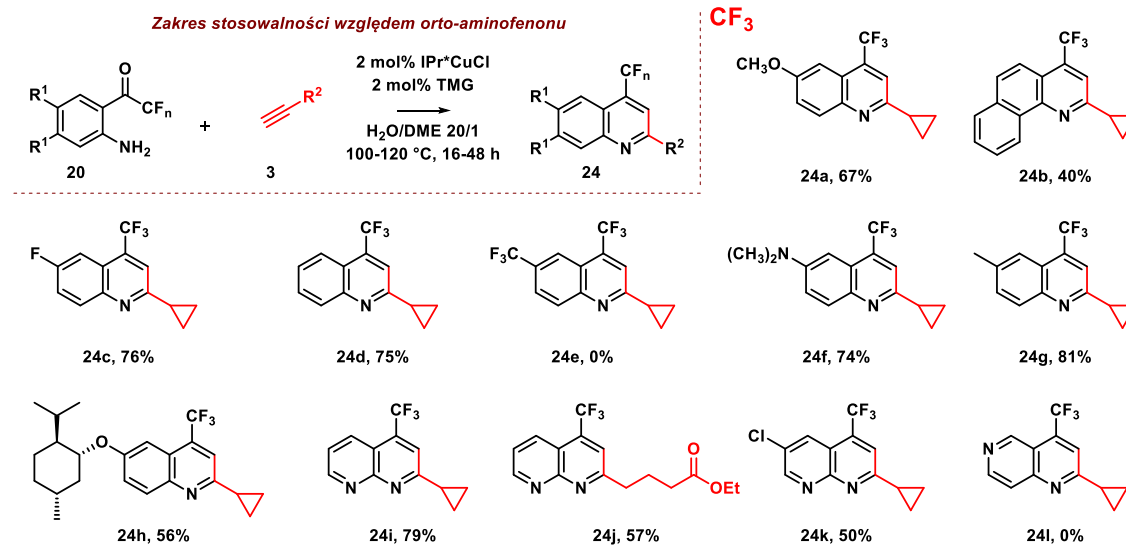
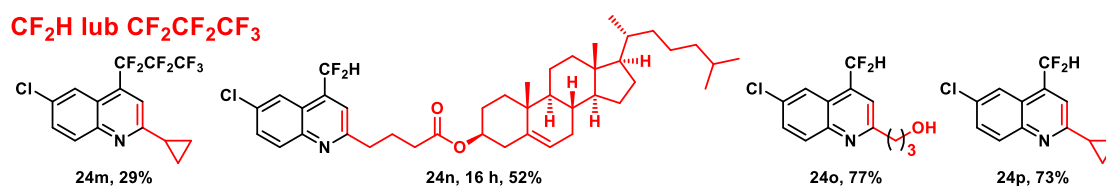
chemoselektywnie wobec funkcji ketonowej (produkt **23o**). Obok tego, w reakcji znakomicie funkcjonowały strukturalnie złożone pochodne cukrowe, steroidowe oraz β -laktamowe (struktury **23n**, **23u** i **23s**). Należy podkreślić, że reakcja etynyloferrocenu umożliwiła otrzymanie związku **23t**, co ma istotne znaczenie z punktu widzenia właściwości antymalarycznych, o których wcześniej wspomniałem. W dalszej kolejności zbadano szereg trifluorometyloketonów. Podobnie jak w przypadku alkinów (struktura **23l**), związki zawierające podstawniki elektronoakceptorowe w pozycji *para* (struktura **24e**) względem grupy aminowej hamowały przebieg reakcji.

Schemat 18

Zakres stosowalności względem terminalnego alkinu

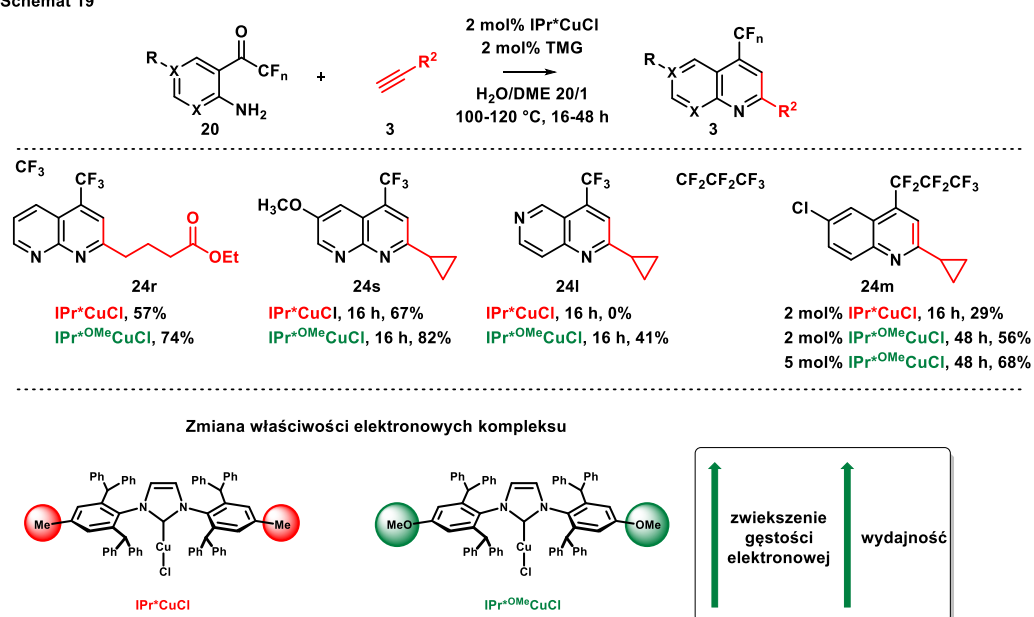


Zakres stosowalności względem orto-aminofenonu

CF₂H lub CF₂CF₂CF₃

Opracowana metodologia posłużyła również do otrzymania związków zawierających grupy CF_2H (schemat 18, struktury **24m-p**). Ugrupowanie difluorometylowe jest bardzo istotne z punktu widzenia chemii medycznej ze względu na udokumentowaną rolę bioizosteru grupy hydroksylowej lub kwasu *N*-hydroksamowego.^[44] Unikalna budowa umożliwia uczestniczenie w oddziaływaniach lipofilowych w charakterze donora wiązania wodorowego, co wpływa bezpośrednio na biodostępność.^[44-45] Należy podkreślić, że wprowadzenie grupy CF_2H wymaga zwykle dość skomplikowanej mieszaniny reagentów oraz ściśle bezwodnych warunków.^[46] Dodatkowo, kwasowość grupy difluorometylowej mogła stanowić problem z punktu widzenia konieczności prowadzenia reakcji wobec zasady (TMG). W przypadku prowadzonych badań otrzymano kilka pochodnych z bardzo dobrymi wydajnościami, również w przypadku strukturalnie złożonej pochodnej cholesterolowej **24n**. Niższe wydajności uzyskano w przypadku pochodnej **24m**, zawierającej łańcuch perfluorowany.

Schemat 19

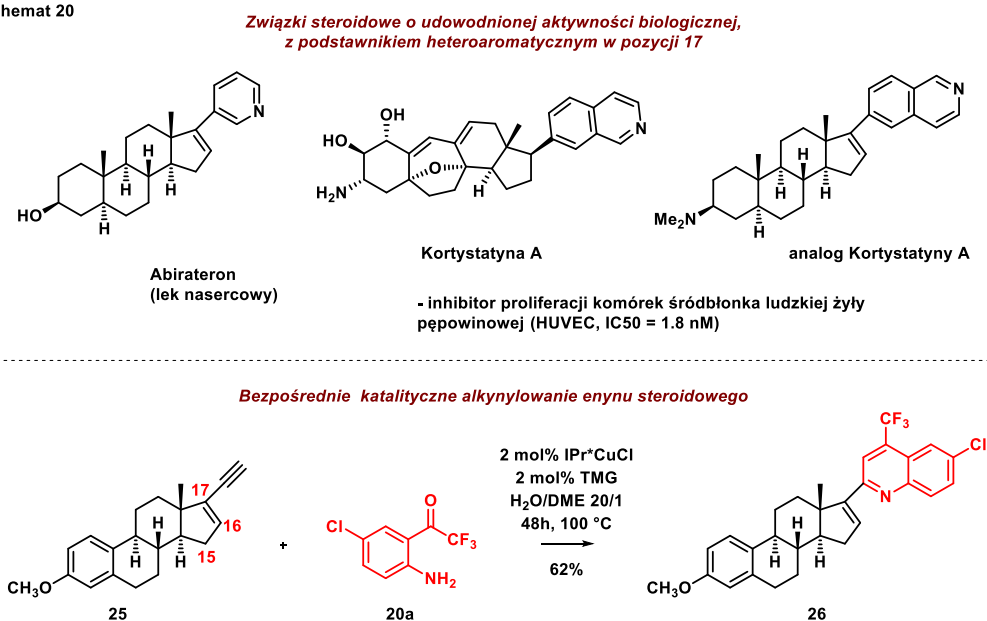


Należy podkreślić, że wydajność reakcji tworzenia chinolin w niektórych przypadkach była zależna od właściwości elektronowych *N*-heterocyklicznego karbenowego kompleksu miedzi(I). Omówione do tej pory chinoliny były otrzymane w reakcji katalizowanej 2 mol% kompleksu IPr^*CuCl , który okazał się niezbyt efektywny w przypadku syntezy nafthydryn **24l**, **m**, **s**, **r** (schemat 19). Niewielka zmiana właściwości elektronowych, polegająca na zamianie grupy metylowej na bardziej elektronodonorową grupę metoksyową umożliwiła znaczne podniesienie wydajności lub przebieg reakcji. Prawdopodobne wytłumaczenie tego faktu wynika ze zwiększonej nukleofilowości acetylenku miedzi(I) generowanego *in situ* w przypadku obecności grupy metoksyowej.

Dalsze badania ukierunkowałem na wykazanie potencjału aplikacyjnego opracowanej metodologii w syntezie związków złożonych strukturalnie lub o potencjalnych właściwościach biologicznych. W pierwszej kolejności zwróciłem uwagę na pochodne steroidowe. W 2008 roku Baran i współpracownicy przeprowadzili pierwszą syntezę totalną kortystatyny A w wyniku 13-etapowej syntezy,^[47] mając na uwadze znakomite właściwości przeciwnowotworowe (schemat 20). Rok później Corey i współpracownicy znacząco uprościli strukturę analogów kortystatyny A do szkieletu

3-aminoandrostanu przy zachowaniu lub polepszeniu właściwości biologicznych.^[48] W przypadku obu związków zastosowano reakcję Stille jako kluczowy etap wymagany do wprowadzenia podstawnika heterocyklicznego. Mając na uwadze wysoką toksyczność związków cyny w reakcji Stille oraz konieczność stosowania kompleksów palladowych, sprawdziłem użyteczność opracowanej metodologii. Okazało się, że modelowy układ estronu **25**, zawierający podstawnik etynylowy w zatłoczonej pozycji 17 (numerację szkieletu steroidowego przedstawiono na schemacie 20) prowadzi do oczekiwanego produktu z wysoką wydajnością 62% wobec, jak poprzednio, 2 mol% kompleksu IPr*CuCl.

Schemat 20

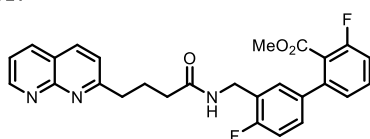


Opracowaną metodologię wykorzystano następnie w syntezie fluorowanego analogu antagonisty receptora GPR91. GPR91 jest to membrana proteinowa zdolna do wiązania kwasu bursztynowego,^[49] obecnego w płynach ustrojowych (poza cyklem Krebsa), dzięki czemu związki tego typu wpływają na szereg procesów, m.in. regulację ciśnienia krwi, lipolizę czy angiogenezę tkanki siatkówki.^[50] Ze względu na zwykle korzystny wpływ atomu fluoru (lub grup fluorowanych) na aktywność biologiczną^[19-20, 51] postanowiłem otrzymać fluorowane analogi związków, pierwotnie otrzymanych w laboratoriach badawczych firmy Merck.^[52] W tym celu w pierwszej kolejności otrzymałem aminę **31** w wyniku reakcji sprzęgania związku miedzioorganicznego z jodkiem arylowym, katalizowanej kompleksem żelaza.^[53] Następnie zredukowano grupę nitrylową do aminy, aczkolwiek redukcja okazała się problematyczna. Zastosowanie niklu Raneya, według zaleceń literaturowych, prowadziło wyłącznie do aminy II-rzędowej, której obecność wynikała z ataku właściwego produktu, czyli aminy na iminę, stanowiącą produkt pośredni w redukcji.^[54] W celu wykluczenia tej reakcji ubocznej, redukcję przeprowadziłem wobec katalizatora palladowego w roztworze kwasu solnego w MeOH (schemat 21, część B), dzięki czemu odpowiedni chlorowodorek nie reagował z iminą. Drugi blok budulcowy docelowego związku, nafthydrynę **24r** otrzymano wykorzystując reakcję alkynylowania (schemat 21, część C). Finalnie, tworzenie nafthydryny **24r** przeprowadzono na skalę około 1.5 g, co jednoznacznie podkreśla użyteczny aspekt opracowanej modyfikowanej reakcji Friedländera. Nafthydrynę **24r** poddano następnie hydrolizie a uzyskaną sól litową wykorzystano bez dalszego oczyszczania w reakcji z aminą **31**, otrzymując docelowy związek **35** w ilości ponad 1g. Zaprezentowana metodologia została wykorzystana do przygotowania serii związków (poza zakresem

niniejszej pracy), które są obecnie badane pod kątem aktywności biologicznej w grupie prof. Thue Schwartz na Uniwersytecie Kopenhaskim.

Schemat 21

Cześć A



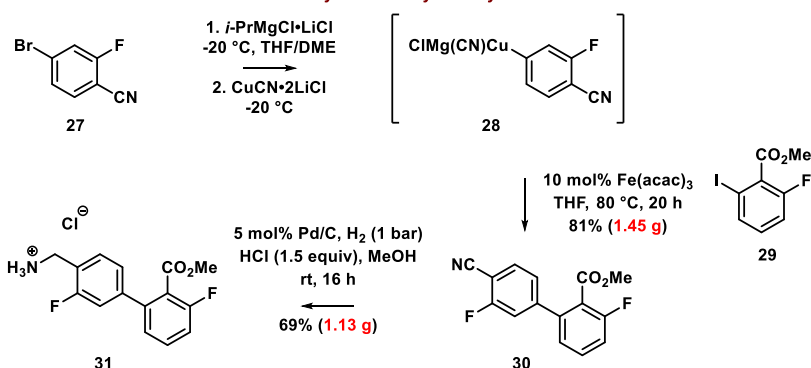
antagonista receptora GPR91

GPR91 - membrana proteinowa, zdolna do wiązania kwasu bursztynowego

- regulacja ciśnienia krwi (przerost mięśnia sercowego)
- inhibicja lipolizy
- angiogeneza tkanki siatkówki

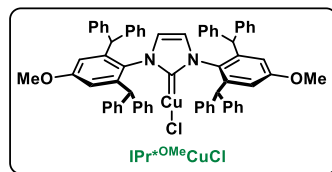
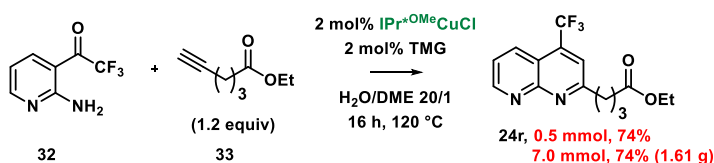
Cześć B

Synteza bifenyloaminy



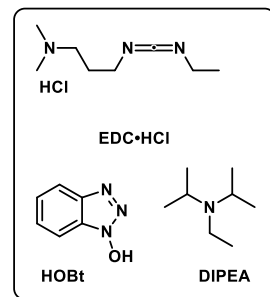
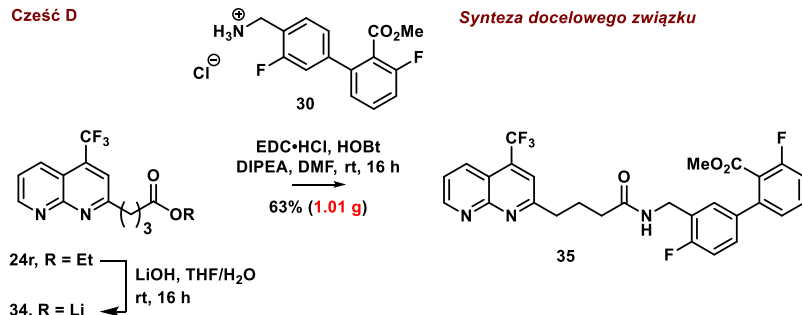
Cześć C

Synteza naftydryny



Cześć D

Synteza docelowego związku



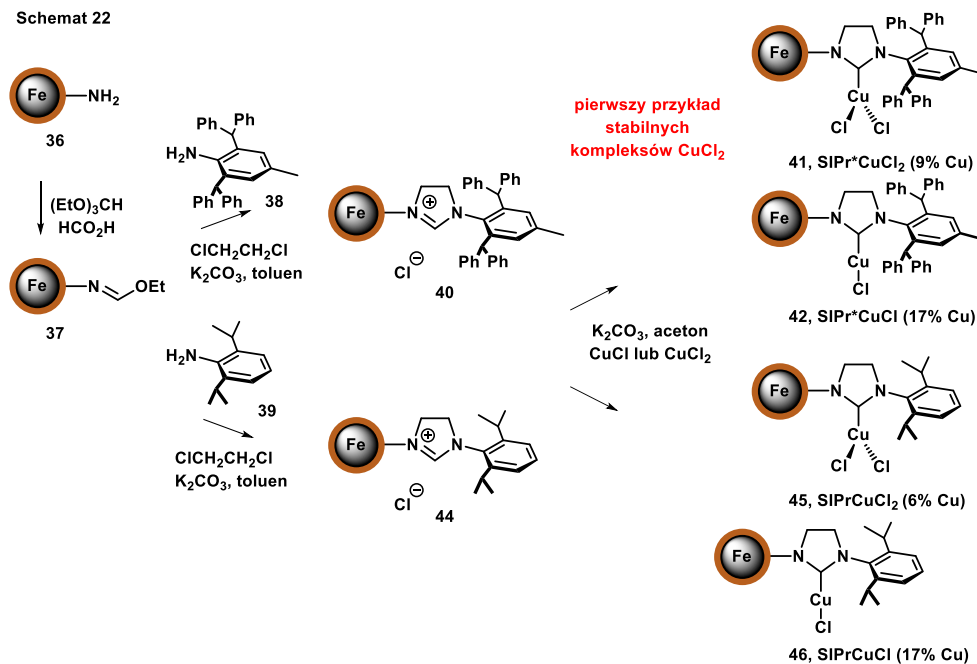
3.2.4. Synteza 1,2,3-triazoli z wykorzystaniem N-heterocyklicznych karbenowych kompleksów miedzi(I), osadzonych na magnetycznych nanocząstkach (publikacja H4; I. Misztalewska-Turkowicz, K. H. Markiewicz, M. Michalak, A. Z. Wilczewska, *NHC-copper complexes immobilized on magnetic nanoparticles: Synthesis and catalytic activity in the CuAAC reactions* *J. Catal.* **2018**, 362, 46-54.)

Główne zadanie tego etapu badawczego polegało na opracowaniu odpowiedniego nośnika w celu „zakotwiczenia” N-heterocyklicznego karbenowego kompleksu miedzi i następnie jego wykorzystania w warunkach katalizy heterogenicznej. Zastosowanie kompleksów metali w warunkach katalizy heterogenicznej stanowi istotne wyzwanie z punktu widzenia przeniesienia skuteczności procesów homogenicznych, aczkolwiek wnosi istotne korzyści. Kataliza heterogeniczna umożliwia znaczne zmniejszenie odpadów procesowych, niekorzystnych dla środowiska naturalnego, a przede wszystkim możliwość łatwego odzysku katalizatora po reakcji i jego ponowne wykorzystanie. Pośród

nośników stałych, takich jak polimery, nośniki węglowe, żel krzemionkowy czy tlenki metali, magnetyczne nanocząstki (MNP) oferują możliwość łatwego odseparowania przy zastosowaniu zewnętrznego pola magnetycznego a co za tym idzie ponownego zastosowania, co redukuje koszty procesu w znaczący sposób. W porównaniu do w/w nośników, wykorzystanie MNP nie wymaga filtracji (lub innych technik, np. odwirowania). Z tego względu wybrano MNP jako nośnik oferujący najlepszy potencjał w celu osadzenia *N*-heterocyklicznych karbenowych kompleksów miedzi(I). Do tej pory *N*-heterocykliczne karbenowe kompleksy miedzi był osadzone na nośnikach takich jak żel krzemionkowy, celuloza oraz nanorurki.^[55]

W pierwszej kolejności przygotowano magnetyczne nanocząstki z wolną grupą aminową według znanych procedur literaturowych.^[56] Następnie otrzymaną aminę **36** przekształcono w formamidynę **37**, która posłużyła do syntezy prekursora karbenu (schemat 22). W tym celu formamidynę **37** potraktowano odpowiednią aniliną a następnie poddano reakcji alkilowania wobec 1,2-dichloroetanu. Otrzymane prekursory *N*-heterocyklicznych karbenów **40** i **44** okazały się znakomitymi substratami do syntezy kompleksów miedzi(I) oraz miedzi(II) wobec węglanu potasu jako zasady.^[57] Należy podkreślić, że opracowane podejście umożliwia uzyskanie stabilnych imidazoliowych kompleksów chlorku miedzi(II), co spotkało się do tej pory z bardzo ograniczonym sukcesem, wynikającym z niskiej stabilności odpowiednich kompleksów. W celu stabilizacji kompleksu wymagana było obecność podstawnika zdolnego do tworzenia chelatu.^[58] Jego brak powodował rozkład kompleksu do soli haloamidyniowej.^[59]

Schemat 22

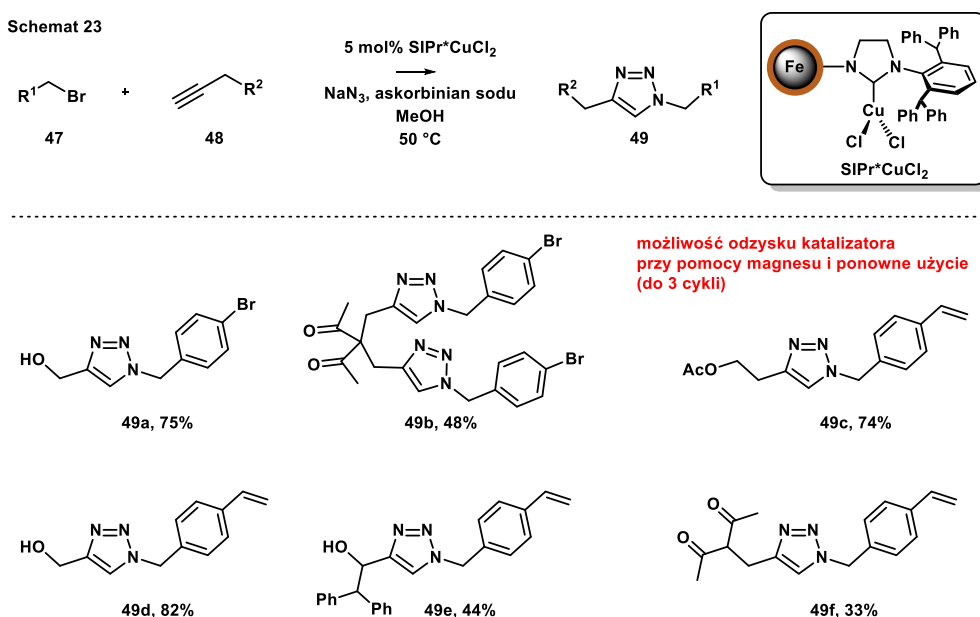


Otrzymane kompleksy zostały scharakteryzowane za pomocą różnorodnych technik, tj. spektroskopii w podczerwieni (IR), termogravimetrii (TGA) oraz elektronowej mikroskopii skaningowej z detekcją mikoroanalyzera rentgenowskiego (SEM/EDX). Ostatnia technika, SEM/EDX pozwoliła na określenie zawartości miedzi w przygotowanych nanocząstkach (na schemacie 22 podano zawartość miedzi w % masowych).

Otrzymane kompleksy zostały następnie zbadane w reakcjach alkynylowania różnorodnych klas związków omówionych powyżej, mianowicie nitronów, fluoroketonów czy aminofenonów.

Niestety, w żadnej z wymienionych reakcji nie odnotowałem obecności pożądanego produktu. Z tego względu wybór oceny aktywności katalitycznej został ukierunkowany na dobrze poznaną reakcję tworzenia 1,2,3-triazoli,^[60] które pełnią bez wątpienia istotną rolę w nowoczesnej chemii organicznej oraz chemii medycznej, głównie dzięki potwierdzonej pozycji bioizosteru grupy amidowej, jak również grupy estrowej czy karboksylowej.^[61]

W wyniku wstępnej optymalizacji wyselekcjonowano najbardziej aktywny kompleks miedzi (osadzony na magnetycznych nanocząstkach), którym okazał się SIPr*CuCl₂. Należy podkreślić, że kompleks SIPr*CuCl₂ okazał się stabilny w warunkach aerobowych przez dłuższy czas. Następnie zbadano jego aktywność w reakcji cykloaddycji Huisgena, gdzie azydek jest generowany z odpowiedniego halogenku *in situ*. Jak przedstawiono na schemacie 23, w większości przypadków wydajności otrzymanych produktów były wysokie a kompleks oddzielano z mieszaniny reakcyjnej za pomocą zewnętrznego pola magnetycznego.

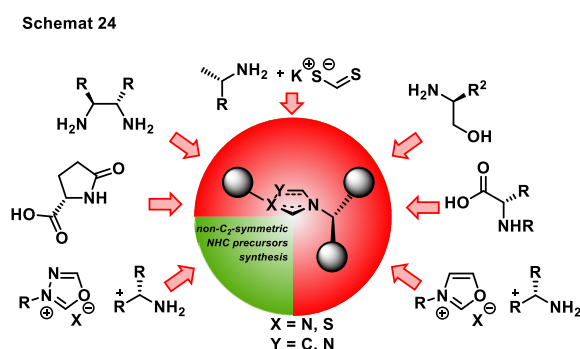


Osobne zagadnienie stanowiła kwestia ponownego stosowania kompleksu. W tym celu wybrano reakcję pomiędzy alkoholem propargilowym a azydkiem benzylovym, generowanym *in situ*. Okazało się, że kompleksy SIPrCuCl oraz SIPr*CuCl₂ mogą być zastosowane trzykrotnie. Przykładowo, wydajność reakcji ulega obniżeniu odpowiednio z 80% do 62% i 53%, po każdym cyklu. Należy odnotować, że poziom miedzi był monitorowany za pomocą atomowej spektroskopii absorpcyjnej (ASA). Pomimo spadku wydajności, przeprowadzone badania jednoznacznie potwierdziły możliwość zakotwiczenia *N*-heterocyklicznych karbenowych kompleksów miedzi oraz ich zastosowanie w warunkach katalizy heterogenicznej, aczkolwiek wymagane są dalsze badania w celu poprawy stabilności tego typu kompleksów.

3.2.5. Metody otrzymywania chiralnych prekursorów *N*-heterocyklicznych karbenów o symetrii innej niż C₂ (publikacja H5, praca przeglądowa, P. Czerwiński, M. Michalak, *Synthetic approach to chiral non-C₂-symmetric N-heterocyclic carbene precursors* Synthesis **2019**, praca zaakceptowana DOI: 10.1055/s-0037-1611733)

W ramach prowadzonych prac przygotowano przegląd dotyczący syntezy chiralnych prekursorów *N*-heterocyklicznych karbenów (tzw. soli NHC) o symetrii innej niż C_2 . Głównym powodem przygotowania wspomnianej pracy były podjęte badania w obszarze enancjoselektywnego alkynyłowania trifluorometyloketonów, jak również brak monografii w tym obszarze. Badania przeprowadzone w ostatniej dekadzie przez wiele czołowych zespołów zaowocowały opracowaniem wielu enancjoselektywnych reakcji katalizowanych *N*-heterocyklicznymi karbenowymi kompleksami metali oraz *N*-heterocyklicznymi karbenami. Zaskakująco, znacznie lepsze wyniki, mając na uwadze poziom enancjoselektywności uzyskano stosując *N*-heterocykliczne karbeny, najczęściej o symetrii C_1 w porównaniu do związków o symetrii C_2 .

Przygotowany przegląd referuje metody syntezy chiralny *N*-heterocyklicznych karbenów o symetrii innej niż C_2 a jego uporządkowanie zależne jest od rozmiaru *N*-heterocyklicznego, pierścienia, obecności heteroatomu oraz chiralnego bloku budulcowego (schemat 24).



3.3. Podsumowanie

Badania nad wykorzystaniem *N*-heterocyklicznych karbenowych kompleksów grupy 11, w szczególności miedzi(I) w reakcjach C-H aktywacji terminalnych alkinów umożliwiły opracowanie bezpośredniego katalitycznego alkynyłowania trzech grup związków, tj. chiralnych nitronów, di- i trifluorometyloketonów oraz *orto*-aminofluorofenonów. Dalsze badania umożliwiły kowalencyjne związanie *N*-heterocyklicznych karbenowych kompleksów z nośnikiem magnetycznym i zastosowanie w cykloaddycji Hűsigena. Podsumowując, pośród najważniejszych osiągnięć, wynikających z prowadzonych prac należy wymienić:

- opracowanie bezpośredniego alkynyłowania cyklicznych oraz acyklicznych chiralnych nitronów, katalizowanego *N*-heterocyklicznymi karbenowymi kompleksami miedzi(I) „na wodzie”. Metoda umożliwia uzyskanie *N*-hydroksypropargiloamin z bardzo wysoką diastereoselektywnością;
- opracowanie wysokowydajnej syntezy formalnej (-)-lentiginozyny (inhibitora glikozydaz);
- opracowanie bezpośredniego katalitycznego alkynyłowania fluorometyloketonów, katalizowanego *N*-heterocyklicznymi karbenowymi kompleksami miedzi(I) „na wodzie”. Metoda umożliwia uzyskanie szerokiej gamy alkoholi tri- i difluorometylpropargilowych z odpowiednich fluoroketonów aromatycznych oraz alifatycznych;
- powiązanie wydajności reakcji alkynyłowania fluoroketonów z parametrem % V_{bur} (określającym zatłoczenie steryczne), umożliwiającym wyselekcjonowanie najlepszego katalizatora na podstawie obliczeń teoretycznych;
- opracowanie bezpośredniego katalitycznego alkynyłowania di- i trifluorometylo-*orto*-aminofenonów, w wyniku modyfikowanej reakcji Friedländera, katalizowane *N*-heterocyklicznymi karbenowymi

kompleksami miedzi(I) „na wodzie”. Metoda oferuje dostęp do szerokiej gamy di- i trifluorometylochinolin oraz nafthydryn, włączając pochodne cukrowe, β -laktamowe, ferrocenylowe oraz steroidowe;

- wstępne opracowanie skutecznej metody syntezy bardzo rzadkiej klasy związków heterocyklicznych – dibenzo[*b,f*]diazocyn w wyniku autokondensacji katalizowanej zasadą „na wodzie”;
- wykazanie praktycznego aspektu bezpośredniego katalitycznego alkinyłowania przez możliwość łatwego skalowania opracowanych procedur;
- zastosowanie modyfikowanej reakcji Friedländera w syntezie fluorowanych analogów antagonisty receptora GPR91, odpowiedzialnego za gospodarkę kwasu bursztynowego;
- opracowanie syntezy stabilnych *N*-heterocyklicznych karbenowych kompleksów miedzi(II), kowalencyjnie związanych z magnetycznych nanocząstkami żelaza;
- wykazanie możliwości zastosowania *N*-heterocyklicznych karbenowych kompleksów miedzi, osadzonych na magnetycznych nanocząstkach w roli katalizatora reakcji tworzenia 1,2,3-triazoli w warunkach katalizy heterogenicznej.

3.4. Literatura

- [1] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, **1998**.
- [2] H. W. Wanzlick, H. J. Schönherr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 141-142.
- [3] K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, P42-P43.
- [4] A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.
- [5] a) B. M. Trost, A. H. Weiss, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 963-983; b) E. M. Carreira, D. E. Frantz, in *Science of Synthesis: Stereoselective Synthesis*, Vol. 2, Georg Thieme Verlag, **2011**, pp. 497-517; c) L. Zhao, C. J. Li, in *Science of Synthesis: Water in Organic Synthesis* (Ed.: S. Kobayashi), Georg Thieme Verlag, **2012**, pp. 333-384; d) K. Lauder, A. Toscani, N. Scalacci, D. Castagnolo, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 14091-14200.
- [6] D. E. Frantz, R. Fässler, C. S. Tomooka, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373-381.
- [7] D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11245-11246.
- [8] R. Noyori, M. Kitamura, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1991**, *30*, 49-69.
- [9] C. Jones, D. P. Mills, R. P. Rose, A. Stasch, W. D. Woodul, *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 2410-2417.
- [10] S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8881-8884.
- [11] a) S. K. Patel, S. Py, S. U. Pandya, P. Y. Chavant, Y. Vallée, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 525-528; b) R. Fässler, D. E. Frantz, J. Oetiker, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3054-3056; c) D. Topić, P. Aschwanden, R. Fässler, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5329-5330; d) S. Pinet, S. U. Pandya, P. Y. Chavant, A. Ayling, Y. Vallee, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1463-1466.
- [12] a) D.-M. Ji, M.-H. Xu, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2952-2955; b) Y. Yamashita, Y. Saito, T. Imaizumi, S. Kobayashi, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3958-3962.
- [13] C. Pillard, V. Desvergnès, S. Py, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6209-6213.
- [14] a) P. Merino, S. Anoro, E. Castillo, F. Merchan, T. Tejero, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1887-1890; b) P. Merino, S. Franco, F. L. Merchan, T. Tejero, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3489-3496; c) P. Merino, E. Castillo, S. Franco, F. L. Merchan, T. Tejero, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1759-1769; d) P. Merino, S. Franco, F. L. Merchan, T. Tejero, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5627-5630; e) H. Ohtake, Y. Imada, S.-I. Murahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2737-2754.
- [15] J. M. J. Tronchet, F. Habashi, O. R. Martin, A. P. Bonenfant, B. Baehler, J.-B. Zumwald, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 894-898.
- [16] P. Aschwanden, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2331-2333.
- [17] S. Stecko, B. Furman, M. Chmielewski, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7817-7844.

- [18] a) S. Stecko, M. Jurczak, I. Panfil, B. Furman, B. Grzeszczyk, M. Chmielewski, *C. R. Chim.* **2011**, *14*, 102-125; b) K. L. Chandra, M. Chandrasekhar, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4630-4633; c) R. Azzouz, C. Fruit, L. Bischoff, F. Marsais, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1154-1157; d) F. Cardona, G. Moreno, F. Guarna, P. Vogel, C. Schuetz, P. Merino, A. Goti, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6552-6555.
- [19] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.
- [20] a) K. L. Kirk, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013-1029; b) D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071-1081; c) J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432-2506.
- [21] a) M. E. Pierce, R. L. Parsons, L. A. Radesca, Y. S. Lo, S. Silverman, J. R. Moore, Q. Islam, A. Choudhury, J. M. D. Fortunak, D. Nguyen, C. Luo, S. J. Morgan, W. P. Davis, P. N. Confalone, C.-y. Chen, R. D. Tillyer, L. Frey, L. Tan, F. Xu, D. Zhao, A. S. Thompson, E. G. Corley, E. J. J. Grabowski, R. Reamer, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536-8543; b) M. Patel, S. S. Ko, R. J. McHugh Jr, J. A. Markwalder, A. S. Srivastava, B. C. Cordova, R. M. Klabe, S. Erickson-Viitanen, G. L. Trainor, S. P. Seitz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2805-2810; c) N. Chinkov, A. Warm, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2957-2961.
- [22] J. T. Reeves, D. R. Fandrick, Z. Tan, J. J. Song, S. Rodriguez, B. Qu, S. Kim, O. Niemeier, Z. Li, D. Byrne, S. Campbell, A. Chitroda, P. DeCroos, T. Fachinger, V. Fuchs, N. C. Gonnella, N. Grinberg, N. Haddad, B. Jäger, H. Lee, J. C. Lorenz, S. Ma, B. A. Narayanan, L. J. Nummy, A. Premasiri, F. Roschangar, M. Sarvestani, S. Shen, E. Spinelli, X. Sun, R. J. Varsolona, N. Yee, M. Brenner, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3616-3635.
- [23] a) J. P. Guthrie, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 898-906; b) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3207-3258; c) W. S. DiMenna, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2129-2132.
- [24] R. Motoki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2997-3000.
- [25] a) G.-J. Deng, C.-J. Li, *Synlett* **2008**, *2008*, 1571-1573; b) H. Wang, K.-F. Yang, L. Li, Y. Bai, Z.-J. Zheng, W.-Q. Zhang, Z.-W. Gao, L.-W. Xu, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 580-591.
- [26] L. Wang, N. Liu, B. Dai, X. Ma, L. Shi, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 10089-10093.
- [27] C. A. Correia, D. T. McQuade, P. H. Seeberger, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3517-3521.
- [28] F. Lazreg, M. Lesieur, A. J. Samson, C. S. J. Cazin, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 209-213.
- [29] a) A. Poater, B. Cosenza, A. Correa, S. Giudice, F. Ragone, V. Scarano, L. Cavallo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, *2009*, 1759-1766; b) A. Poater, F. Ragone, S. Giudice, C. Costabile, R. Dorta, S. P. Nolan, L. Cavallo, *Organometallics* **2008**, *27*, 2679-2681.
- [30] V. Nenajdenko, *Fluorine in Heterocyclic Chemistry: Volume 2*, Springer International Publishing, **2014**.
- [31] Z. Skraup, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, *13*, 2086-2087.
- [32] O. Doebner, W. v. Miller, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 2812-2817.
- [33] R. G. Gould, W. A. Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2890-2895.
- [34] M. Conrad, L. Limpach, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 944-948.
- [35] L. Knorr, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1886**, *236*, 69-115.
- [36] S. Niementowski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 1394-1403.
- [37] A. Combes, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1883**, *49*, 89.
- [38] P. Friedlaender, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 2572-2575.
- [39] J. Marco-Contelles, E. Pérez-Mayoral, A. Samadi, M. d. C. Carreiras, E. Soriano, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2652-2671.
- [40] a) L. Strekowski, A. Czarny, H. Lee, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *104*, 281-284; b) A. Czarny, H. Lee, M. Say, L. Strekowski, *Heterocycles* **1999**, *45*, 2089 - 2092.
- [41] B. Jiang, Y.-G. Si, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9449-9451.
- [42] B.-C. Zhao, Q.-Z. Zhang, W.-Y. Zhou, H.-C. Tao, Z.-G. Li, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 13106-13109.
- [43] Ö. V. Rúnarsson, J. Artacho, K. Wärnmark, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 7015-7041.
- [44] N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529-2591.
- [45] Y. Zafrani, D. Yeffet, G. Sod-Moriah, A. Berliner, D. Amir, D. Marciano, E. Gershonov, S. Saphier, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 797-804.

- [46] a) Z. Feng, Q.-Q. Min, X. Zhang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 44-47; b) S. Ge, W. Chaładaj, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4149-4152; c) L. Xu, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2536-2539; d) K. Fujikawa, Y. Fujioka, A. Kobayashi, H. Amii, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5560-5563; e) P. S. Fier, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5524-5527; f) G. K. S. Prakash, S. K. Ganesh, J.-P. Jones, A. Kulkarni, K. Masood, J. K. Swabeck, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12090-12094; g) Y. Fujiwara, J. A. Dixon, R. A. Rodriguez, R. D. Baxter, D. D. Dixon, M. R. Collins, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1494-1497.
- [47] R. A. Shenvi, C. A. Guerrero, J. Shi, C.-C. Li, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7241-7243.
- [48] B. Czako, L. Kurti, A. Mammoto, D. E. Ingber, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9014-9019.
- [49] T. Rubic, G. Lametschwandtnr, S. Jost, S. Hinteregger, J. Kund, N. Carballido-Perrig, C. Schwarzler, T. Junt, H. Voshol, J. G. Meingassner, X. Mao, G. Werner, A. Rot, J. M. Carballido, *Nat. Immunol.* **2008**, *9*, 1261-1269.
- [50] a) J. S. Blakeney, R. C. Reid, G. T. Le, D. P. Fairlie, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2960-3041; b) M. Congreve, C. J. Langmead, J. S. Mason, F. H. Marshall, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4283-4311; c) C. C. Blad, C. Tang, S. Offermanns, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2012**, *11*, 603-619; d) M. de Castro Fonseca, C. J. Aguiar, J. A. da Rocha Franco, R. N. Gingold, M. F. Leite, *Cell Commun. Signal.* **2016**, *14*, 3.
- [51] a) Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422-518; b) H.-J. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, M. Stahl, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637-643.
- [52] W. He, F. J. P. Miao, D. C. H. Lin, R. T. Schwandner, Z. Wang, J. Gao, J.-L. Chen, H. Tian, L. Ling, *Nature* **2004**, *429*, 188-193.
- [53] I. Sapountzis, W. Lin, C. C. Kofink, C. Despotopoulou, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1654-1658.
- [54] S. Nishimura, in *Handbook Of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation For Organic Synthesis*, John Wiley, John Wiley & Sons, **2001**, pp. 254-285.
- [55] a) M. Wang, P. Li, L. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 2255-2261; b) M. J. Beier, W. Knolle, A. Prager-Duschke, M. R. Buchmeiser, *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 904-909; c) J. Chun, I. G. Jung, H. J. Kim, M. Park, M. S. Lah, S. U. Son, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 6353-6355; d) J. Chun, H. S. Lee, I. G. Jung, S. W. Lee, H. J. Kim, S. U. Son, *Organometallics* **2010**, *29*, 1518-1521; e) P. Liu, J. Yang, P. Li, L. Wang, *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, *25*, 830-835; f) P. Liu, P. Li, L. Wang, *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 2595-2605; g) V. S. Borude, R. V. Shah, S. R. Shukla, *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 1663-1669; h) A. Burgun, R. S. Crees, M. L. Cole, C. J. Doonan, C. J. Sumbly, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11760-11763; i) A. Shaygan Nia, S. Rana, D. Döhler, F. Jirsa, A. Meister, L. Guadagno, E. Koslowski, M. Bron, W. H. Binder, *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21*, 10763-10770; j) A. Pourjavadi, Z. Habibi, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 99498-99501; k) Z. Jia, K. Wang, T. Li, B. Tan, Y. Gu, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 4345-4355.
- [56] R. Massart, *IEEE Trans. Magn.* **1981**, *17*, 1247-1248.
- [57] O. Santoro, A. Collado, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, C. S. J. Cazin, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10483-10485.
- [58] a) P. L. Arnold, M. Rodden, K. M. Davis, A. C. Scarisbrick, A. J. Blake, C. Wilson, *Chem. Commun.* **2004**, 1612-1613; b) B. Liu, Y. Zhang, D. Xu, W. Chen, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2883-2885; c) A. O. Larsen, W. Leu, C. N. Oberhuber, J. E. Campbell, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11130-11131.
- [59] E. L. Kolychev, V. V. Shuntikov, V. N. Khrustalev, A. A. Bush, M. S. Nechaev, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 3074-3076.
- [60] a) M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015; b) P. Thirumurugan, D. Matosiuk, K. Jozwiak, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4905-4979; c) V. K. Tiwari, B. B. Mishra, K. B. Mishra, N. Mishra, A. S. Singh, X. Chen, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3086-3240; d) K. Kacprzak, I. Skiera, M. Piasecka, Z. Paryzek, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5689-5743.

- [61] E. Bonandi, M. S. Christodoulou, G. Fumagalli, D. Perdicchia, G. Rastelli, D. Passarella, *Drug Discovery Today* **2017**, 22, 1572-1581.

4. Wykaz pozostałych prac, nie wchodzących w zakres osiągnięcia naukowego

4.1. Wykaz prac przed uzyskaniem stopnia doktora

L.p.	Artykuł	
1.	R. Łażny, M. Michalak Application of piperazine-derived hydrazone linkers for alkylation of solid-phase immobilized ketones <i>Synlett</i> 2002 , 1931-1934	IF ₂₀₀₃ = 2.741
	Mój wkład w powstanie pracy polegał na przeprowadzeniu wszystkich eksperymentów, zamieszczonych w publikacji (przygotowaniu linkerów i ich zakotwiczeniu na żywicy Merrifield'a, zakotwiczeniu ketonów na otrzymanych żywicach i przeprowadzeniu reakcji alkilowania) oraz analizie danych spektroskopowych. Mój wkład autorski oceniam na 60%	
2.	M. Michalak, K. Michalak, J. Wicha A facile synthetic approach to cyclopentacyclooctane diterpenoid skeleton using ring-closing metathesis <i>Chem. Listy</i> 2003 , 97, 290	IF ₂₀₀₃ = 0.345
	Mój wkład w powstanie pracy polegał na przeprowadzeniu badań prowadzących do otrzymania kluczowego związku bicyklicznego związku, zawierającego układ skondensowanych pierścieni typu 5-8 oraz współuczestnictwo w redagowaniu tekstu. Mój wkład autorski oceniam na 60%	
3.	K. Michalak, M. Michalak, J. Wicha Studies toward the total synthesis of di- and sesterterpenes with a dicyclopenta a,d cyclooctane skeleton. Construction of a versatile A/B ring building block via a ring-closing metathesis reaction and carbocationic rearrangement <i>Tetrahedron Lett.</i> 2005 , 46, 1149-1153	IF ₂₀₀₅ = 2.477
	Mój wkład w powstanie pracy polegał na: - opracowaniu ścieżki syntetycznej (tj. wykonaniu eksperymentów, zarejestrowaniu widm NMR i analizie otrzymanych danych spektroskopowych), prowadzącej do bicyklicznego związku, zawierającego układ bicyklopentacyklooktanu - zbadanie możliwości przeprowadzenia kluczowego przegrupowania szkieletu węglowego w wyniku przegrupowania Wagnera-Meerweina oraz współuczestnictwo w redagowaniu tekstu. Mój wkład autorski oceniam na 60%	
4.	K. Michalak, M. Michalak, J. Wicha Studies towards the total synthesis of di- and sesterterpenes with dicyclopenta a,d cyclooctane skeletons. Three-component approach to the A/B rings building block <i>Molecules</i> 2005 , 10, 1084-1100	IF ₂₀₀₅ = 1.113
	Mój wkład w powstanie pracy polegał na: - opracowaniu i przeprowadzeniu syntezy szeregu 1,8-dienów o zróżnicowany stopniu podstawienia wiązań podwójnych oraz pozycji allilowej, jak również o zróżnicowanej konfiguracji względnej;	

- szczegółowym wyjaśnieniu wpływu budowy substratu (obecność grupy funkcyjnej oraz konfiguracji względnej) na przebieg reakcji metatezy zamykania pierścienia (RCM), prowadzącej do układu typu 5-8 lub 5-7 skondensowanych pierścieni; - opracowaniu wstępnej możliwości transformacji pierścienia 5-członowego bicyklopentacyklooktanu, prowadzącej do naturalnego terpenoidu – cykloaraneozenu; - współuczestnictwie w redagowaniu tekstu.		
Mój wkład autorski oceniam na 60%		
5.	M. Michalak, J. Wicha Efficient olefin isomerization-ring-closing metathesis reaction in sterically hindered systems: Study on simultaneous use of the Grubbs metathesis and ruthenium hydride isomerization catalysts <i>Synlett</i> 2005, 2277-2280	IF ₂₀₀₅ = 2.693
Mój wkład w powstanie pracy polegał na: - opracowaniu i przeprowadzeniu syntezy szeregu 1,8-dienów o zróżnicowany stopniu podstawienia wiązań podwójnych oraz zróżnicowanej konfiguracji względnej trzech sąsiadujących centrów stereogenicznych; - szczegółowym wyjaśnieniu wpływu budowy substratu (obecność grupy funkcyjnej oraz konfiguracji względnej) na przebieg reakcji metatezy zamykania pierścienia (RCM). W toku badań potwierdziłem bezprecedensową selektywną izomeryzacji terminalnego wiązania podwójnego obecnego w 1,8-denie, katalizowaną kompleksowym wodorkiem rutenu.		
Mój wkład autorski oceniam na 60%		

4.2. Wykaz prac po uzyskaniu stopnia doktora, nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

L.p.	Artykuł	
1.	K. Michalak, M. Michalak, J. Wicha A synthetic approach to the functionalized hydroazulene core of guanacastepenes and heptemerones <i>Tetrahedron Lett.</i> 2008, 49, 6807-6809	IF ₂₀₀₈ = 2.538
Mój wkład w powstanie pracy polegał na: - opracowaniu i przeprowadzeniu syntezy 1,7-dienu w wyniku podwójnej reakcji Michaela/Mukaiyamy-Michaela, reakcji metatezy zamykania pierścienia 7-członowego, wprowadzeniu podstawnika izopropylowego w wyniku utleniania Corey'a III-rzędowych alkoholu do enonu oraz przegrupowania epoksyalkoholu do alkoholu allilowego.		
Mój wkład autorski oceniam na 50%		
2.	K. Michalak, M. Michalak, J. Wicha A facile construction of the tricyclic 5-7-6 scaffold of fungi- derived diterpenoids. The first total synthesis of (+/-)- heptemerone G and a new approach to Danishefsky's intermediate for a guanacastepene A synthesis <i>Tetrahedron Lett.</i> 2010, 51, 4344-4346	IF ₂₀₁₀ = 2.618
Mój wkład w powstanie pracy polegał na: - opracowaniu i przeprowadzeniu syntezy 1,7-dienu oraz wstępnym zbadaniu możliwości zabezpieczenia funkcji ketonowej w postaci ketalu; - współuczestnictwie w redagowaniu tekstu publikacji.		
Mój wkład autorski oceniam na 30%		
3.	K. Michalak, M. Michalak, J. Wicha	IF ₂₀₁₀ = 4.002

Construction of the Tricyclic 5-7-6 Scaffold of Fungi-Derived Diterpenoids. Total Synthesis of (+/-)-Heptemerone G and an Approach to Danishefsky's Intermediate for Guanacastepene A Synthesis

J. Org. Chem. **2010**, *75*, 8337-8350

Wyróżniony jako FEATURED ARTICLE przez komitet redakcyjny

Mój wkład w powstanie pracy polegał na:

- zaproponowaniu, opracowaniu i przeprowadzeniu pierwszych 17 etapów z ponad 40 etapowej syntezy liniowej, prowadzącej do guanacastepenu A oraz (±)-heptemeronu G;
- zarejestrowaniu widm NMR wspomnianych związków oraz analizie danych spektroskopowych (widm IR, NMR i MS) w celu potwierdzenia struktury;
- współuczestnictwie w przygotowaniu części eksperymentalnej na podstawie zgromadzonych danych.

Mój wkład autorski oceniam na 35%

- | | | |
|----|---|----------------------------|
| 4. | H. Wang, K. Michalak, M. Michalak, G. Jimenez-Oses, J. Wicha, K. N. Houk
Steric Control of alpha- and beta-Alkylation of Azulenone Intermediates in a Guanacastepene A Synthesis
<i>J. Org. Chem.</i> 2010 , <i>75</i> , 762-766 | IF ₂₀₁₀ = 4.002 |
|----|---|----------------------------|

Mój wkład w powstanie pracy polegał na współuczestnictwie w przygotowaniu ketonu i enonu, kluczowych substratów do badania reakcji alkilowania w syntezie guanacastepenu A i heptemeronu G.

Mój wkład autorski oceniam na 10%

- | | | |
|----|---|----------------------------|
| 5. | J. Brioché, M. Michalak, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard
Elimination versus Ring Opening: A Convergent Route to Alkylidene-Cyclobutanes
<i>Org. Lett.</i> 2011 , <i>13</i> , 6296-6299 | IF ₂₀₁₁ = 5.865 |
|----|---|----------------------------|

Mój wkład w powstanie pracy polegał na:

- opracowaniu i przeprowadzeniu syntezy części ksantogenianów, pochodnych alkoholi allylowych oraz 2,6-difluoropirydyny;
- przeprowadzeniu addycji ksantogenianów do pochodnych alkoholi allylowych z utworzeniem trój- i czteropodstawionych olefin (około 40% przykładów zaprezentowanych w publikacji);
- zarejestrowaniu odpowiednich widm NMR, MS oraz IR a następnie ich analizie w celu potwierdzenia struktury;
- współuczestnictwie w redagowaniu części eksperymentalnej oraz tekstu artykułu.

Mój wkład autorski oceniam na 40%

- | | | |
|----|--|----------------------------|
| 6. | A. Leitgeb, A. Szadkowska, M. Michalak, M. Barbasiewicz, K. Grela, C. Slugovc
Unequal siblings: Adverse characteristics of naphthalene-based hoveyda-type second generation initiators in ring opening metathesis polymerization
<i>J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.</i> 2011 , <i>49</i> , 3448-3454 | IF ₂₀₁₁ = 3.919 |
|----|--|----------------------------|

Mój wkład w powstanie pracy polegał na przygotowaniu próbek kompleksów rutenowych 1-3 w ilości po 200 mg, wymaganej do przeprowadzenia badań.

Mój wkład autorski oceniam na 20%

- | | | |
|----|--|----------------------------|
| 7. | M. Michalak, K. Michalak, Z. Urbanczyk-Lipkowska, J. Wicha
Synthetic Studies on Dicyclopenta[a,d]cyclooctane Terpenoids: Construction of the Core Structure of Fusicoccins and Ophiobolins on the Route Involving a Wagner-Meerwein Rearrangement
<i>J. Org. Chem.</i> 2011 , <i>76</i> , 7497-7509 | IF ₂₀₁₁ = 4.450 |
|----|--|----------------------------|

Mój wkład w powstanie pracy polegał na:

- przeprowadzeniu ponad 30 etapowej liniowej syntezy prekursora cycloaraneozenu z 2-metyloceklpentenu;
 - zaproponowaniu i przeprowadzeniu badań modelowych dobudowy pierścienia 5-członowego na bazie 2-metylocykloheksanonu;
 - zarejestrowaniu widm NMR wszystkich związków zamieszczonych w publikacji oraz na analizie danych spektroskopowych widm NMR, IR i MS w celu przypisania struktury;
 - przygotowaniu części eksperymentalnej na tej podstawie zebranych danych.
- Mój wkład autorski oceniam na 70%

-
8. M. Michalak, M. Stodulski, S. Stecko, A. Mames, I. Panfil, M. Soluch, B. Furman, M. Chmielewski IF₂₀₁₁ = 4.450
A Formal Synthesis of Ezetimibe via Cycloaddition/Rearrangement Cascade Reaction
J. Org. Chem. **2011**, 76, 6931-6936
Praca wyróżniona w SYNFACTS 2011, 11, 1152

Mój wkład w powstanie pracy polegał na:

- zaproponowaniu możliwości syntezy alkinu, stanowiącego pochodną aldehydu glicerynowego z seryny oraz nitronów;
 - przeprowadzeniu części eksperymentów odnośnie wpływu struktury nitronu na przebieg reakcji Kinugasy oraz opracowanie odbezpieczania aldehydu laktamowego i szczegółowe opracowanie warunków rozcięcia 1,2-diolu połączonego z epimeryzacją;
 - zarejestrowaniu widm NMR otrzymanych związków i potwierdzeniu ich struktury na podstawie widm NMR, IR i MS oraz przygotowaniu części eksperymentalnej.
- Mój wkład autorski oceniam na 60%

-
9. M. Michalak, J. Wicha IF₂₀₁₁ = 3.696
Application of a metathesis reaction in the synthesis of sterically congested medium-sized rings. A direct ring closing versus a double bond migration-ring closing process
Org. Biomol. Chem. **2011**, 9, 3439-3446

Mój wkład w powstanie pracy polegał na:

- opracowaniu i przeprowadzeniu syntezy szeregu 1,7-, 1,8- i 1,9-dienów o zróżnicowanym stopniu podstawienia wiązań podwójnych oraz pozycji allylowej, jak również o zróżnicowanej konfiguracji względnej pochodnych cylopentenu i cykloheksenu;
 - wyjaśnieniu wpływu budowy substratu, w zależności od obecności grupy funkcyjnej oraz konfiguracji względnej, na przebieg reakcji metatezy zamykania pierścienia (RCM);
 - szczegółowym porównaniu reakcji RCM wobec kompleksów typu Grubbsa oraz mieszaniny kompleksu Grubbsa i kompleksowego wodorku rutenu na przebieg zamykania;
 - wykonaniu widm NMR, analizie danych spektroskopowych (IR, NMR, MS) oraz przygotowaniu części eksperymentalnej;
 - współuczestnictwie w przygotowaniu tekstu publikacji.
- Mój wkład autorski oceniam na 70%

-
10. M. Barbasiewicz, M. Michalak, K. Grela IF₂₀₁₁ = 5.831
A New Family of Halogen-Chelated Hoveyda–Grubbs-Type Metathesis Catalysts
Chem. Eur. J. **2012**, 18, 14237-14241

Mój wkład w powstanie pracy polegał na:

- współopracowaniu koncepcji badań i zaplanowaniu eksperymentów

-
- otrzymaniu kompleksów 5a-b,d i zbadaniu ich aktywności katalitycznej w modelowej reakcji, zbadaniu aktywności kompleksów 5a-b,d w wybranych reakcjach metatezy krzyżowej oraz enyn
 - współuczestnictwie w przygotowaniu części eksperymentalnej.
 Mój wkład autorski oceniam na 45%
-
11. M. Michalak, M. Stodulski, S. Stecko, M. Woźnica, O. Staszewska-Krajewska, P. Kalicki, B. Furman, J. Frelek, M. Chmielewski IF₂₀₁₂ = 2.803
 Synthesis of *N*,4-diaryl substituted β -lactams via Kinugasa cycloaddition/rearrangement reaction
Tetrahedron **2012**, 68, 10806-10817
- Mój wkład w powstanie pracy polegał na:
 - zaproponowaniu syntezy części alkinów i nitronów, wykorzystanych w pracy;
 - przeprowadzeniu części eksperymentów odnośnie wpływu struktury nitronu na przebieg reakcji Kinugasy, zamieszczonych w tabeli nr 1;
 - zarejestrowaniu widm NMR części otrzymanych związków i potwierdzeniu ich struktury na podstawie widm NMR, IR i MS
 - współuczestnictwie w przygotowaniu części eksperymentalnej oraz finalnej części manuskryptu.
 Mój wkład autorski oceniam na 45%
-
12. S. Stecko, M. Michalak, M. Stodulski, Ł. Mucha, K. Parda, B. Furman, M. Chmielewski IF₂₀₁₂ = 2.500
 Practical One-Pot Synthesis of Protected l-Glyceraldehyde Derivatives
Synthesis **2012**, 44, 2695-2698
- Mój wkład w powstanie pracy polegał na zaproponowaniu i opracowaniu syntezy acetonidu aldehydu glicerynowego o konfiguracji *S* w wyniku reakcji bez redukcji estru i następnie jego przekształcenie w odpowiedni alkin w wyniku procedury „one-pot”.
 Mój wkład autorski oceniam na 40%
-
13. J. Wappel, K. Grudzień, M. Barbasiewicz, M. Michalak, K. Grela, C. Slugovc IF₂₀₁₅ = 1.131
 Initiation efficacy of halo-chelated *cis*-dichloro-configured ruthenium-based second-generation benzylidene complexes in ring-opening metathesis polymerization
Monatsh. Chem. **2015**, 146, 1153-1160
- Mój wkład w powstanie pracy polegał na:
 - przygotowaniu i syntezie kompleksów rutenowych 1,2 oraz 4 w ilości wystarczającej do przeprowadzenia badań reakcji polimeryzacji.
 Mój wkład autorski oceniam na 10%
-
14. P. Horeglad, M. Cybularczyk, A. Litwinska, A. M. Dabrowska, M. Dranka, G. Z. Zukowska, M. Urbanczyk, M. Michalak IF₂₀₁₆ = 5.687
 Controlling the stereoselectivity of rac-LA polymerization by chiral recognition induced the formation of homochiral dimeric metal alkoxides
Polymer Chemistry **2016**, 7, 2022-2036
- Mój wkład w powstanie pracy polegał na:
 - przygotowaniu liganda do syntezy kompleksów galo- i indoorganicznych i potwierdzeniu jego struktury.
 Mój wkład autorski oceniam na 5%
-
15. K. Wolosewicz, M. Michalak, J. Adamek, B. Furman IF₂₀₁₆ = 3.068
 Studies on the Enantioselective Kinugasa Reaction: Efficient Synthesis of β -Lactams Catalyzed by *N*-PINAP/CuX Complexes
Eur. J. Org. Chem. **2016**, 2016, 2212-2219
-

Mój wkład w powstanie pracy polegał na:

- przygotowaniu wstępnej koncepcji badań i zaplanowaniu eksperymentów;
- wykonaniu wstępnych eksperymentów z acyklicznymi nitronami, przygotowaniu gramowych ilości próbek ligandów *N*-PINAP;
- współredagowaniu tekstu publikacji oraz części eksperymentalnej.

Mój wkład autorski oceniam na 40%

4.3. Monografie i rozdziały w książkach, nie wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

L.p.	Artykuł
1.	M. Michalak, R. Łażny <i>Wiadomości Chemiczne</i> 2003 , 57, 1061-1091 Mój wkład w powstanie pracy polegał na: - przygotowaniu wstępnej koncepcji przeglądu; - zgromadzeniu literatury i opracowaniu struktury przeglądu; - zredagowaniu tekstu przeglądu oraz materiałów graficznych. Mój wkład autorski oceniam na 60%
2.	M. Michalak, Ł. Gułajski, K. Grela <i>Science of Synthesis: Houben–Weyl Methods of Molecular Transformations</i> , Vol. 47 (Ed.: A. de Meijere), Georg Thieme Verlag KG, 2010 , 47, 327-437. Mój wkład w powstanie pracy polegał na: - przygotowaniu wstępnej koncepcji przeglądu; - częściowym zgromadzeniu literatury i opracowaniu struktury przeglądu; - zredagowaniu ponad połowy tekstu przeglądu, przygotowaniu materiałów graficznych; - zredagowaniu końcowej wersji publikacji. Mój wkład autorski oceniam na 50%
3.	M. Michalak, K. Michalak, J. Wicha <i>The synthesis of cardenolide and bufadienolide aglycones, and related steroids bearing a heterocyclic subunit</i> <i>Nat. Prod. Rep.</i> 2017 , 34, 361-410 Mój wkład w powstanie pracy polegał na: - współuczestnictwie w zgromadzeniu literatury i opracowaniu struktury przeglądu; - współuczestnictwie w zredagowaniu tekstu przeglądu oraz materiałów graficznych; - korespondencji z biurem edytorskim w celu uzyskania pozwoleń na reprodukcję materiałów wybranych schematów; - współuczestnictwie w zredagowaniu końcowej wersji przeglądu oraz korespondencji z biurem edytorskim. Mój wkład autorski oceniam na 40%

IF₂₀₁₇ = 11.014

5. Patenty/zgłoszenia patentowe

1) Patent nr 216649 M. Barbasiewicz, M. Michalak, K. Grela *Nowe kompleksy rutenu, sposób ich wytwarzania i zastosowanie w reakcji metatezy olefin*, prawa do wynalazku nabyła firma **UMICORE AG Co. & Kg, Hanau-Wolfgang** z Niemiec (katalizatory są dostępne handlowo od 19 maja 2015 r. w katalogu firmy https://pmc.umicore.com/Products#tax_reactiontype_ms=Metathesis).

2) Patent WO2012168183 (A1) US2014171607 (A1) US9074028 (B2) PL395131 (A1) PL216649 (B1) JP2014523407 (A) EP2718016 (A1) CN103648644 (A) CN103648644 (B) K. Grela, M. Barbasiewicz, **M. Michalak** *New complexes of ruthenium, method for their preparation, and their application in olefin methatesis reactions*.

3) Zgłoszenie nr P-395262, 2011 M. Śnieżek, I. Panfil, S. Stecko, M. Soluch, M. Mikołajczyk, **M. Michalak**, B. Furman, M. Chmielewski *Sposób wytwarzania podstawionych azetydynonów oraz związków pośrednich do ich syntezy*.

4) Zgłoszenie nr P-397120 Patent nr PL217611 2011 **M. Michalak**, M. Stodulski, S. Stecko, B. Furman, M. Chmielewski *Sposób wytwarzania O,O-ketali aldehydu L-glicerynowego*.

5) Zgłoszenie europejskie PCT PCT/PL2012/050022 WO2012/173504A2 2012 M. Śnieżek, I. Panfil, S. Stecko, M. Soluch, M. Mikołajczyk, M. Michalak, B. Furman, M. Chmielewski *Method for synthesis of the substituted azetidinones and intermediates for their synthesis*.

6) Zgłoszenie nr P-406150 Patent nr PL 224931 P. Czerwiński, **M. Michalak** *Sposób wytwarzania alkoholi trifluorometylopropargilowych*.

6. Granty

1) Grant Promotorski, (Ministerstwo Nauki i Informatyzacji) *Synteza totalna terpenoidów o szkielecie węglowym cyklopentacyklooktanu* (17.V.2005-16.V.2007, Nr 3 T09A 006 28, Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk) – **wykonawca**; kierownik: prof. Jerzy Wicha;

2) Projekt europejski EUMet w ramach 7 programu ramowego *Projektowanie, rozwijanie oraz wykorzystanie i komercjalizacja katalizatorów metatezy olefin* (II.2009-III.2010, CP-FP 211468-2 EUMET, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego) – **wykonawca**; kierownik prof. Karol Grela;

3) Projekt INITECH (Narodowe Centrum Badań i Rozwoju) *Opracowanie nowej metody syntezy ezetymibu – selektywnego inhibitora wchłaniania cholesterolu* (IV.2010-IV.2011, Nr: ZPB/51/64927/IT2/10) – **wykonawca**; kierownik: prof. Marek Chmielewski (01.VII.2009-30.VI.2012);

4) Grant POIG *Cukry jako surowce odnawialne w syntezie produktów o wysokiej wartości dodanej* (POIG.01.01.02-14-102/09, IV.2011-IV.2012) – **wykonawca**; zadanie nr 3, kierownik prof. Marek Chmielewski; zadanie nr 4, kierownik prof. Bartłomiej Furman (01.01.2010 – 31.12.2014);

5) Grant Iuventus Plus (Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego) *Wykorzystanie kompleksów miedzi z N-heterocyklicznymi karbenami jako katalizatorów 1,3-dipolarnej cykloadycji nitronów z acetylenami. Przemiany otrzymanych adduktów* (Nr IP2010 025770) – **kierownik** (22.XII.2010-31.XII.2011);

6) Grant Iuventus Plus (Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego) *Addycja terminalnych alkinów do aktywowanej grupy karbonylowej. N-Heterocykliczne karbenowe kompleksy miedzi(I) jako katalizatory w środowisku wodnym* – **kierownik** (Nr IP2012 064172; 28.VI.2013- 27.XII.2015);

7) Grant Szybka Ścieżka (Narodowe Centrum Badań i Rozwoju) *Opracowanie wysokowydajnej metody oznaczania metabolitów witaminy D* (POIR:01.01.01-00-0816) – **zastępca kierownika do spraw syntezy** (01.03.2018-28.02.2021);

8) Grant Szybka Ścieżka (Narodowe Centrum Badań i Rozwoju), *Opracowanie monitorowania terapii prowadzonych z zastosowaniem preparatów z konopii* (POIR.01.01.01-00-1097/17) - **zastępca kierownik do spraw syntezy** (POIR.01.01.01-00-1097/17);

9) Grant Miniatura (Narodowe Centrum Nauki) *Synteza nowych analogów zasady Trögera z mostkiem tlenowym* – **kierownik** (Nr rej. 2017/01/X/ST5/01384; 8.XII.2017-7.XII.2018);

10) Grant SONATA BIS (Narodowe Centrum Nauki) *Nowe N-heterocykliczne karbenowe kompleksy złota: od aktywności katalitycznej do zastosowań medycznych* – kierownik (2017/26/E/ST5/00510, 26.IV.2018-25.IV.2023).

7. Działalność organizacyjna i na rzecz środowiska naukowego

7.1 Recenzje publikacji i wniosków grantowych

1) Recenzje oryginalnych prac naukowych dla czasopism o zasięgu międzynarodowym (począwszy od 2012 r.): *Chinese Journal of Polymer* (Springer); *Arabian Journal of Chemistry* (Elsevier); *Advanced Synthesis & Catalysis* (Wiley); *Mini Review in Organic Chemistry* (Bentham Science); *Letters in Organic Chemistry* (Bentham Science), *Journal of Molecular Structure* (Elsevier) and *Natural Products Reports* (Royal Chemical Society). Łącznie zrecenzowano 7 artykułów.

2) Recenzja jednego wniosku w konkursie SONATA 2015, ogłoszonym przez Narodowe Centrum Nauki.

7.2 Organizacja konferencji/działalność na rzecz środowiska naukowego

1) Członek komitetu organizacyjnego międzynarodowej 24 Konferencji Izoprenoidowej (9-12.IX.2018 r. Białystok)

2) Członek Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w latach 2011-2014

8. Działalność dydaktyczna i popularyzatorska

1) kierownictwo i opieka nad pracami licencjackimi/inżynierskimi

L.p.	Student	Tytuł pracy	Rok
1.	Sylwia Kitewska	Synteza wybranych trifluorometyloketonów	2013/2014
2.	Paweł Czerwiński	Synteza kluczowego bloku budulcowego w syntezie efavirenazu – nienukleozydowego inhibitora odwrotnej transkryptazy wirusa HIV	2013/2014
3.	Bartosz Bisek	Synteza fluorowanych dibenzodiazocyn	2016/2017
4.	Martyna Kowalska	Synteza nowych chiralnych kompleksów metali przejściowych i badanie ich właściwości katalitycznych w wybranych procesach enancjoselektywnych	2018/2019

2) kierownictwo i opieka nad pracami magisterskimi

L.p.	Student	Tytuł pracy	Rok
1.	Paweł Czerwiński	Synteza nowych chiralnych soli N-heterocyklicznych karbenów i ich zastosowanie w asymetrycznej katalizie	2014/2015

3) kierownictwo i opieka nad pracami doktorskimi

L.p.	Student	Tytuł pracy	Rok
1.	Szymon Musioł	Synteza nowych chiralnych soli N-heterocyklicznych karbenowych kompleksów złota(I) i ich zastosowanie w asymetrycznej katalizie	2018/2022

5) opieka nad stypendystami Krajowy Fundusz na rzecz Dzieci w ramach warsztatów organizowanych przez Instytut Chemii Organicznej PAN

6) opieka na praktykantami w ramach praktyk uczelnianych (Uniwersytety Jagiellońskiego; Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, 13 osób w wymiarze 3-4 tygodni)

7) organizacja i uczestnictwo w pokazach „ciekawej chemii” w warszawskich szkołach:

a) Szkoła Podstawowa nr 53 im. Gen Zaruskiego, Warszawa, 23.VI.2015;

b) Szkoła Podstawowa z Oddziałami Integracyjnymi nr 61 im. J. Przybosa, 22.VI.2016.

8) organizacja i uczestnictwo w pokazach w ramach Festiwalu Nauki w Jabłonce:

a) XVII Festiwal Nauki; 21-22.09. 2013; Jabłonna

b) XVIII Festiwal Nauki; 20-21.09. 2014; Jabłonna

9. Udział w konferencjach

9.1 Konferencje krajowe i zagraniczne, na których zaprezentowano wyniki, wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

1) Michał Michalak, „N-Hydroxypropargylic amines synthesis catalyzed by NHC copper(I) complexes on water” (**poster**), IX Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, 6-9.IV.2011, Warszawa;

2) Michał Michalak, Paweł Czerwiński „ The synthesis of trifluoromethylpropargyl alcohols by NHC-copper(I) halide-catalyzed addition of terminal alkynes to trifluoromethylketones on water” (**poster**), 16th Tetrahedron Symposium, (**poster**) 16.19.VI.2015, Berlin, Niemcy;

3) Michał Michalak, „Addycja terminalnych alkinów do wiązań C=X katalizowana karbenowymi kompleksami miedzi(I)” (**wykład plenarny na zaproszenie**), Ogólnopolskie Studenckie Sympozjum Chemików „Chemia – przyszłość zaczyna się dziś”, Białystok, 12-15.II.2015;

4) Michał Michalak, „Addycja terminalnych alkinów do wiązań podwójnych c=x na wodzie katalizowana karbenowymi kompleksami miedzi(I)” (**komunikat ustny**), 58 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego, 21-25.09.2015, Gdańsk, Polska;

5) Michał Michalak, Paweł Czerwiński, „NHC-Copper(I) halide-catalyzed direct alkynylation of trifluoromethylketones on water” poster, XIX International Symposium Advances in the Chemistry of Heterorganic Compounds (**poster**), Łódź, 25.X.2016;

6) Michał Michalak, „NHC-Copper(I) Halide-Catalyzed Direct Alkynylation of Trifluoromethylketones on Water. Unexpected Synthesis of Dibenzo[1,5]diazocines” (**wykład na zaproszenie**), IXth International Mini-Symposium „Advances in the Chemistry of Fluorinated Organic Compounds, University of Łódź, Faculty of Chemistry, Łódź, 19.V.2016;

7) Michał Michalak, „Bezpośrednie katalityczne alkynylowania na wodzie katalizowane karbenowymi kompleksami metali na wodzie” (**wykład na zaproszenie**), ADAMED Sp. z o. o., Czosnów k/Warszawy, 11.12.2017;

8) Michał Michalak, „Bezpośrednie katalityczne alkynylowanie „na wodzie” w syntezie związków heterocyklicznych” (**komunikat ustny**), Konferencja Naukowa Chemików, 25-26.V.2017, Białystok;

9) Michał Michalak, „Synteza fluorowanych chinolin w wyniku bezpośredniego katalitycznego alkynylowania na wodzie. Nieoczekiwana synteza dibenzodiazocyn” (**komunikat ustny**), XI Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, 8-11.VI.2018, Warszawa;

10) Michał Michalak, „NHCCuX-catalyzed Friedländer-type annulation of fluorinated aminophenones with alkynes on water. Unexpected dibenzodiazocine formation” (**komunikat ustny**), 24th Conference of Isoprenoids, 9-12.IX.2018, Białystok.

Komunikaty oraz postery prezentowane przez studentów, wykonujących badania pod moją opieką na konferencjach o zasięgu krajowym i międzynarodowym (osoby prezentujące zostały zaznaczone podkreśloną czcionką).

11) Paweł Czerwiński, Michał Michalak, „Synteza i zastosowanie w asymetrycznej katalizie *N*-heterocyklicznych karbenowych kompleksów złota(I)”, (**komunikat ustny**), I Ogólnopolska Konferencja Młodych Naukowców „Azymut 2015”, Warszawa, 17.VI.2015 – **wyróżnienie w konkursie na najlepsze wystąpienie ustne**;

12) Paweł Czerwiński, Michał Michalak, „Synteza kluczowego bloku budulcowego w syntezie Efavirenu. Nieoczekiwany tandemowy proces addycji-cyklizacji” (**komunikat ustny**) Ogólnopolskie Studenckie Sympozjum Chemików „Chemia – przyszłość zaczyna się dziś”, Białystok, 12-15.II.2015;

13) Paweł Czerwiński, Michał Michalak, „Bezpośrednie alkynyłowanie aminotrifluorometyloketonów na wodzie w syntezie Efavirenu. Nieoczekiwany tandemowy proces tworzenia chinolin” (**poster**), XII Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików „ChemSession’15”, Warszawa, 8.V.2015;

14) Paweł Czerwiński, Bartosz Bisek, Michał Michalak, „Quinoline synthesis via direct alkynylation od *orto*-trifluoroaminoketones. Serendipitous synthesis of dibenzidiazocines” (**poster**) XIX International Symposium Advances in the Chemistry of Heterorganic Compounds, Łódź, 25.X.2016;

15) Bartosz Bisek, Michał Michalak, „Synteza chinolin w wyniku bezpośredniego alkynyłowania *orto*-aminotrifluorometyloketonów na wodzie. Nieoczekiwana synteza diazocyn” (**poster**) ChemSession’16, XIII Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików, Warszawa 10.VI.2016;

16) Paweł Czerwiński, Michał Michalak, „Bezpośrednie alkynyłowania trifluorometyloketonów na wodzie – synteza i obliczenia kwantowo-mechaniczne” (**poster**) ChemSession’16, XIII Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików, Warszawa 10.VI.2016.

9.2 Inne konferencje

1) Michał Michalak, Karol Michalak, Jerzy Wicha “A facile synthetic approach to cyclopentacyclooctane diterpenoid skeleton using ring-closing metathesis” (**poster**), 20th Conference of Isoprenoids, 12-18.IX.2003, Liberec, Czechy;

2) Michał Michalak, Jerzy Wicha “Efficient olefin isomerization – ring closing metathesis reaction in sterically hindered systems. study on simultaneous use of Grubbs metathesis and ruthenium hydride isomerization catalysts” (**poster**), 21th Conference of Isoprenoids, 23-29.IX.2005, Białowieża;

3) Michał Michalak, Jerzy Wicha „Studies on the total synthesis 5-8-5 carbon skeleton some terpenoids. towards total synthesis of cycloaraneosene” (**komunikat ustny**) 4th International Congress of Young Chemists “YoungChem2006” 25-29.10. 2006, Pułtusk, Polska – **I nagroda za najlepsze wystąpienie ustne**;

4) Michał Michalak, Jerzy Wicha “Efficient olefin isomerization – ring closing metathesis reaction in sterically hindered systems” (**poster**), The 18th International Symposium on Olefin Metathesis and Related Chemistry ISOM XVIII, 2-9.VIII.2009, Lipsk, Niemcy;

5) Michał Michalak, Jerzy Wicha „Synteza szkieletu węglowego typu 5-8-5 terpenoidów. Badania nad syntezą totalną cykloaraneozenu” (**poster**), 6.9.IV.2011, Warszawa;

6) „Inventing new reactions”, Minisymposium z okazji 60-tych urodzin prof. Samira Zarda (uczestnik), 1.IX.2015, Palaiseau, Francja.

10. Nagrody i wyróżnienia

- 2006 I nagroda na najlepszą prezentację ustną IV International Congress of Young Chemists – YoungChem 2006, Pułtusk, Poland - Michalak M., Wicha J. "Studies on the synthesis 5-8-5 carbon skeleton some terpenoids. Towards total synthesis of cycloaraneosene"
- 2008 stypendium firmy LOREALna staż podoktorski, Department of Chemistry and Organic Synthesis, Ecole Polytechnique, Palaiseau, France I.2008-XII.2008, Prof. Samir Zard
- 2019 wyróżnienie za dorobek naukowy w roku 2018, Instytut Chemii Organicznej PAN

11. Podsumowanie dorobku naukowego

	Przed uzyskaniem stopnia doktora	Po uzyskaniu stopnia doktora	Razem
Liczba publikacji, w tym:	6	21	27
prace oryginalne	5	19	24
prace przeglądowe	1	2	3
rozdziały w książkach	0	1	1
jako pierwszy autor	2	6	8
jako autor korespondencyjny	0	4	4
Sumaryczny IF (zgodnie z rokiem opublikowania)	9.369	67.574	93.941
Liczba cytowań	77	230	307
Liczba cytowań bez autocytowań	76	203	279
Indeks Hirscha	4	10	12

Dane z bazy Web of Science® z dnia 14.03.2019

Michał Michalak