

AUTOREFERAT

Reakcje obejmujące wewnątrzcząsteczkowe addycje nukleofilowe do alkinów inicjowane koordynacją kompleksu metalu przejściowego do wiązania wielokrotnego C-C

Wojciech Chaładaj

Załącznik do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego



Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk

Spis treści:

1	Dane osobowe habilitanta	3
2	Opis badań naukowych w ramach wniosku habilitacyjnego	4
2.1	Tytuł osiągnięcia naukowego	4
2.2	Wykaz publikacji stanowiących podstawę do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego	4
2.3	Omówienie osiągnięcia naukowego	6
2.3.1	Wprowadzenie	6
2.3.2	Katalizowana palladem reakcje cyklizacji-sprzęgania acetylenowych- β -ketoestrów z halogenkami aryłowymi.	9
2.3.3	Katalizowane złotem reakcje cyklizacji pod wysokim ciśnieniem.	19
2.3.4	Podsumowanie	30
2.3.5	Literatura cytowana	31
3	Wykaz innych (nie wchodzących w skład osiągnięcia) opublikowanych prac naukowych wraz ze wskaźnikami dokonań naukowych	33
3.1	Lista publikacji opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora	33
3.2	Lista publikacji opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego	34
4	Patenty i zgłoszenia patentowe	37
5	Granty	37
5.1	Jako kierownik	37
5.2	Udział jako wykonawca	37
6	Recenzowanie publikacji i projektów naukowych	38
6.1	Recenzowanie publikacji naukowych	38
6.2	Recenzowanie projektów	38
7	Osiągnięcia dydaktyczne	38
7.1	Kierownictwo i opieka nad pracami inżynierskimi	38
7.2	Kierownictwo i opieka nad pracami magisterskimi	38
7.3	Kierownictwo i opieka nad pracami doktorskimi	39
8	Udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych	39
9	Wykłady na zaproszenie	40
10	Działalność popularyzatorska	40
11	Nagrody i wyróżnienia	41
12	Podsumowanie dorobku naukowego	41

1 Dane osobowe habilitanta

Imię i Nazwisko: Wojciech Chaładaj
Data i miejsce urodzenia: 28.01.1981, Łódź
Miejsce zatrudnienia: Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk
Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa
tel. +48 22 343 3065
e-mail: wojciech.chaladaj@icho.edu.pl

Wykształcenie:

- 2004 magister chemii, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego
praca magisterska z wyróżnieniem: „Enancjoselektywne Allilowanie
Glioksalanów Alkilowych”
promotor: prof. dr hab. Janusz Jurczak
- 2008 doktor nauk chemicznych, Instytut Chemii Organicznej PAN
praca doktorska z wyróżnieniem: „Modyfikacja Chiralnych Salenowych
Kompleksów Chromowych i Ich Zastosowanie w Asymetrycznej Katalizie”
promotor: prof. dr hab. Janusz Jurczak

Doświadczenie zawodowe:

- 2017 - obecnie Kierownik Zespołu VI w Instytucie Chemii Organicznej PAN
- 2014 - obecnie Adiunkt w Instytucie Chemii Organicznej PAN
- 2013-2014 Chemik w zespole prof. J. Jurczaka, Instytucie Chemii Organicznej PAN
- 2012-2013 Staż podoktorski w zespole prof. J. F. Hartwiga, University of California, Berkeley, USA
- 2011-2012 Staż podoktorski w zespole prof. A. Fürstnera, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr, Niemcy
- 2009-2011 Asystent w zespole prof. J. Jurczaka, Instytucie Chemii Organicznej PAN
- 2004-2008 Studia doktoranckie w Instytucie Chemii Organicznej PAN
- 2000-2004 Studia w Kolegium Międzywydziałowych Indywidualnych Studiów Matematyczno Przyrodniczych na Uniwersytecie Warszawskim
- 1996-2000 XII Liceum Ogólnokształcące w Łodzi, klasa z autorskim programem matematyki realizowanym przez wykładowców z Uniwersytetu Łódzkiego

Kursy i szkolenia:

25-26.06.2014 szkolenie z zakresu zarządzania projektami badawczymi, w ramach projektu SKILLS FNP

2 Opis badań naukowych w ramach wniosku habilitacyjnego

2.1 Tytuł osiągnięcia naukowego

Reakcje obejmujące wewnątrzcząsteczkowe addycje nukleofilowe do alkinów inicjowane koordynacją kompleksu metalu przejściowego do wiązania wielokrotnego C-C

2.2 Wykaz publikacji stanowiących podstawę do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego

L.p.	Artykuł	IF
H1	W. Chaładaj,* S. Domański "Mild and Functional Group Tolerant Method for Tandem Palladium-Catalyzed Carbocyclization–Coupling of ϵ -Acetylenic β -Ketoesters with Aryl Bromides and Chlorides" <i>Adv. Synth. Catal.</i> 2016 , 358, 1820-1825	IF ₂₀₁₆ =5.646
	<i>Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu koncepcji badań, określeniu celu naukowego oraz zaplanowaniu i koordynacji badań. Wykonałem większość prac eksperymentalnych, w szczególności zoptymalizowałem warunki prowadzenia reakcji modelowej, dokonałem syntezy większości substratów oraz związków ilustrujących zakres stosowalności metody (ok. 45 spośród 55 przykładów) jak i przeprowadzeniu wszystkich eksperymentów pokazujących użyteczność otrzymanych produktów oraz przeprowadziłem badania mechanistyczne. Zarejestrowałem widma NMR otrzymanych związków. Zanalizowałem i opracowałem wszystkie dane analityczne (widma NMR, IR, MS, chromatogramy GC, etc.); przygotowałem część eksperymentalną do publikacji. Zredagowałem cały manuskrypt i przeprowadziłem go przez proces publikacji (kontakt z wydawcą, odpowiedzi na uwagi recenzentów, etc.). Kierowałem grantem obejmującym badania opisane w tej pracy. Mój udział procentowy szacuję na 90%.</i>	
H2	A. Kołodziejczyk, S. Domański, W. Chaładaj* „Tandem Palladium-Catalyzed 6-exo-dig Oxocyclization-Coupling of δ -Acetylenic- β -ketoesters with Aryl Bromides and Chlorides: Efficient Route to Substituted Dihydropyrans." <i>J. Org. Chem.</i> 2018 , 83, 12887–12896	IF ₂₀₁₆ =4.849
	<i>Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu koncepcji badań, określeniu celu naukowego oraz zaplanowaniu i koordynacji badań. Uzyskałem wstępne wyniki potwierdzające wykonalność. Dokonałem syntezy części substratów (ok. 4 związków) oraz związków ilustrujących zakres stosowalności metody (ok. 6 związków). Przeprowadziłem syntezę związku 14 w skali ok 1g. Zarejestrowałem widma NMR otrzymanych związków. Brałem udział oraz nadzorowałem analizę i opracowanie danych analitycznych (widma NMR, IR, MS, chromatogramy GC, etc.); współtworzyłem część eksperymentalną do publikacji (wspólnie z A.K.). Zredagowałem cały manuskrypt i przeprowadziłem go przez proces publikacji (kontakt z wydawcą, odpowiedzi na uwagi recenzentów, etc.). Kierowałem grantem obejmującym badania opisane w tej pracy. Mój udział procentowy szacuję na 60%.</i>	

- H3 A. Kołodziejczyk, W. Chaładaj* „Efficient and Functional-Group-Tolerant Synthesis of Substituted Furans through the Pd-Catalyzed 5-exo-dig Cyclization/Coupling of γ -Acetylenic β -Keto Esters with (Hetero)Aryl Bromides” *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2554-2560 IF₂₀₁₆=2.834

praca na zaproszenie do numeru specjalnego

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu koncepcji badań, określeniu celu naukowego oraz zaplanowaniu i koordynacji badań. Uzyskałem wstępne wyniki. Dokonałem syntezy części substratów (2 związki) oraz związków ilustrujących zakres stosowności metody (3 przykłady). Zarejestrowałem widma NMR otrzymanych związków. Brałem udział oraz nadzorowałem analizę i opracowanie danych analitycznych (widma NMR, IR, MS, chromatogramy GC, etc.); współtworzyłem część eksperymentalną do publikacji oraz zredagowałem manuskrypt (wspólnie z A.K.). Przeprowadziłem go przez proces publikacji (kontakt z wydawcą, odpowiedzi na uwagi recenzentów, etc.). Kierowałem grantem obejmującym badania opisane w tej pracy. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

- H4 W. Chaładaj,* A. Kołodziejczyk, S. Domański „Gold(I)-Catalyzed Conia-ene Cyclization of Internal ϵ -Acetylenic β -Ketoesters under High Pressure.” *ChemCatChem*, **2017**, 9, 4334–4339 IF₂₀₁₆=4.803

praca wyróżniona okładką oraz artykułem przedstawiającym profil autora (Cover profile): *ChemCatChem*, **2017, 9, 4305**

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu koncepcji badań, określeniu celu naukowego oraz zaplanowaniu i koordynacji badań. Wykonałem większość prac eksperymentalnych, w szczególności zoptymalizowałem warunki prowadzenia reakcji modelowej, dokonałem syntezy większości substratów oraz wszystkich związków ilustrujących zakres stosowności metody. W szczególności samodzielnie przeprowadziłem wszystkie eksperymenty pod wysokim ciśnieniem. Zarejestrowałem widma NMR otrzymanych związków. Zanalizowałem i opracowałem wszystkie dane analityczne (widma NMR, IR, MS, chromatogramy GC, etc.). Przeprowadziłem wszystkie prace teoretyczne (obliczenia DFT) oraz zanalizowałem uzyskane dane. Przygotowałem część eksperymentalną do publikacji. Zredagowałem cały manuskrypt i przeprowadziłem go przez proces publikacji (kontakt z wydawcą, odpowiedzi na uwagi recenzentów, etc.). Kierowałem grantem obejmującym badania opisane w tej pracy. Mój udział procentowy szacuję na 90%.

- H5 M. Kocój, E. Jarosińska, W. Chaładaj* „High-pressure Au-catalyzed cycloisomerization of internal 1,6- and 1,7-enynes” *Synlett*, **2017**, 1319–1323. IF₂₀₁₆=2.151

praca na zaproszenie do numeru specjalnego dla uczestników EuCheMS Organic Division Young Investigator Workshop 2017

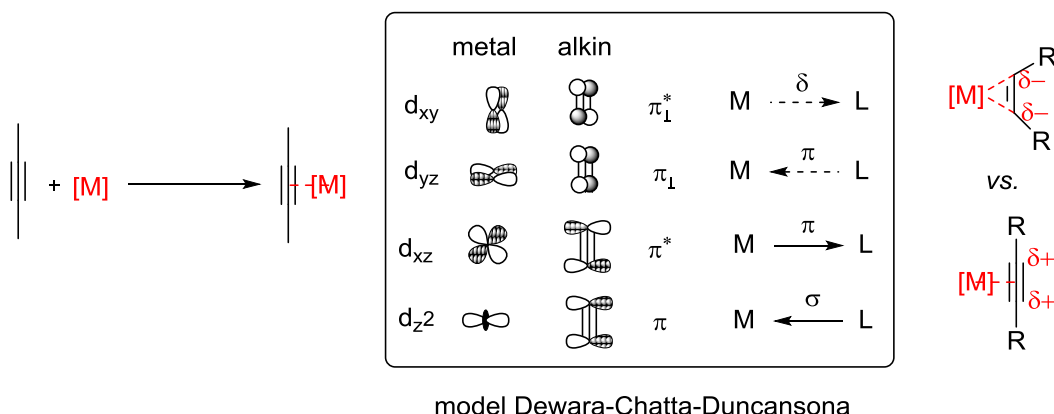
Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu koncepcji badań, określeniu celu naukowego oraz zaplanowaniu i koordynacji badań. Uzyskałem wstępne wyniki. Dokonałem syntezy części substratów (ok. 1/3 związków) oraz związków ilustrujących zakres stosowności metody (ok. 1/3 przykładów). W szczególności przeprowadziłem wszystkie eksperymenty pod wysokim ciśnieniem. Zarejestrowałem widma NMR otrzymanych związków. Brałem udział oraz nadzorowałem analizę i opracowanie danych analitycznych (widma NMR, IR, MS, chromatogramy GC, etc.); Przygotowałem część eksperymentalną do publikacji. Zredagowałem cały manuskrypt i przeprowadziłem go przez proces publikacji (kontakt z wydawcą, odpowiedzi na uwagi recenzentów, etc.). Kierowałem grantem obejmującym badania opisane w tej pracy. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

Sumaryczny IF: 20.283

2.3 Omówienie osiągnięcia naukowego

2.3.1 Wprowadzenie

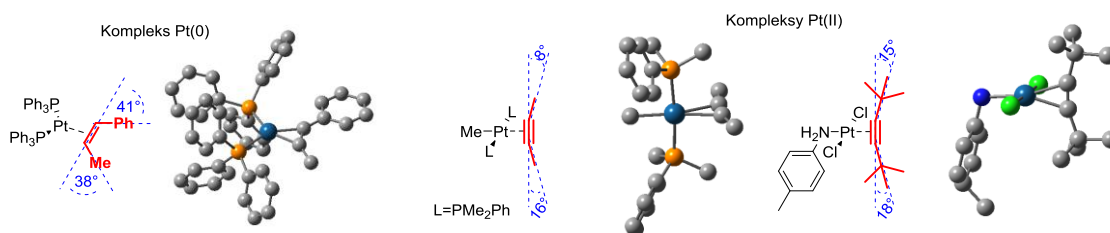
W 1830 roku Zeise wyizolował produkt reakcji czterochlorku platyny z etanolem (i dodatkiem chlorku potasu) jako żółty krystaliczny związek o metalicznym, ściągającym i długo utrzymującym się smaku (obecnie znany jako sól Zeise'a).^[1] Zasugerował on również, że otrzymany związek składa się z chlorku platyny i olefiny (niem. ölbildendes gas),^[2] co nie zostało przychylnie przyjęte przez środowisko, w szczególności przez Justusa von Liebiga, jednego z tuzów ówczesnej nauki. I choć obecność etylenu w cząsteczce soli Zeise'a została potwierdzona w późniejszych latach (już po śmierci Zeise'a)^[3] na zrozumienie natury jego koordynacji do platyny trzeba było poczekać ponad 120 lat, do pojawienia się prac Dewara^[4] oraz Chatta i Duncansona.^[5] Zaproponowany przez nich, obecnie szeroko stosowany, model koordynacji nienasyconych węglowodorów do metali przejściowych zakłada donację gęstości elektronowej z orbitala π węglowodoru (wiązana wielokrotnego C-C) na pusty orbital d metalu oraz donację gęstości elektronowej z obsadzonego orbitala d metalu na antywiązący orbital π^* węglowodoru (tzw. wiązanie zwrotne, *ang.* backbonding). W przypadku koordynacji alkinu obecne są również oddziaływania drugiej pary ortogonalnych orbitali π i π^* z odpowiednimi orbitalami d metalu, jednak ze względu na dużo słabsze nakładanie się orbitali oddziaływania te są znacznie słabsze i zwykle są pomijane. Założenia tego modelu zostały poniżej przedstawione na przykładzie koordynacji alkinu (Rysunek 1).



Rysunek 1. Model koordynacji alkinów w ich kompleksach metali przejściowych.

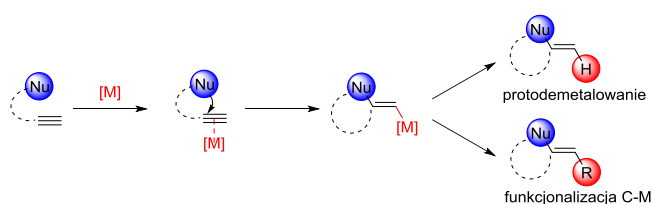
Jeśli pierwsze z tych oddziaływań (tj. kiedy ligand jest σ donorem) dominuje, metal zachowuje się jak karbofilowy kwas Lewisa, zmniejszając gęstość elektronową na alkinie oraz powoduje tylko nieznaczną deformację geometrii alkinu i praktycznie zachowanie hybrydyzacji sp . Z kolei, jeśli dominująca jest donacja gęstości elektronowej z metalu na orbital π^* alkinu (metal jest zasadą a alkin kwasem wedle teorii Lewisa) następuje silna deformacja alkinu, a powstały kompleks ma strukturę zbliżoną do metalacyklopropenu, a atomy węgla pochodzące od alkinu hybrydują zblizoną do sp^2 (Rysunek 1). Która z tych skrajnych sytuacji przeważa zależy silnie od właściwości elektronowych metalu. Metale na niskich stopniach utlenienia, szczególnie wczesne metale przejściowe, mają wysoko położone poziomy HOMO i są dobrymi donorami gęstości elektronowej dając kompleksy z alkinami strukturalnie zbliżone do metalacyklopropenów, w przeciwieństwie do kompleksów metali na wyższych stopniach utlenienia o nisko położonych poziomach LUMO, które są dobrymi akceptorami gęstości elektronowej dostarczanej przez alkin. W tym drugim przypadku istotny wkład do wiązania mają również oddziaływania elektrostatyczne kationowego centrum metalicznego

a alkinem. Dobrą ilustracją opisanego trendu jest porównanie przedstawionych poniżej (Rysunek 2) kompleksów Pt(0)^[6] i Pt(II).^[7] W pierwszym przypadku (kompleks bogatego w elektrony metalu) podstawniki na alkinie ulegają istotnej deformacji o kąt ok 40° od ustawienia liniowego, prowadząc do struktury zbliżonej do alkenu o konfiguracji Z (znaczna rehybrydyzacja do sp^2). Ponadto skoordynowany alkin leży w jednej płaszczyźnie z dwoma ligandami fosfinowymi co maksymalizuje nakładanie się zapełnionego orbitala d metalu z orbitalem π^* alkinu. Z kolei w kompleksie alkinu ze znacznie uboższym w elektrony związkiem Pt(II) deformacja alkinu jest znacznie mniejsza oraz koordynuje on prostopadłe do płaszczyzny płaskiego kwadratowego kompleksu platyny, praktycznie wykluczając powstanie wiązania zwrotnego.



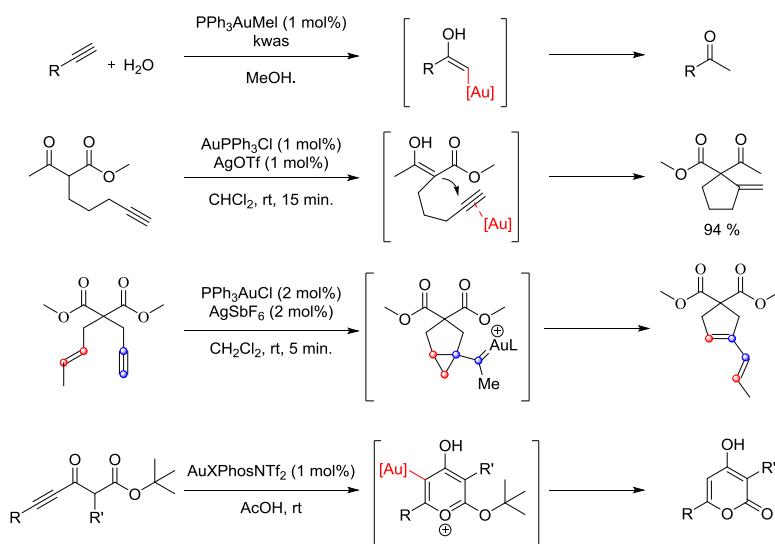
Rysunek 2. Porównanie struktury kompleksów Pt(0) i Pt(II) z alkinami.

Znanych i scharakteryzowanych jest wiele kompleksów alkinów zarówno z bogatymi, jak i ubogimi w elektrony metalami przejściowymi. Indywidualia takie są też postulowanymi związkami pośrednimi w wielu reakcjach katalizowanych kompleksami metali przejściowych. W szczególności kompleksy Pt(II), Pd(II) czy Au(I) zachowujące się jak karbofilowe kwasy Lewisa, stanowią fundament niezwykle bogatej rodziny transformacji inicjowanych atakiem nukleofila na tak zaktywowany alkin (Schemat 1).^[8] W wyniku ataku nukleofila powstaje zwykle związek metalowinylowy, który może ulec protodemetalowaniu dając produkt addycji nukleofilowej do alkinu. Możliwe jest również wykorzystanie takiego intermediatu do dalszej funkcjonalizacji powstałej olefiny, np. z utworzeniem wiązania C-C.



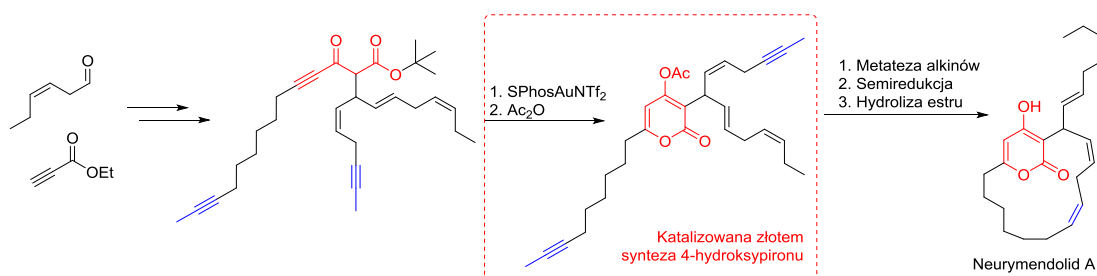
Schemat 1. Addycja nukleofilowa do alkinów inicjowana koordynacją karbofilowego kwasu Lewisa.

Jednymi z najbardziej efektywnych katalizatorów promujących reakcje rozpoczynające się od addycji nukleofilowej do alkinu są kompleksy złota(I). Na początku obecnego milenia znanych było tylko kilka przykładów katalizowanych złotem funkcjonalizacji alkinów.^[9] Od tego czasu kataliza złotem przerodziła się z ciekawostki laboratoryjnej w jeden z najgorętszych obszarów badawczych, owocując opracowaniem niezliczonej liczby transformacji.^[10,11] Kilka przykładów takich reakcji przedstawiłem na poniższym schemacie.^[12–15]



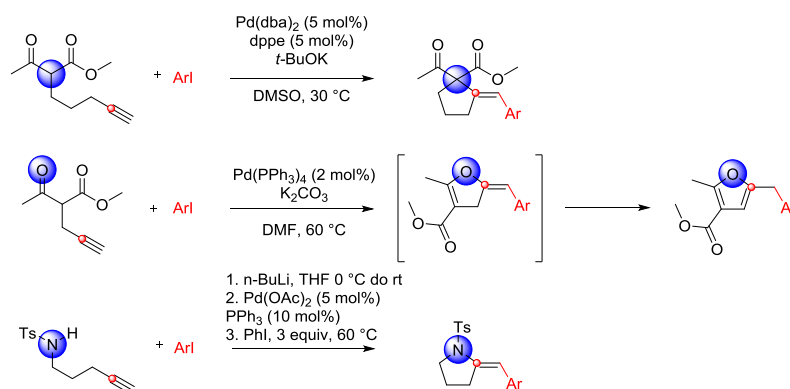
Schemat 2. Przykłady katalizowanych złotem reakcji alkinów

W opracowaniu ostatniej z przedstawionych na Schemacie 2 metodologii (syntezy 4-hydroksy-2-pironów) brałem udział w czasie stażu podoktorskiego w zespole prof. Fürstnera (Rozdział 3.2, Pozycja 8).^[15] Użyteczność, selektywność i "delikatność" tej metody udowodniłem stosując ją jako kluczowy etap w syntezie totalnej Neurymenolidu A (Schemat 3). Wspomnianą cyklizację przeprowadziłem na końcowych etapach syntezy wrażliwego związku zawierającego wiele wiązań nienasyconych.



Schemat 3. Synteza totalna Neurymenolidu A oparta o katalizowaną złotem syntezę 4-hydroksypironu.

Efektywność kompleksów złota jako katalizatorów dyskutowanych powyżej reakcji wynika również z łatwości protodemetalowania związków winylozłotowych. Cecha ta znacząco utrudnia zrealizowanie drugiej z przedstawionych na Schemacie 1 koncepcji, mianowicie wykorzystanie wiązania C-Au do dalszej funkcjonalizacji. Ponadto kompleksy złota(I) niechętnie wstępują w reakcje redoks, mogące być podstawą sprzęgania krzyżowego. Z kolei związki palladu wydają się idealnymi kandydatami do projektowania tego typu transformacji. Reakcje przebiegające poprzez układ Pd(0)/Pd(II), stanowiący podstawę reakcji sprzęgania, stanowią jeden z najważniejszych i najszerzej zbadanych obszarów katalizy z użyciem metali przejściowych.^[16] Ponadto kompleksy palladu(II) wykazują charakter karbofilowych kwasów Lewisa i potencjalnie mogą promować addycję nukleofilową do alkinów. Na początku lat 1990. ukazały się pionierskie prace dotyczące wykorzystania kompleksów palladu jako katalizatorów reakcji obejmujących wewnątrzcząsteczkową addycję nukleofilową i następnie sprzężenie krzyżowe z jodkiem arylowym.^[17] Wybrane przykłady takich reakcji przedstawia Schemat 4.^[18–20]



Schemat 4. Przykłady katalizowanych palladem tandemowych reakcji obejmujących cyklizację nukleofilową i sprzęganie.

Od tego czasu opracowano wiele opartych o tę koncepcję metodologii prowadzących zarówno do związków karbo- jak i heterocyklicznych.^[21] W przeważającej większości jako katalizatory stosowane były kompleksy palladu oparte o proste aromatyczne fosfiny (np. PPh_3 , dppe), lub zupełnie pozbawione takich ligandów (np. $\text{Pd}(\text{dba})_2$). W konsekwencji zakres stosowalności większości z tych reakcji ograniczony jest do bardzo reaktywnych halogenków arylowych (lub winylowych), np. jodków arylowych. Wydaje się, że zastosowanie nowoczesnych ligandów, w szczególności sterycznie rozbudowanych bogatych w elektrony fosfin, mogłoby zaowocować rozszerzeniem tych metodologii na znacznie mniej aktywne bromki i chlorki arylove. Wprowadzenie, na przełomie XX i XXI wieku, takich ligandów stanowiło przełom w katalizowanych palladem reakcjach sprzęgania, pozwalając na efektywne prowadzenie w łagodnych warunkach transformacje z bromkami czy chlorkami aryłowymi.^[22]

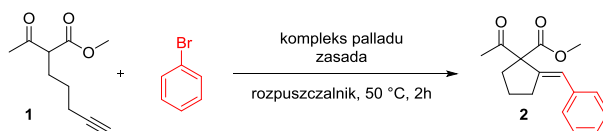
Choć do tej pory opracowano wiele efektywnych metodologii opartych o aktywację alkinów przez kompleksy metali przejściowych o charakterze karbofilowych kwasów Lewisa w obszarze tym wciąż pozostaje wiele wyzwań. Na przykład, ze względów sterycznych wiele cyklizacji *exo-dig* ograniczonych jest wyłącznie do terminalnych alkinów. Podobnie przeważająca większość cyklizacji prowadzi do powstania pierścieni pięcioczłonowych, niekiedy sześcioczłonowych; bardzo mało jest przykładów reakcji prowadzących do średnich pierścieni (7-10 członowych). Choć jedną z pierwszych efektywnych reakcji katalizowanych złotem była addycja wody do alkinów, to wciąż mało jest reakcji międzycząsteczkowych addycji nukleofilowych. Wreszcie mimo opracowania wielu tandemowych reakcji prowadzących do związków karbo- i heterocyklicznych, obejmujących cyklizację nukleofilową i następne sprzęganie krzyżowe, zakres stosowalności tych metod ograniczony jest zwykle do bardzo aktywnych jodków arylowych.

2.3.2 Katalizowana palladem reakcje cyklizacji-sprzęgania acetylenowych- β -ketoestrów z halogenkami aryłowymi.

Reakcje ϵ -acetylenowych- β -ketoestrów z halogenkami aryłowymi (publikacja H1).

Głównym celem tej części badań było opracowanie dogodnych warunków prowadzenia tandemowej reakcji cyklizacji ϵ -acetylenowych- β -ketoestrów z następczym sprzęganiem z bromkami (i chlorkami) aryłowymi, heteroaryłowymi oraz winylowymi. Jak wspominałem w rozdziale 2.3.1 podobna reakcja z udziałem znacznie bardziej aktywnych jodków arylowych została zaprezentowana na początku lat 90. ubiegłego wieku (Schemat 4, strona 9).^[18] Pokazany zakres stosowalności względem halogenków

arylowych ograniczał się jedynie do jodobenzenu i jodoanizolu. Ponadto, reakcję prowadzono z udziałem silnej zasady ($t\text{BuOK}$) oraz znacznej ilości katalizatora (5 mol%). Niestety, jak sprawdziłem, w analogicznych warunkach reakcja z udziałem bromobenzenu praktycznie nie zachodziła, nawet w podwyższonej temperaturze (80 °C). Zatem, mając na uwadze zarysowane powyżej wady dyskutowanej metodologii, podjąłem się ambitnego zadania znalezienia warunków, zapewniających wystarczającą reaktywność, by możliwe było użycie bromków arylowych, oraz łagodność pozwalającą liczyć na dobrą tolerancję grup funkcyjnych. Jako modelową wybrałem reakcję 2-acetylohept-6-ynianu metylu **1** z bromobenzenem (Schemat 5).



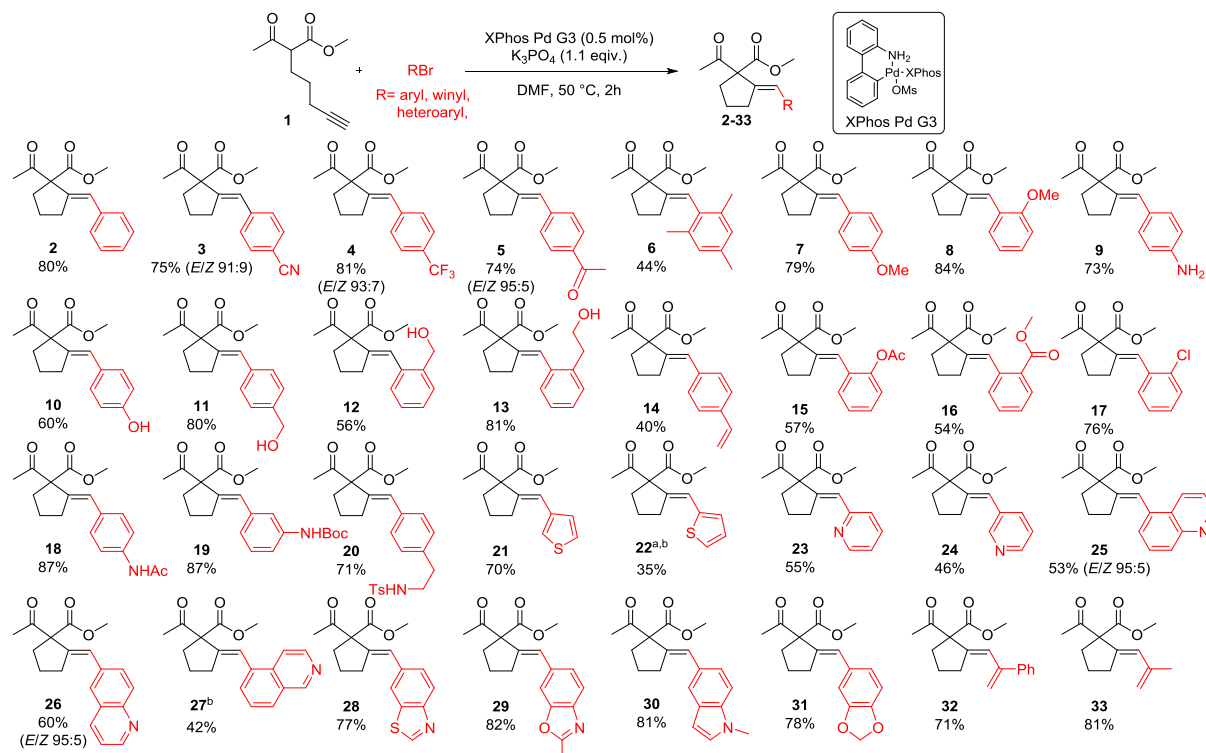
Schemat 5. Modelowa reakcji cyklizacji ϵ -acetylenowych- β -ketoestrów z następczym sprzężeniem z halogenkami aryłowymi

Przetestowałem szeroką gamę katalizatorów palladowych opartych o jedno- i dwukleszczowe ligandy fosfinowe, różniące się zarówno właściwościami elektronowymi, jak i sterycznymi. Katalizatory te testowałem w obecności wybranej, mocnej ($t\text{BuOK}$) oraz względnie słabej, nieorganicznej (K_3PO_4) zasady, w polarnych (DMF), jak i niepolarnych (toluen) rozpuszczalnikach. Zaobserwowałem, że użycie jako katalizatorów kompleksów palladu ze sterycznie zatoczonymi, bogatymi w elektrony fosfinami (np. XPhos, SPhos, CataCXium A) pozwoliło na efektywne przeprowadzenie reakcji modelowej z bromobenzenem. Najlepsze efekty uzyskałem w reakcji katalizowanej kompleksem palladu z ligandem typu Buchwalda - XPhos. W dalszej kolejności w katalizowanej Pd/XPhos reakcji modelowej przetestowałem wpływ różnych zmiennych eksperymentalnych, w tym użytego rozpuszczalnika, zasady, źródła palladu, stechiometrii, ilości użytego katalizatora, stężenia, temperatury, itd. Generalnie, efektywne prowadzenie reakcji wymaga użycia polarnego, aprotycznego rozpuszczalnika (np. DMSO, DMF, HMPA, NMP). Najlepsze wyniki uzyskałem dla reakcji prowadzonych w DMF-ie z użyciem K_3PO_4 jako zasady, w temperaturze 50 °C, przez 2h. Oczekiwany produkt powstawał z dobrą wydajnością (80%) i kompletną diastereoselektywnością, wynikającą z *anti* karbopalladowania wiązania potrójnego C-C, tj. addycji C-nukleofila do alkinu, aktywowanego na drodze koordynacji karbofilowego kompleksu palladu(II). Ponadto, bez istotnego wpływu na wynik, możliwe było użycie zaledwie 1.1 ekwiwalenta zasady i bromku arylowego względem ketostru oraz 0.5 mol% kompleksu palladu XPhos Pd G3 jako prekatalizatora. Warto nadmienić, że palladacykliczne prekatalizatory typu Buchwalda (np. Ligand Pd G3), z których wiele jest handlowo dostępnych (w tym używany w reakcji XPhos Pd G3), są stabilne w obecności wody i tlenu oraz łatwo i czysto ulegają aktywacji w obecności nawet słabej zasady, efektywnie uwalniając bardzo reaktywny (już wrażliwy na powietrze) kompleks Pd(0).^[23]

Następnie, mając opracowane zadowalające warunki dla reakcji modelowej, zbadałem zakres stosowalności opracowanej metodologii. W pierwszej kolejności przeprowadziłem reakcje z różnymi bromkami aryłowymi, heteroaryłowymi i winylowymi (Tabela 1). Szeroki zakres substratów, zarówno bogatych, jak i ubogich w elektrony, jest dobrze tolerowany w warunkach reakcji, prowadząc do powstania oczekiwanych produktów z dobrymi wydajnościami. W większości przypadków obserwowałem kompletną diastereoselektywność, z wyjątkiem reakcji z udziałem bromków arylowych zawierających podstawniki silnie elektronoakceptorowe (np. CN, CF_3 , Ac), dających produkty (**3-5**) z wysoką, lecz nie całkowitą diastereoselektywnością (>9:1). Łagodne warunki

przewodzenia reakcji pozwoliły na efektywne przeprowadzenie reakcji z substratami zawierającymi różne grupy funkcyjne, m.in. nityle (**3**), etery (**7**, **8**), estry (**15**, **16**), olefiny (**14**), enolizujące ketony (**5**), amidy (**18**), karbaminiany (**19**), sulfonamidy (**20**) jak i wolne aminy (**9**) alkohole i fenole (**10-13**). Ponadto, zakres stosowalności obejmuje szereg bromków heteroarylowych, w tym ważne z punktu widzenia chemii medycznej pochodne N-heterocykli: pirydyny (**23**, **24**), chinoliny (**25**, **26**), izochinoliny (**27**) czy indolu (**30**). Podobnie bromki winylowe łatwo wchodzi w reakcję prowadząc do powstania odpowiednich 1,3-dienów (**32-33**) z dobrymi wydajnościami.

Tabela 1. Zakres stosowalności: bromki (hetero)arylowe i winylowe.



^a) użyto 1 mol % XPhos Pd G3 ^b) prowadzono w 80 °C.

Następnie zbadałem zakres stosowalności opracowanej metodologii względem ϵ -acetylenowych- β -ketoestrów. Pokazałem, że szereg takich substratów, różniących się podstawnikami w grupie estrowej, ketonowej, podstawione w łańcuchu węglowym łączącym części acetylenową z ketoestrową, jak i będące pochodnymi laktonów lub cyklicznych ketonów, z powodzeniem reaguje zarówno z bromobenzenem, jak i bromkami aryłowymi podstawionymi grupami elektronoakceptorowymi oraz elektronodonorowymi (Tabela 2). W niektórych przypadkach, ze względu na większą zawadę sterczyną w porównaniu do modelowego 2-acetylohept-6-ynianu metylu, dla zapewnienia całkowitej konwersji, konieczne było użycie większej ilości katalizatora lub przedłużenie czasu prowadzenia reakcji.

Zachęcony powodzeniem w przeprowadzeniu reakcji z szeregiem bromków arylowych podjąłem próbę sprawdzenia czy możliwe jest użycie jeszcze mniej aktywnych chlorków arylowych. Choć w opracowanych warunkach chlorobenzen dawał w reakcji modelowej jedynie niewielkie ilości oczekiwanego produktu, to nieznaczne zwiększenie ilości użytego katalizatora (do 1 mol%) oraz podniesienie temperatury (do 80 °C) pozwoliło na zapewnienie pełnej konwersji ketoestru i wyizolowanie oczekiwanego produktu z dobrą wydajnością 78%, porównywalną do wcześniej

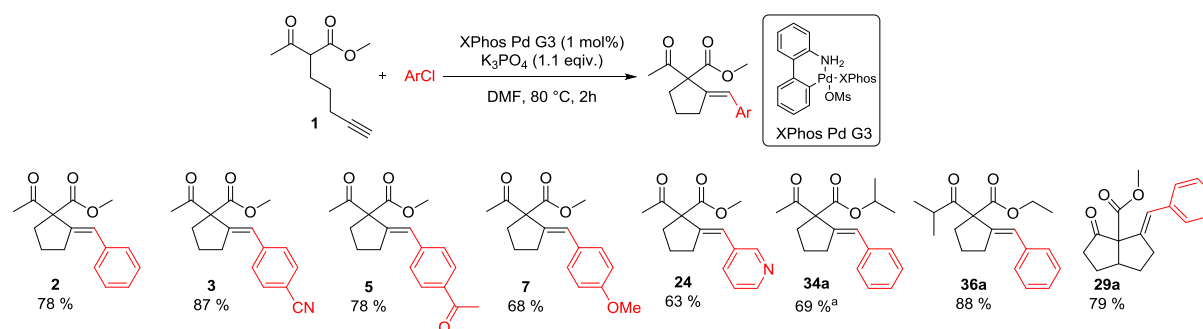
uzyskanej w reakcji z bromobenzenem (80%). Różne chlorki aryłowe, zarówno ubogie, jak i bogate (trudniejsze, ze względu na wolniejszą oksydacyjną addycję) w elektrony, z powodzeniem ulegają w tych warunkach reakcji z wybranymi ketoestrami, prowadząc do oczekiwanych produktów (**2**, **3**, **5**, **7**, **24**, **34a**, **36a**, **39a**) z wydajnościami porównywanymi do uzyskiwanych w reakcji z bardziej aktywnymi bromkami (hetero)aryłowymi (Tabela 3).

Tabela 2. Zakres stosowalności: ϵ -acetylenowe- β -ketoestry.

Produkt	R	Warunki	Wydajność	Produkt	R	Warunki	Wydajność
	34a H 34b OMe 34c CN	50 °C, 2h	78% 72% 80% (E:Z 85:15)		38a H 38b OMe 38c CN	80 °C, 2h 80 °C, 2h 50 °C, 2h	66% (dr 76:24) 70% (dr 79:21) 37% ^a
	35a H 35b OMe 35c CN	80 °C, 2h	77% 64% 60% (E:Z 85:15)		39a H 39b OMe 39c CN	80 °C, 2h	82% 85% 87%
	36a H 36b OMe 36c CN	80 °C, 2h	82% 76% 67% (E:Z 90:10)		40a H 40b OMe 40c CN	50 °C, 2h	60% 54% 75%
	37a H 37b OMe 37c CN	50 °C, 18h	69% 80% 81% (E:Z 9:1)				

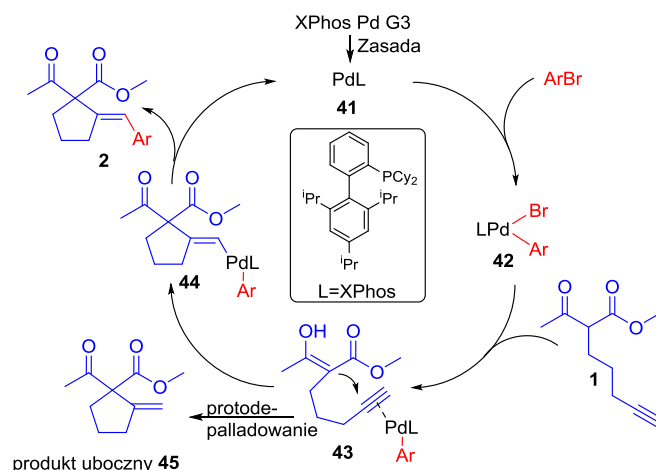
^{a)} użyto K₂CO₃ jako zasady. Produkt wyizolowano jako mieszaninę izomerów (79:11:5:5).

Tabela 3. Zakres stosowalności: chlorki (hetero)aryłowe



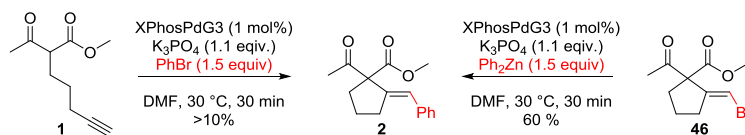
^{a)} prowadzono przez 4h.

Zaproponowany mechanizm obejmuje oksydacyjną addycję bromku aryłowego do kompleksu palladu(0) **41**, następnie wewnątrzcząsteczkową addycję nukleofilową do alkinu zaktywowanego na drodze koordynacji powstałego kompleksu palladu(II) **43** oraz reduktywną eliminację prowadzącą do oczekiwanego produktu **2** i odtworzenia kompleksu palladu(0) **41**, co zamyka cykl (Schemat 6).



Schemat 6. Mechanizm reakcji.

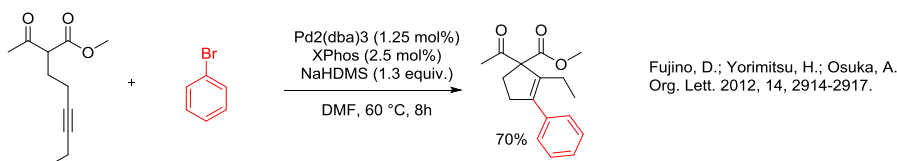
Zarówno oksydatywna addycja jak i reduktywna eliminacja są procesami szybkimi, w porównaniu do dyskutowanej reakcji tandemowej. Z użyciem ^{31}P NMR obserwowałem szybką oksydatywną addycję bromobenzenu do kompleksu Pd(0) z ligandem XPhos, nawet w temperaturze pokojowej. Z kolei, porównanie szybkości tandemowej reakcji cyklizacji/sprzęgania 2-acetylohept-6-ynianu metylu **1** z bromobenzenem oraz reakcji Negishi'ego z udziałem bromku **46** (zachodzących poprzez identyczny etap reduktywnej eliminacji) pokazuje, że nie jest ona etapem limitującym szybkość dyskutowanej reakcji tandemowej (Schemat 7). Zatem etapem limitującym jest wewnątrzcząsteczkowa addycja nukleofilowa (cyklizacja). Dla niektórych reakcji, zwłaszcza prowadzonych użyciem małej ilości katalizatora (<0.5 mol%), obserwowałem powstawanie niewielkich ilości związku **45**, który jest produktem ubocznym (Schemat 6) i nie ulega reakcji Hecka w warunkach prowadzenia procesu.



Schemat 7. Badania mechanistyczne - eksperymenty kontrolne.

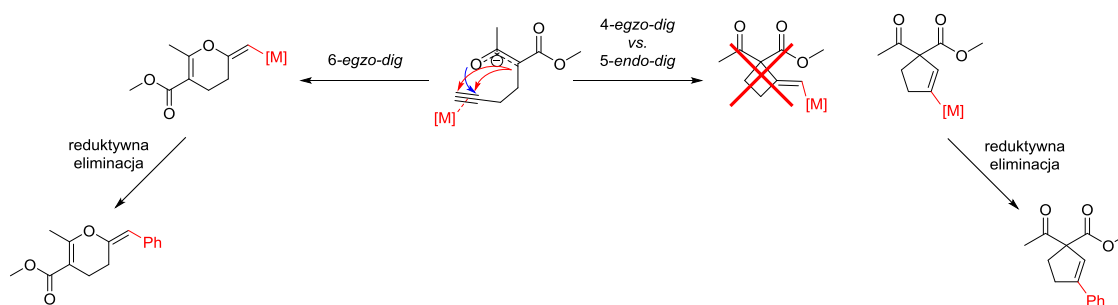
Reakcje δ -acetylenowych- β -ketoestrów z halogenkami aryłowymi (publikacja H2).

Głównym celem tej części badań było rozszerzeniem przedstawionej powyżej metodologii na reakcje z udziałem δ -acetylenowych- β -ketoestrów. Spodziewaną ścieżką przebiegu reakcji była transformacja zachodząca poprzez karbocyklizację 5-*endo-dig* prowadzącą do pochodnych cyklopentenu. Pojedynczy przykład takiej reakcji cyklizacji/sprzęgania z udziałem 2-acetylo-okt-5-ynianu etylu (substratu zawierającego ugrupowanie wewnętrznego alkinu) został pokazany przez Fujino i wsp.^[24] w pracy poświęconej głównie analogicznej transformacji homopropargilomalonianów (Schemat 8).



Schemat 8. Przykład reakcji cyklizacji sprzęgania na drodze 5-*endo-dig*.

Ponadto wszystkie znane reakcje obejmujące cyklizację δ -acetylenowych- β -ketoestrów w wyniku aktywacji alkinu przez karbofilowy kompleks metalu^[25] lub elektrofilowy reagent^[26] przebiegają na drodze karbocyklizacji *5-endo-dig*. Zaobserwowałem, że w warunkach reakcji opisanych w poprzednim paragrafie (dla ϵ -acetylenowych- β -ketoestrów) 2-acetyloheks-5-ynian metylu **47** wstępuje w reakcję z bromobenzenem prowadzącą do podstawionego benzylidenodihydropiranu jako jedynego produktu z kompletną stereoselektywnością. Reakcja ta przebiega na drodze, nieopisanej w literaturze dla tej klasy substratów, oxocyklizacji *6-exo-dig* (Schemat 8). Co ciekawe, próbując prowadzić reakcję z udziałem tego substratu w warunkach opracowanych przez Fujino i wsp.^[24] nie obserwowałem powstawania żadnego produktu cyklicznego, a jedynie rozkład ketoestru.



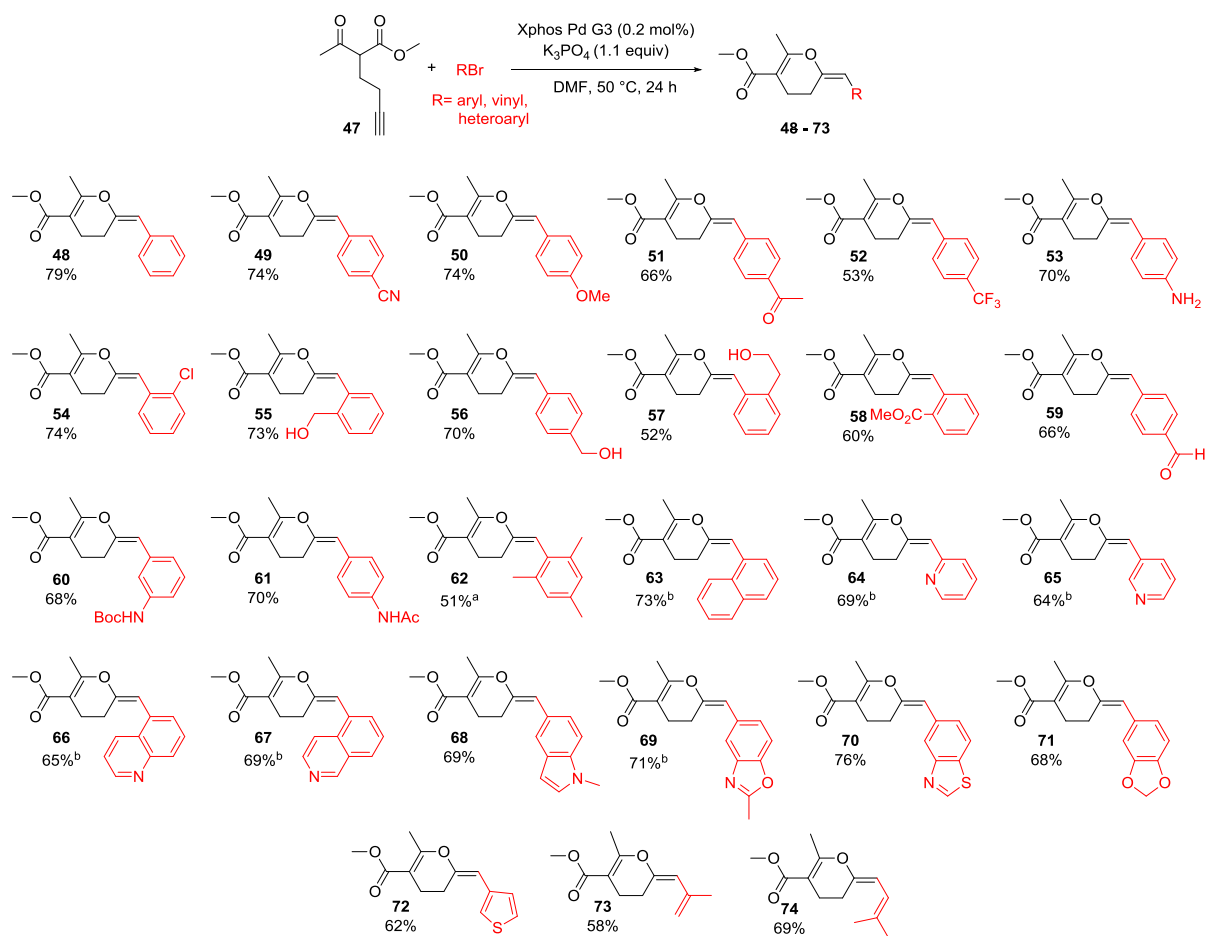
Schemat 9. Potencjalne drogi cyklizacji δ -acetylenowych- β -ketoestrów

W wyniku optymalizacji reakcji modelowej 2-acetyloheks-5-ynian metylu **47** z bromobenzenem udało się opracować zadowalające warunki jej prowadzenia z użyciem zaledwie 0.2 mol% kompleksu palladu jako katalizatora. Poniżej przedstawiłem zakres stosowalności opracowanej metodologii względem bromków arylowych (**48-63**), heteroarylowych (**64-72**) i winylowych (**73-74**) (Tabela 4). Podobnie jak w przypadku wcześniej dyskutowanej reakcji z udziałem dłuższego homologu (ϵ -acetylenowych- β -ketoestrów, c.f. Tabela 1) reakcja ta przebiegała z dobrymi wydajnościami zarówno dla bogatych (**50**, **53**), jak i ubogich w elektrony bromków arylowych (**49**, **51**, **52**, **58**, **59**); dobrze tolerowany jest też szereg grup funkcyjnych, m. in. wolne grupy aminowe (**53**), hydroksylowe (**55-57**), amidy (**61**), karbaminiany (**60**), ketony (**51**), estry (**58**), nityle (**49**) i inne. Ponadto, zakres stosowalności obejmuje produkty reakcji różnych związków heteroaromatycznych (**64-72**), w tym ważnych z punktu widzenia chemii medycznej związków N-heterocyklicznych - pirydyn (**64**, **65**), chinolin (**66**), izochinolin (**67**), indoli (**68**) czy (tio)benzoksazoli (**69**, **70**).

Opracowana reakcja przebiegała też z dobrymi wydajnościami dla różnie podstawionych δ -acetylenowych- β -ketoestrów (Tabela 5). Procedura zawiodła jedynie dla substratu zawierającego bardzo przestrzennie wymagający podstawnik *t*-butylowy w części ketonowej; nie udało się otrzymać produktu **77**, nawet z niską wydajnością.

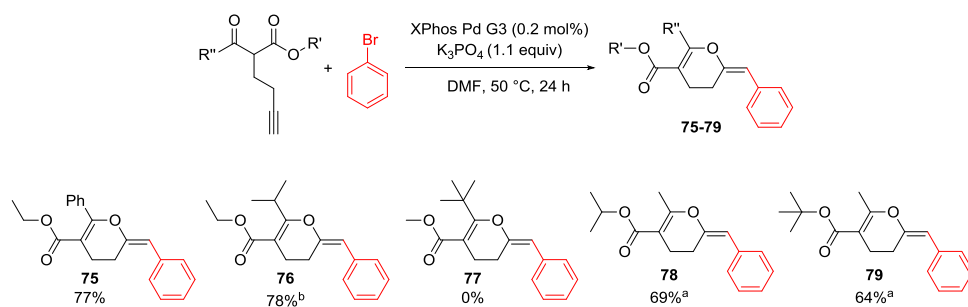
Co ciekawe, w opracowanych warunkach, ketoestry **80**, zawierające w swej strukturze ugrupowanie wewnętrznego alkinu, ulegały reakcji cyklizacji/sprzęgania prowadzącej jednak do powstania pochodnych cyklopentanu jako jedynego produktu (**81**, **82**) (Schemat 10). Przebieg ten jest analogiczny do opisanego przez Fujino i wsp.^[24] dla podobnych związków opartych o wewnętrzne alkiny.

Tabela 4. Zakres stosowalności: bromki (hetero)arylowe i winylowe.

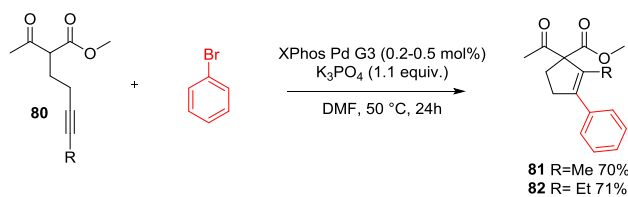


^a) użyto 0.5 mol% of XPhos Pd G3 ^b) użyto 1 mol% of XPhos Pd G3.

Tabela 5. Zakres stosowalności: δ -acetylenowe- β -ketoestry.

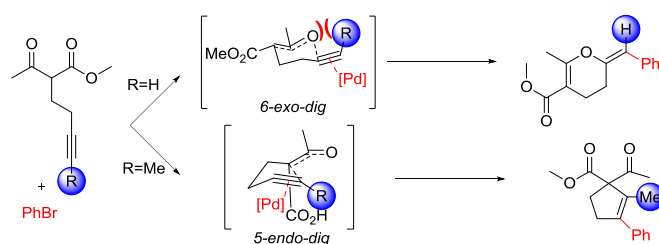


^a) użyto 0.5 mol% of XPhos Pd G3.



Schemat 10. Zakres stosowalności: nieterminalne δ -acetylenowe- β -ketoestry.

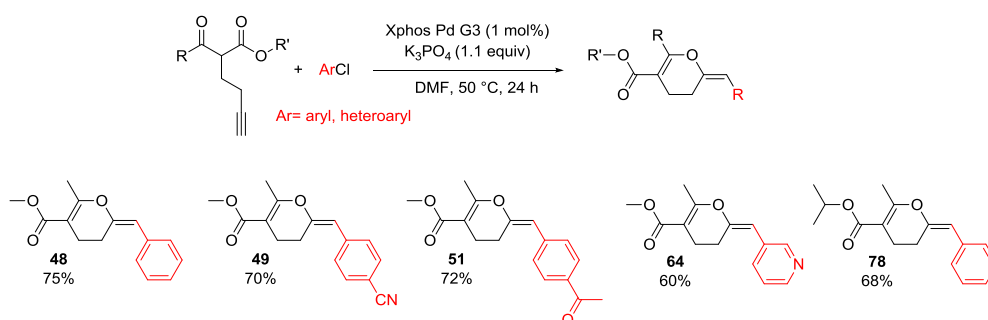
Zastanawiająca jest tak drastyczna różnica w przebiegu reakcji z udziałem substratów opartych o terminalne i wewnętrzne alkininy. Pierwsze z nich wstępują wyłącznie w oksocyklizację *6-egzo-dig*, podczas gdy drugie, równie selektywnie, ulegają reakcji na drodze karbocyklizacji *5-endo-dig*. Przyczyna takiego zachowania może być dwojaka. Po pierwsze, podczas cyklizacji *egzo* nukleofil atakujący wiązanie potrójne (zaktywowane na drodze koordynacji kompleksu palladu) oddziałuje sterycznie z podstawnikiem w części alkinowej (Schemat 11). W przypadku grupy metylowej, istotnie większej od wodoru, oddziaływanie takie jest silnie niekorzystne i destabilizuje stan przejściowy prowadzący do produktu heterocyklicznego. Uważa się, że takie oddziaływanie jest przyczyną bardzo niskiej reaktywności w katalizowanej złotem reakcji enowej Conia z udziałem nieterminalnych ϵ -acetylenowych- β -ketoestrów (c.f. Schemat 13, strona 19).^[25] Drugą potencjalną przyczyną innej reaktywności terminalnych i wewnętrznych alkinów jest różnica w koordynacji kompleksu metalu do alkinu. Można domniemywać, że w przypadku substratów zawierających terminalne alkininy fragment palladowy koordynuje niesymetrycznie i znajduje się bliżej terminalnego atomu węgla, co powoduje polaryzację wiązania wielokrotnego i rozwinięcie się ładunku dodatniego na przeciwnym końcu alkinu.^[27] Sprzyja to atakowi nukleofila na ten atom węgla i w konsekwencji cyklizację *egzo*. W przypadku koordynacji do wewnętrznego alkinu, fragment metalu znajduje się w podobnej odległości od obu atomów węgla ugrupowania alkinowego.^[28] W konsekwencji zmiana geometrii koordynacji metalu do alkinu i niekorzystne oddziaływanie steryczne podstawnika na alkinie z atakującym nukleofilem prowadzą do destabilizacji ścieżki cyklizacji *okso-6-egzo-dig*, umożliwiając zajście reakcji na drodze *karbo-5-endo-dig* cyklizacji. Podobne aspekty będą również dyskutowane w rozdziale 2.3.3 w kontekście wyników opublikowanych w pracy nr H4.



Schemat 11. Różnice w przebiegu reakcji δ -acetylenowych- β -ketoestrów opartych o terminalne i wewnętrzne alkininy.

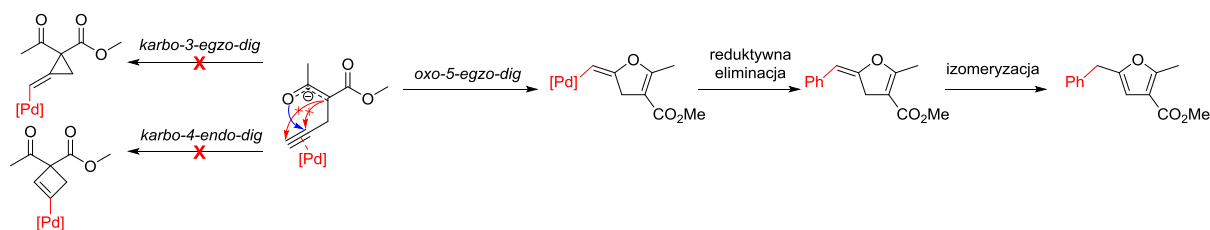
Opracowana metodologia ma również zastosowanie do reakcji z udziałem mniej aktywnych chlorków arylowych. W tym przypadku, dla uzyskania pełnej konwersji niezbędne jest użycie większej ilości katalizatora (1 mol%). Wybrane przykłady reakcji z udziałem chlorków arylowych (**48**, **49**, **51**, **78**) i heteroarylowych (**64**) przedstawione są poniżej (Tabela 6).

Tabela 6. Zakres stosowności: chlorki (hetero)arylowe.



Reakcje γ -acetylenowych- β -ketoestrów z halogenkami aryłowymi (publikacja H3).

W tej części pracy skupiłem się nad rozszerzeniem przedstawionej powyżej metodologii na reakcje z udziałem γ -acetylenowych- β -ketoestrów. Podobnie jak w przypadku dłuższego analogu (ε -acetylenowych- β -ketoestrów) reakcje z ich udziałem znane są od połowy lat 1990., lecz ich zakres stosowalności ograniczony jest do jodków arylowych.^[19] Jako że karbocyklizacje na drodze *3-egzo-dig* oraz *4-endo-dig* wewnątrzcząsteczkowej addycji nukleofilowej enolanu β -ketoestru do alkinu są mało prawdopodobne ze względu na tworzenie się naprężonych pierścieni (cyklizacje *3-egzo-dig* są również zabronione regułami Baldwina), jako jedyne produkty obserwowano odpowiednie furany (Schemat 12). Powstają one na drodze kaskady przemian obejmującej oksocyklizację *5-exo-dig*, sprzęganie oraz izomeryzację benzylidenodihydrofuranu do odpowiedniego podstawionego furanu.



Schemat 12. Potencjalne drogi cyklizacji γ -acetylenowych- β -ketoestrów

Prace rozpoczęliśmy od optymalizacji warunków prowadzenia reakcji modelowej 2-acetylopent-4-ynianu metylu **83** z bromobenzenem. Udało się opracować dogodne warunki pozwalające na uzyskanie pełnej konwersji substratu i wyizolowanie oczekiwanego furanu z wydajnością 89%, używając jedynie 0.1 mol% kompleksu XPhos Pd G3 jako prekatalizatora. Następnie zbadany został zakres stosowalności opracowanego protokołu dla różnych halogenków arylowych i heteroarylowych (Tabela 7). Podobnie jak w przypadku wcześniej opisanej metodologii (*c.f.* Tabela 2 i Tabela 4), zakres stosowalności obejmował zarówno bogate (**89**, **93**), jak i ubogie w elektrony areny (**87**, **88**, **91**, **92**) oraz szereg związków heterocyklicznych (**98-104**). Ponadto, metoda ta charakteryzowała się doskonałą tolerancją na obecne w substracie grupy funkcyjne, w tym wolne grupy hydroksylowe (**94**, **95**) i aminowe (**93**), amidy (**97**), ketony (**92**) i inne.

W dalszej kolejności zbadany został zakres stosowalności względem γ -acetylenowych- β -ketoestrów (Tabela 8). Substraty zawierające bardziej wymagające sterycznie podstawniki, zarówno w części ketonowej (**105**, **106**) jak i estrowej (**108**, **109**) z powodzeniem ulegały reakcji prowadząc do odpowiednich furanów z dobrymi wydajnościami. Nawet ketoestry zawierające w swej strukturze bardzo dużą grupę *t*-butylową z powodzeniem wstępowały w dyskutowaną reakcję, prowadząc do otrzymania związków **106** i **109**.

Tabela 7 Zakres stosowalności: bromki (hetero)arylowe.

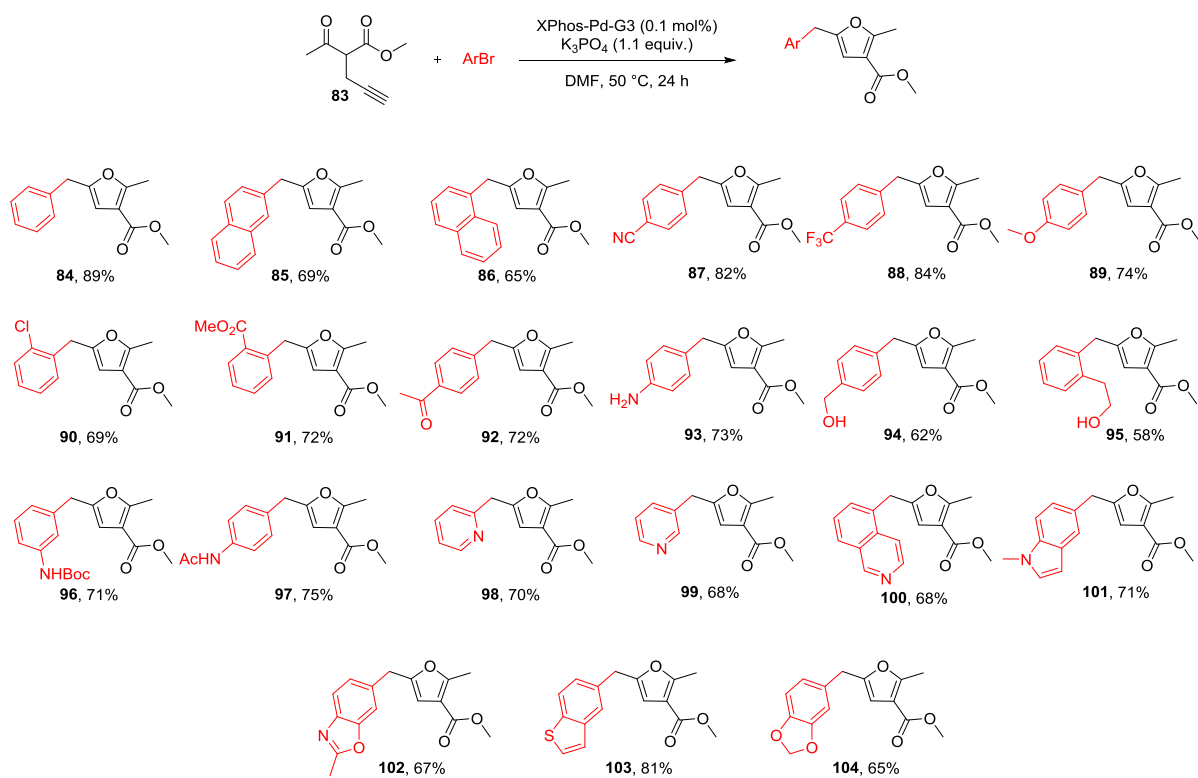
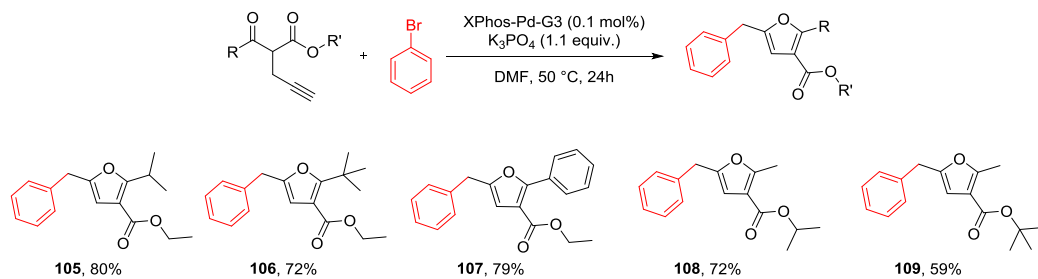


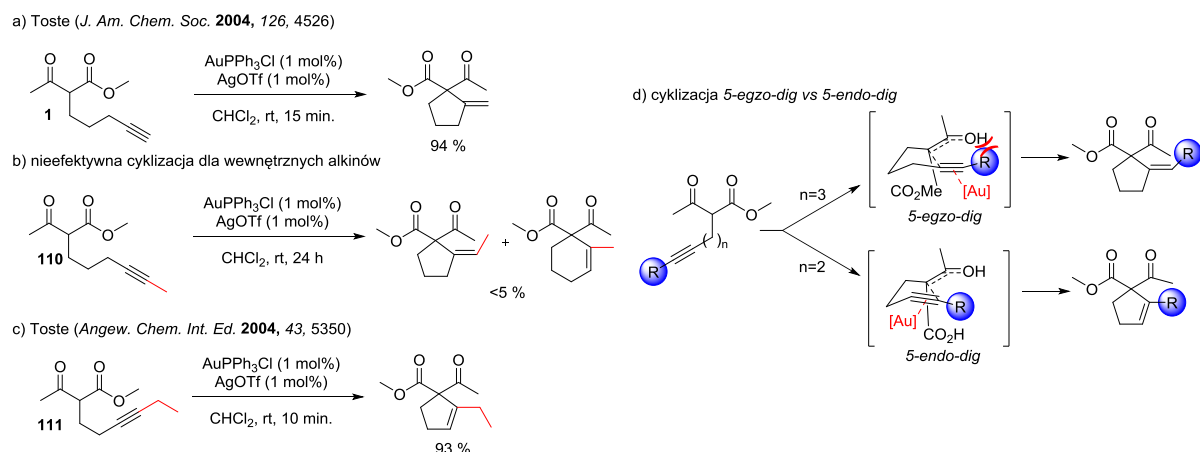
Tabela 8. Zakres stosowalności: γ -acetylenowe- β -ketoestry.



2.3.3 Katalizowane złotem reakcje cyklizacji pod wysokim ciśnieniem.

Reakcja enowa Conia nieterminalnych ϵ -acetylenowych- β -ketoestrów (publikacja H4).

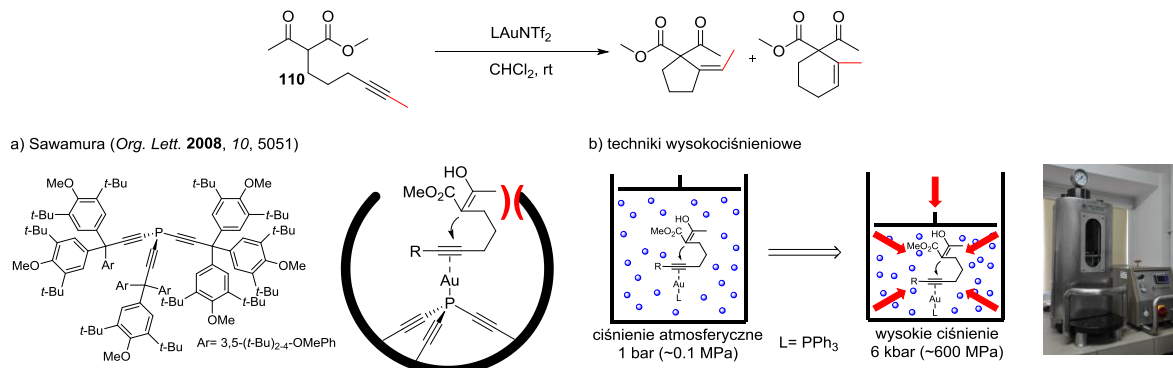
Głównym celem tej części badań było efektywne przeprowadzenie katalizowanej złotem reakcji enowej Conia z udziałem ϵ -acetylenowych- β -ketoestrów, zawierających ugrupowanie wewnętrznego alkinu. W 2004 Toste pokazał, że kationowe kompleksy złota(I) są doskonałymi katalizatorami takich transformacji z udziałem substratów opartych o terminalne acetyleny (Schemat 13a i Schemat 2).^[13] Niestety, w analogicznych warunkach substraty oparte o wewnętrzne alkiны okazały się zupełnie niereaktywne. W warunkach opracowanych przez Toste'ego związek **1** ulegał reakcji z pełną konwersją w czasie niespełna kilkunastu minut, podczas gdy jego analog **110**, zawierający grupę metylową w miejsce acetylenowego atomu wodoru, reaguje jedynie w niewielkim stopniu (>5%), nawet po 24h (Schemat 13b)! Tak niską reaktywność przypisuje się oddziaływaniom sterycznym w stanie przejściowym pomiędzy podstawnikiem związanym z ugrupowaniem alkinowym oraz atakującym wiązanie wielokrotne fragmentem β -ketoestrowym (Schemat 13d, c.f. Schemat 11 strona 16). *Nota bene*, jak pokazał Toste, skrócenie "łącznika" pomiędzy fragmentami β -ketoestrowym i alkinowym zmienia ścieżkę cyklizacji z 5-egzo-dig na 5-endo-dig, w której brak jest niekorzystnych oddziaływań sterycznych, co skutkuje efektywną cyklizacją takich substratów, nawet opartych o wewnętrzne alkiны (Schemat 13c, c.f. Schemat 11 strona 16).^[25]



Schemat 13. Porównanie reaktywności terminalnych i wewnętrznych acetylenowych- β -ketoestrów w katalizowanej złotem reakcji enowej Conia.

Jedyną efektywną metodą katalizowanej złotem cyklizacji nieterminalnych ϵ -acetylenowych- β -ketoestrów jest ta opracowana przez Sawamurę.^[29] Wymaga ona jednak użycia, jako katalizatorów, kompleksów złota opartych o skomplikowane "miskokształtne" (*ang.* semihollow) ligandy fosfinowe (Schemat 14a). Centrum katalityczne (atom złota) znajduje się wewnątrz niecki utworzonej przez ligand, co prowadzi do koordynacji substratu w taki sposób, że "brzegi" liganda oddziałują sterycznie z fragmentem ketoestrowym "dopychając" go w stronę skoordynowanego do złota alkinu. Efekt taki pomaga w przezwyciężeniu dyskutowanej w poprzednim akapicie zawady sterycznej pomiędzy fragmentami alkinowymi i β -ketoestrowymi, a w konsekwencji prowadzi do efektywnej cyklizacji. Doszedłem do wniosku, że podobny efekt można uzyskać prowadząc reakcję katalizowaną kompleksami złota z prostymi fosfinami (np. PPh_3) pod wysokim ciśnieniem (Schemat 14b). Znany jest fakt, iż prowadzenie reakcji pod zwiększonym ciśnieniem (rzędu kilku lub kilkunastu kilobarów)

pozwala na przewyciężenie niskiej reaktywności wynikającej z zawady sterycznej lub naprężeń w stanie przejściowym.^[30] Warto nadmienić, że przed moimi pracami nie znane były żadne przykłady zastosowania technik wysokociśnieniowych dla efektywnego prowadzenia "trudnych" reakcji katalizowanych kompleksami złota.



Schemat 14. Strategie efektywnego przeprowadzenia katalizowanej złotem reakcji enowej Conia z udziałem nieterminalnych ϵ -acetylenowych- β -ketoestrów.

Pracę w powyżej zarysowanym kierunku rozpocząłem od sprawdzenia wpływu ciśnienia na przebieg katalizowanej $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (1 mol%) reakcji modelowej 2-acetylokt-6-ynianu metylu **110**. W istocie, reakcje prowadzone pod zwiększonym ciśnieniem (6 i 10 kbar) pozwalały na uzyskanie spodziewanych produktów z wydajnościami odpowiednio 25 i 21%, w przeciwieństwie do dającej jedynie ślady produktów (ok. 3%) reakcji prowadzonej pod ciśnieniem atmosferycznym. Warto zauważyć, że wyższą wydajność uzyskałem dla reakcji prowadzonej pod ciśnieniem 6 niż 10 kbar, mimo iż w tym drugim przypadku konwersja substratu była wyższa. Prawdopodobnie wynika to z degradacji produktów reakcji pod tak wysokim ciśnieniem. Wydłużenie czasu prowadzenia procesu do 24h oraz użycie nieco większej ilości katalizatora (2 mol%) pozwoliło na uzyskanie praktycznie pełnej konwersji substratu i wydzielenie produktów cyklizacji z zadowalającą wydajnością 74%. Próby prowadzenia reakcji pod jeszcze niższym ciśnieniem (4 kbar) przyniosły dobry efekt dla reakcji modelowej, jednak dla bardziej sterycznie wymagających substratów niezbędne było wyższe ciśnienie (6 kbar). Zatem, prowadzenie procesu pod ciśnieniem 6 kbar wydało się dobrym kompromisem między zapewnieniem niezbędnej reaktywności oraz utrzymaniem w ryzach procesów prowadzących do degradacji produktów. Niezależnie od ciśnienia pod jakim przebiegała reakcja modelowa uzyskiwałem mieszaninę produktów pochodzących z cyklizacji *5-egzo-dig* oraz *6-endo-dig* w praktycznie niezmiennych proporcjach (3:2).

Następnie, mając opracowane dogodne warunki prowadzenia reakcji modelowej, zbadałem zakres stosowalności metody (Tabela 9). Zamiana grupy metylowej we fragmencie alkinowym substratu **110** na większy podstawnik alkilowy (etylowy lub izopropylowy w związkach **112b** i **112c**) powoduje zmniejszenie reaktywności oraz wydajności oraz poprawę selektywności w kierunku produktu pięcioczłonowego **113b** i **113c** (do odpowiednio 9:1 i 95:5). W przypadku substratu **112c** niezbędne było użycie większej ilości katalizatora dla uzyskania pełnej konwersji i satysfakcjonującej wydajności. Podstawnik fenyłowy w dyskutowanej pozycji jest również tolerowany (**112d**), jednak selektywność reakcji jest odwrócona w kierunku niewielkiej preferencji dla cyklizacji *6-endo-dig*. Z kolei substrat zawierający w części alkinowej ubogi w elektrony (i zdolny do koordynacji do złota) podstawnik *p*-cyjanofenyłowy okazał się wyjątkowo mało reaktywny. Uzyskanie pełnej konwersji wymagało użycia aż 5 mol% katalizatora i prowadzenia reakcji pod ciśnieniem 10 kbar. Reakcja biegła jednak

czysto i nie obserwowałem degradacji produktu, co pozwoliło na wyizolowanie oczekiwanego produktu **113e** z doskonałą wydajnością (96 %) i wysoką selektywnością (**113e:114e** 95:5).

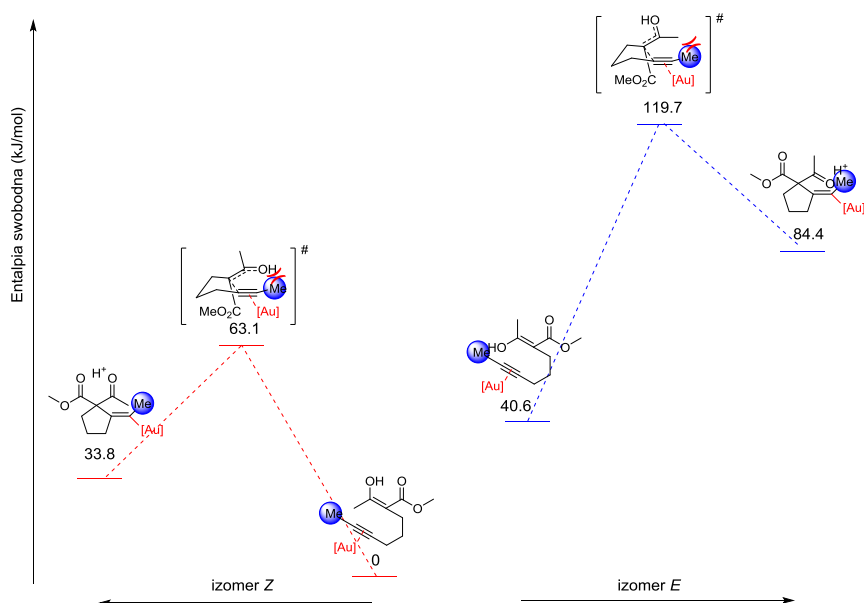
Tabela 9. Zakres stosowalności katalizowanej złotem reakcji enowej Conia ϵ -acetylenowych- β -ketoestrów.

L.p.	Substrat	Produkty	Ilość kat.	Wydajność	113 : 114
1	110	113a 114a	2 mol%	74%	76:24
2	112b	113b 114b	2 mol%	63%	90:10
3	112c	113c 114c	4 mol%	52%	95:5
4	112d	113d 114d	4 mol%	58 %	40:60
5 ^[b]	112e	113f 114f	5 mol%	96%	95:5
6	112f	-	2 mol%	decomp.	-
7	112g	113g 114g	2 mol%	68%	80:20
8	112h	113h 114h	4 mol%	59%	80:20
9	112i	113i 114i	2 mol%	76%	37:63
10	112j	113j 114j	4 mol%	82%	29:71

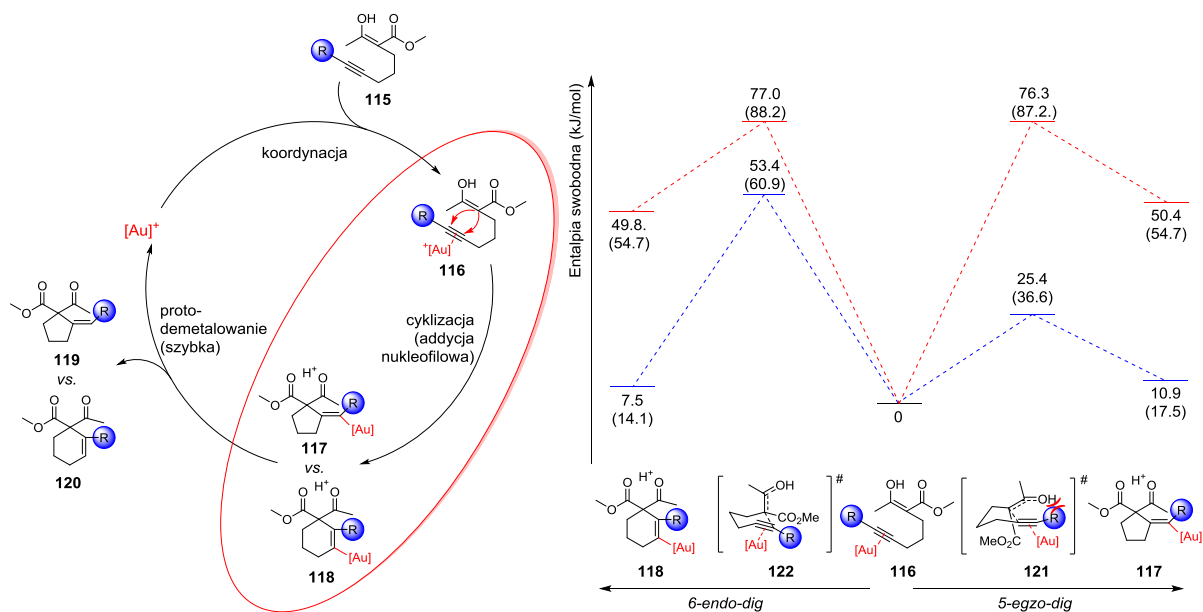
Wprowadzenie podstawnika *p*-metoksyfenylowego w dyskutowaną pozycję (**112f**) zaowocowało z kolei nietrwałością substratu w warunkach reakcji, nawet pod ciśnieniem atmosferycznym. Zwiększenie zawady sterycznej poprzez wprowadzenie większych podstawników izopropylowych w częściach estrowej i ketonowej substratu (odpowiednio **112g** i **112h**) jest dobrze tolerowane, choć efektywna cyklizacja bardziej zatłoczonych ketonów wymagają użycia większej ilości katalizatora. Substrat **112i**, zawierający pierścień aromatyczny w łączniku między fragmentami β -ketoestrowym i alkinowym oraz **112j**, zawierający fragment laktonowy, również okazały się kompatybilne z opracowanymi warunkami reakcji, prowadząc do odpowiednich produktów bicyklicznych z dobrym wydajnościami.

Dla lepszego zrozumienia dyskutowanej reakcji, w szczególności różnic w przebiegu reakcji z udziałem substratów zawierających ugrupowania terminalnych i wewnętrznych alkinów, podjąłem badania z użyciem metod chemii obliczeniowej. Warto nadmienić, że do tej pory pojawiła się tylko jedna praca poświęcona badaniu katalizowanej złotem reakcji enowej Conia z użyciem metod DFT.^[31] Praca ta poświęcona jest jednak wyłącznie reakcji z udziałem terminalnych alkinów. Ponadto jej autorzy popełnili dwa istotne błędy. Zgodnie z ogólnie przyjętym mechanizmem tego typu reakcji, potwierdzonym danymi eksperymentalnymi,^[13] etap promowanej złotem cyklizacji przebiega na drodze *anti* karbometalowania alkinu. Tak też autorzy przedstawiają go na schematach zamieszczonych w publikacji. Jednakże w obliczonych (i również zaprezentowanych w pracy) strukturach zarówno stanu przejściowego owej cyklizacji, jak i jej produktu (zawierającego ugrupowanie winyl-Au) atom złota i część β -ketoestrowa znajdują się po tej samej stronie wiązania wielokrotnego C-C, co jednoznacznie odpowiada *syn* karbometalowaniu! Drugim błędem dyskutowanej pracy jest prowadzenie obliczeń dla formy enolowej β -ketoestru w mniej trwałej konfiguracji *E*, a nie dla jej stabilizowanego przez wewnątrzcząsteczkowej wiązanie wodorowe izomeru *Z*. W świetle reguły Curtina-Hammetta podejście takie mogłoby być uzasadnione jeśli bariera aktywacji reakcji cyklizacji z udziałem mniej trwałej formy *E* byłaby znacząco niższa niż dla formy *Z*. Próżno jednak szukać rozważań na ten temat w pracy chińskich badaczy. By pokazać, że reakcja ta nie przebiega w reżimie Curtina-Hammetta, obliczyłem profile energetyczne promowanej kompleksem złota (Ph_3PAu^+) cyklizacji obydwu izomerów formy enolowej 2-acetylohept-6-ynianu metylu (Schemat 15). Ścieżka reakcji przebiegającej z udziałem izomeru *E* leży o ponad 40 kJ/mol wyżej od jej odpowiednika dla izomeru *Z*. Zatem w dalszych pracach uzasadnione jest skupienie się jedynie na reakcjach cyklizacji przebiegających poprzez izomer *Z*.

Cykl katalityczny promowanej złotem reakcji enowej Conia obejmuje koordynację kationowego kompleksu złota do alkinu **115**, co aktywuje alkin na atak nukleofila (w tym przypadku formy enolowej ketoestru) prowadzący do powstania związku winylozłotowego **117** lub **118**, który z kolei ulega szybkiemu protodemetalowaniu uwalniając produkt **119** lub **120** i odtwarzając katalizator (Schemat 16, lewa część). Etap wewnątrzcząsteczkowej addycji nukleofilowej do wiązania potrójnego C-C nie tylko jest limitującym szybkość całego procesu, ale też względna preferencja ścieżek cyklizacji *5-egzo-dig* i *6-endo-dig* determinuje regioselektywność reakcji. Obliczyłem zatem profile reakcji cyklizacji przebiegających na drodze *5-egzo-dig* i *6-endo-dig* zarówno dla promowanej Ph_3PAu^+ reakcji z udziałem substratów zawierających ugrupowania terminalnych (niebieski), jak i wewnętrznych (czerwony) alkinów (Schemat 16, prawa część).



Schemat 15. Porównanie promowanych Ph_3PAu^+ 5-egzo-dig cyklizacji 2-acetylookt-6-ynianu metylu z udziałem form enolowych o konfiguracji Z i E. Obliczone na poziomie teorii: B3LYP/6-31G(d) (SDD dla złota).



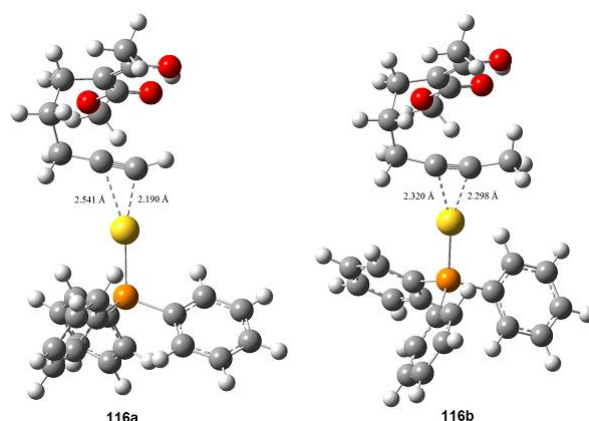
Schemat 16. Mechanizm katalizowanej złotem reakcji enowej Conia ϵ -acetylenowych- β -ketoestrów. Porównanie profili energetycznych promowanych Ph_3PAu^+ cyklizacji 5-egzo-dig i 6-endo-dig z udziałem substratów zawierających ugrupowania terminalnych (niebieski) oraz wewnętrznych (czerwony) alkinów. Obliczone na poziomie teorii: B3LYP/6-311++g(d,p)//B3LYP/6-31g(d) (Def2-TZVP//SSD dla złota). Wartości w nawiasach uwzględniają solwatację (CH_2Cl_2 , model PCM).

Uzyskane wyniki są zgodne z danymi eksperymentalnymi. W przypadku reakcji z udziałem 2-acetylohept-6-ynianu metylu **1** (terminalny alkin) bariera aktywacji dla cyklizacji 6-endo-dig jest znacznie wyższa (o ok. 25 kJ/mol) niż dla ścieżki 5-egzo-dig, charakteryzującej się relatywnie niską barierą aktywacji. Doskonale to odzwierciedla zarówno łatwość przebiegu reakcji opisanej przez Toste'ego^[13] (kompletna konwersja w kilkanaście minut), jak i jej kompletną regioselektywność (tworzy się jedynie produkt pięcioczłonowy). W przypadku reakcji z udziałem 2-acetylookt-6-ynianu metylu **110** (wewnętrzny alkin, podstawiony grupą metylową) obliczone bariery aktywacji dla obu ścieżek były do siebie zbliżone (preferencja 5-egzo-dig jedynie o ok. 1 kJ/mol) oraz istotnie wyższe niż

od tych uzyskanych dla substratu opartego o terminalny alkin. Fakt ten doskonale odzwierciedlają uzyskane wyniki (Schemat 13 oraz Tabela 9, l.p. 1). Reakcja 2-acetylookt-6-ynianu metylu **110** jest znacznie wolniejsza od analogicznej z udziałem terminalnego analogu oraz prowadzi do powstania mieszaniny produktów pięcio- i sześcioczłonowych. Wartym odnotowania jest fakt, że zamiana małego atomu wodoru na grupę metylową we fragmencie alkinowym substratu wywiera znacznie silniejszy efekt na wzrost bariery aktywacji w przypadku ścieżki *5-egzo-dig* (wzrost o ok 50 kJ/mol) niż dla *6-endo-dig* (wzrost o ok 25 kJ/mol). Dobrze to ilustruje dyskutowany wcześniej wpływ zawady przestrzennej w części alkinowej na przebieg cyklizacji na drodze *5-egzo-dig* (Schemat 13 strona 19 i Schemat 11 strona 16). Wydaje się, że w przypadku cyklizacji *6-endo-dig* oddziaływania steryczne między podstawnikiem w części alkinowej a ugrupowaniem ketoestrowym są mniej istotne (podobnie jak w przypadku cyklizacji *6-endo-dig* krótszego homologu, Schemat 13d) a za wysokość bariery aktywacji w dużej mierze odpowiada inherentna bariera towarzysząca tworzeniu się pierścienia sześcioczłonowego (znacząco wyższa niż w przypadku tworzenia się pierścienia pięcioczłonowego).

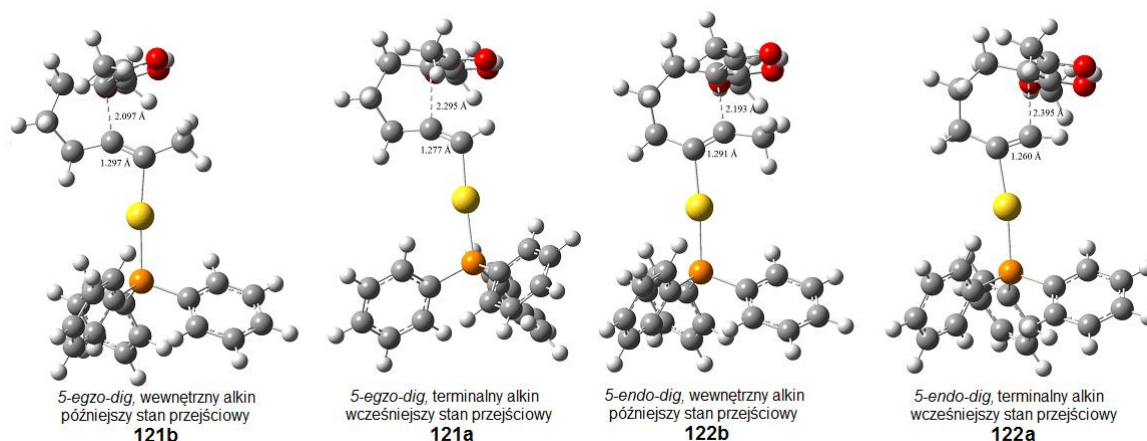
Dyskutowane powyżej prace obliczeniowe pozwoliły porównać nie tylko bariery aktywacji dla różnych szlaków reakcji z udziałem obu typów substratów, ale i struktury kluczowych indywiduów, w szczególności kompleksów Ph_3PAu^+ z substratem (**116**) i odpowiednich stanów przejściowych (**121** i **122**). Zaobserwowałem, iż sposób koordynacji złota znacząco różni się dla kompleksów z udziałem terminalnego oraz wewnętrznego alkinu (Rysunek 3). W pierwszym przypadku atom złota przesunięty jest istotnie w stronę terminalnego atomu węgla alkinu (odległości Au-C_{sp} 2.190 i 2.541 Å), podczas gdy w drugim koordynuje praktycznie symetrycznie pomiędzy atomami węgla alkinu (odległości Au-C_{sp} 2.298 i 2.320 Å). Znajduje to swoje odzwierciedlenie w rozmieszczeniu ładunku oraz kształcie orbitali π i π^* zaangażowanych w koordynację złota wiązania C-C alkinu. Analiza NBO (ang. Natural Bond Orbital) wykazała, że w przypadku koordynacji do wewnętrznego alkinu, orbitale π i π^* są praktycznie symetryczne (~50% wkładu od orbitali p obydwu atomów C), podczas gdy dla kompleksu z terminalnym alkinem dyskutowane orbitale π i π^* są istotnie spolaryzowane (~60% wkład od orbitali p jednego z atomów C). Ponadto obliczone stałe ekranowania atomów węgla sp wykazały że w przypadku wewnętrznego alkinu wspomniane jądra atomów węgla są odsłaniane w wyniku koordynacji złota (o 15.4 i 13.4 ppm), podczas gdy analogiczne kompleksowanie terminalnego alkinu skutkuje nieznacznym przesłonięciem jądra atomu węgla znajdującego się bliżej złota (o 0.8 ppm) i silnym odsłonięciem tego bardziej odległego (o 50.1 ppm). Bardzo podobne rezultaty uzyskałem również porównując kompleksy złota (Ph_3PAu^+) z propynem oraz 2-butynelem - modelowymi alkinami niezawierającymi w swej strukturze nukleofila. Wyniki te pozostają w zgodzie z nielicznymi, dostępnymi w literaturze danymi NMR kationowych kompleksów złota(I) z terminalnymi^[32] i wewnętrznymi^[33] alkinami. Niesymetryczna koordynacja złota do terminalnego alkinu,* powodująca znaczną polaryzację wiązania wielokrotnego C-C oraz rozwinięcie się ładunku dodatniego na jednym z atomów węgla alkinu może być jedną z przyczyn wysokiej reaktywności oraz doskonałej selektywności (w kierunku cyklizacji *5-egzo-dig*) reakcji z udziałem terminalnych ϵ -acetylenowych- β -ketoestrów. Podobne aspekty były wcześniej dyskutowane w kontekście różnic w przebiegu reakcji z udziałem δ -acetylenowych- β -ketoestrów opartych o terminalne i wewnętrzne alkiny (Schemat 11, strona 16).

* zjawisko to nazywane jest często ześlizgnięciem (ang. slippage) koordynującego atomu metalu.



Rysunek 3. Struktury kompasów Ph_3PAu^+ z substratami zawierającymi ugrupowania terminalnych oraz wewnętrznych alkinów.

W dalszej kolejności porównałem struktury stanów przejściowych dyskutowanych cyklizacji *5-egzo-dig* i *6-endo-dig* z udziałem substratów zawierających ugrupowania terminalnych oraz wewnętrznych alkinów (Rysunek 4). Warty odnotowania jest fakt, że reakcje (zarówno cyklizacje *5-egzo-dig*, jak i *6-endo-dig*) z udziałem substratów opartych o wewnętrzne alkiny przebiegają przez późniejsze stany przejściowe. Odzwierciedlone jest to między innymi w długości tworzącego się wiązania C-C (dłuższe o ok. 0.2 Å dla terminalnych alkinów) jak i, w mniejszym stopniu, w długości wiązania wielokrotnego C-C (krótsze o ok. 0.02-0.03 Å dla terminalnych alkinów). Wynik ten jest zgodny z oczekiwaniami, jako że reakcje z udziałem bardziej zatłoczonych przestrzennie substratów przebiegają przez późniejsze stany przejściowe niż analogiczne przemiany mniej zatłoczonych substratów.^[30]



Rysunek 4. Struktury stanów przejściowych cyklizacji *5-egzo-dig* i *6-endo-dig* z udziałem ϵ -acetylenowych- β -ketoestrów zawierających ugrupowania terminalnych oraz wewnętrznych alkinów

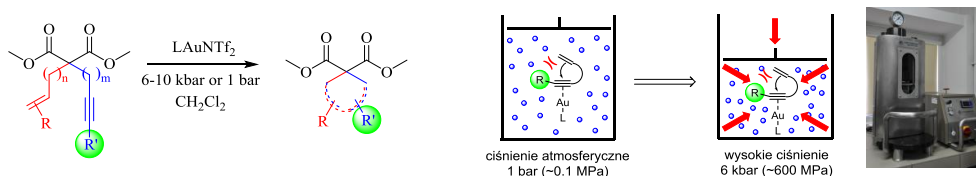
Celem zracjonalizowania pozytywnego wpływu ciśnienia na szybkość katalizowanej złotem reakcji enowej Conia ϵ -acetylenowych- β -ketoestrów podjąłem próbę oszacowania, z użyciem metod obliczeniowych, objętości aktywacji.[†] Niestety, dokładność określenia objętości molekuł (i stanów przejściowych) jako objętości wewnątrz konturu wyznaczonego przez funkcje falowe (wewnątrz konturu 0.001 elektronów/Bohr³) okazała się na tyle niewystarczająca, a co więcej zależna od użytej

[†] objętość aktywacji, opisującą zależność zmiany szybkości reakcji od ciśnienia, definiuje się jako $\Delta V^\ddagger = -RT(\delta \ln(k)/\delta p)_T$ lub jako różnicę objętości molowej kompleksu aktywnego oraz substratów (zwykle wyrażoną w cm^3/mol).

metody obliczeniowej (funkcjonału oraz funkcji bazy), że obliczone wartości objętości aktywacji okazały się niewiarygodne i bardzo istotnie zależne, niejednokrotnie nawet jakościowo, od użytej metody. *Nota bene*, metoda taka została użyta dla wyjaśnienia przyspieszenia przez ciśnienie [4+4] cykloaddycji [2.2] (9,10)antracenofanu.^[34] Znacznie lepsze wyniki uzyskałem przybliżając objętość dyskutowanych struktur objętością wnęki solwatacyjnej, obliczanej w modelu solwatacji PCM (Polarizable Continuum Model). Luka taka konstruowana jest jako suma scentrowanych na atomach sfer o promieniu van der Waalsa (ewentualnie odpowiednio przeskalowanych, domyślnie przez wartość 1.1). Obliczone w ten sposób wartości objętości aktywacji dla promowanych Ph_3PAu^+ cyklizacji 5-egzo-dig terminalnych i wewnętrznych (podstawionych grupą metylową alkinów) ϵ -acetylenowych- β -ketoestrów wynosiły odpowiednio -13.5 oraz -35.9 cm^3/mol . Wartości takie wydają się racjonalne i dobrze odpowiadają obserwowanemu silnemu przyspieszaniu dyskutowanej reakcji z udziałem wewnętrznych alkinów. Tak wysokie ujemne wartości objętości aktywacji (dochodzące do -40 cm^3/mol) są charakterystyczne dla reakcji addycji i cykloaddycji do wiązań wielokrotnych C-C, np. reakcji Michaela czy Dielsa-Aldera.^[35] Bardziej ujemne wartości objętości aktywacji dla reakcji z udziałem ϵ -acetylenowych- β -ketoestrów opartych o wewnętrzne, niż terminalne alkiny pozostaje w zgodzie ze znanym faktem, iż pozytywny wpływ ciśnienia jest większy dla reakcji z udziałem bardziej zatłoczonych sterycznie lub naprężonych substratów.^[30]

Reakcje cykloizomeryzacji nieterminalnych 1,6- oraz 1,7-enynów (publikacja H5)

Głównym celem tej części badań było zbadanie wpływu ciśnienia na przebieg katalizowanych kompleksami złota reakcji cykloizomeryzacji 1,6- oraz 1,7-enynów zawierających w swej strukturze ugrupowanie wewnętrznego alkinu (Schemat 17). Reakcje cykloizomeryzacji enynów są jednymi z najszerzej badanych spośród transformacji katalizowanych kompleksami złota. Pozwalają one na elegancką i efektywną atomowo syntezę wielu architektur molekularnych z relatywnie prostych i łatwo dostępnych acyklicznych substratów.^[11f,36] Zdecydowana większość z doniesień literaturowych dotyczy jednak reakcji z udziałem terminalnych alkinów. Podjąłem się zatem przeprowadzenia systematycznych badań mających na celu poznanie jak struktura nieterminalnego enynu, w szczególności wielkość podstawnika w części alkinowej, wpływa na przebieg reakcji cykloizomeryzacji. Dla trzech rodzin 1,6-enynów różniących się strukturą części olefinowej oraz jednej grupy 1,7-enynów zbadałem wpływ wielkości podstawnika w części acetylenowej na przebieg reakcji prowadzonej zarówno pod normalnym jak i zwiększonym ciśnieniem.

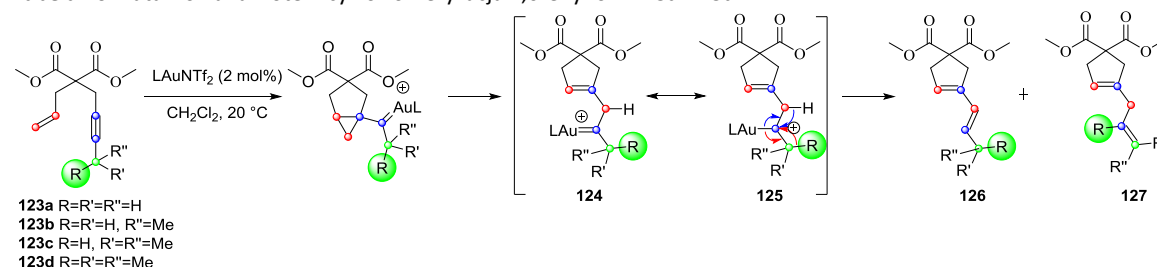


Schemat 17. Cykloizomeryzacji nieterminalnych 1,6- oraz 1,7-enynów pod wysokim ciśnieniem.

Prace rozpocząłem od porównania przebiegu katalizowanych złotem reakcji cykloizomeryzacji allilo-propargilo-malonianów dimetylu **123a-123d**, zawierających podstawniki alkilowe na końcu wiązania potrójnego, pod normalnym i zwiększonym ciśnieniem (Tabela 10). Reakcja z najmniej zatłoczonym sterycznie substratem **123a** była wcześniej zaprezentowana przez Echavarrena,^[14] w przeciwieństwie do transformacji pozostałych substratów **123b-123d**, które nie były badane w kontekście katalizowanych złotem cykloizomeryzacji. W każdym z badanych przypadków zaobserwowaliśmy istotne przyspieszenie reakcji przez ciśnienie, pozwalające m.in. na efektywne prowadzenie reakcji ze

znacznie mniejszymi ilościami katalizatora (typowo 2 mol% i 0.5 mol%, odpowiednio dla reakcji prowadzonych pod ciśnieniem atmosferycznym i 6 kbarów). Pozytywny efekt wpływu ciśnienia na szybkość reakcji dobrze widać dla **123c**, zawierającego duży podstawnik izopropylowy w części alkinowej enynu (Tabela 10, pozycje 3 i 8). Użycie zaledwie 0.5 mol% $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ pozwoliło na uzyskanie pełnej konwersji **123c** już w czasie 4 godzin, podczas gdy pod ciśnieniem atmosferycznym niezbędne było prowadzenie reakcji z 2 mol% katalizatora przez 24 godziny. Jeszcze bardziej spektakularny efekt obserwowaliśmy dla najbardziej sterycznie zatłoczonego spośród badanych enynów - **123d**, którego cykloizomeryzacja nie biegła pod ciśnieniem atmosferycznym, nawet gdy zastosowany był bardziej aktywny fosfitowy kompleks złota. Co ciekawe, pod ciśnieniem 6 kbarów obserwowałem pełną konwersję enynu **123d**; produkt cykloizomeryzacji wydzielony został z wydajnością 66%, jako mieszanina 1,3- i 1,4-dienu **126d** i **127d**. Warto w tym miejscu nadmienić, że o ile cykloizomeryzacja relatywnie mało zatłoczonego enynu **123a** prowadzi do powstania wyłącznie dienu **126a**, to zwiększenie zawady sterycznej podstawnika w części alkinowej skutkuje powstawaniem mieszaniny 1,3- i 1,4-dienów **126** i **127**, a udział 1,4-dienu **127** w mieszaninie produktów rośnie wraz ze wzrostem zawady sterycznej w substracie. Dyskutowana reakcja przebiega zgodnie z zaproponowanym przez Echavarrena mechanizmem obejmującym "podwójne rozcięcie" (zaznaczone zostało położenie atomów węgla pochodzących od części alkenowej i alkinowej substratu),^[36] a powstawanie izomerycznych dienów wynika z preferencji migracji podstawnika (anionu wodorkowego lub metylowego) do centrum o charakterze stabilizowanego złotem karbokationu. Warto zaznaczyć, że w przeciwieństwie do migracji anionu wodorkowego, obserwowana w przypadku reakcji enynu **126d** migracja grupy metylowej jest niezwykle rzadko spotykana dla reakcji katalizowanych złotem.

Tabela 10. Katalizowana złotem cykloizomeryzacja 1,6-enynów **123a-123d**

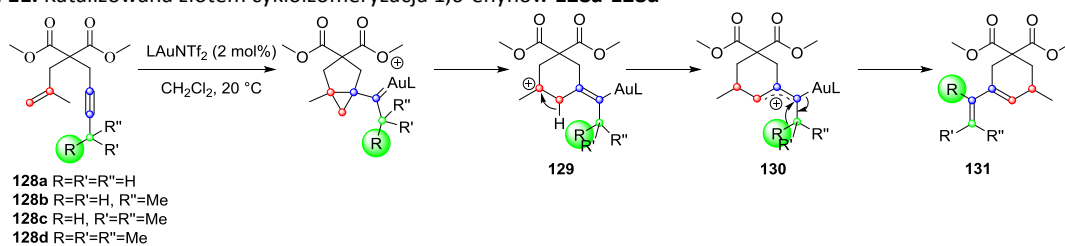


L.p.	Substrat	Ligand	Warunki	Wydajność	126 : 127
1	123a	PPh_3 (2 mol%)	1 bar, 4h	95 %	1 : 0
2	123b	PPh_3 (2 mol%)	1 bar, 6h	92 %	2 : 3
3	123c	PPh_3 (2 mol%)	1 bar, 24h	94 %	1 : 2
4	123d	PPh_3 (2 mol%)	1 bar, 4h	brak reakcji	-
5	123d	$(\text{ArO})_3\text{P}$ (2 mol%) ^b	1 bar, 4h	brak reakcji	-
6	123a	PPh_3 (0.5 mol%)	6 kbar, 4h	71 %	1 : 0
7	123b	PPh_3 (0.5 mol%)	6 kbar, 4h	81 %	2 : 3
8	123c	PPh_3 (0.5 mol%)	6 kbar, 4h	93 %	1 : 2
9	123d	$(\text{ArO})_3\text{P}$ (2 mol%) ^b	6 kbar, 4h	66 %	1 : 7

W drugiej części niniejszej pracy skupiłem się na porównaniu przebiegu katalizowanych złotem reakcji cykloizomeryzacji metallilo-propargilo-malonianów dimetylu **128a-128d** pod normalnym i zwiększonym ciśnieniem (Tabela 11). Co ciekawe, reakcje z udziałem tej klasy 1,6-enynów nie były badane w kontekście reakcji katalizowanych kompleksami złota; znane są jednak ich reakcje katalizowane kompleksami innych metali przejściowych (np. Mo, Ru, Rh).^[37] Ponadto pokazano, że

128a ulega też, prowadzącej do powstania produktu pięcioczłonowego, cykloizomeryzacji katalizowanej nanocząstkami złota na tlenku tytanu.^[38] Zaobserwowałem, że 1,6-enyny **128a-128d** poddane reakcjom katalizowanym homogenicznymi kompleksami złota ulegały cykloizomeryzacji prowadzącej do powstania produktów sześcioczłonowych. Zaproponowany mechanizm, obejmujący kaskadę przegrupowań o charakterze migracji do centrum karbokationowego, zaprezentowałem na schemacie poniżej (Tabela 11). Podobnie jak w przypadku dyskutowanych wcześniej reakcji z udziałem enynów **123**, cykloizomeryzacje **128** są istotnie przyspieszane przez ciśnieniem, co szczególnie dobrze widać na przykładzie silnie zatłoczonego sterycznie substratu **128d**, który nie ulega reakcji pod ciśnieniem atmosferycznym (Tabela 11, pozycje 7 i 8). Z kolei niskie wydajności reakcji z udziałem najmniej zatłoczonego związku **128a** (przy pełnej konwersji substratu), wynikają z nietrwałości produktu (lub konkurencyjnych reakcji prowadzących do degradacji substratu) w warunkach reakcji.

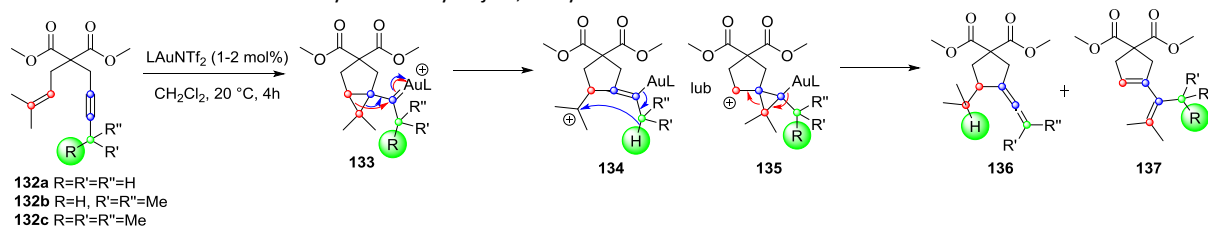
Tabela 11. Katalizowana złotem cykloizomeryzacja 1,6-enynów **128a-128d**



128a R=R'=R''=H
128b R=R'=H, R''=Me
128c R=H, R'=R''=Me
128d R=R'=R''=Me

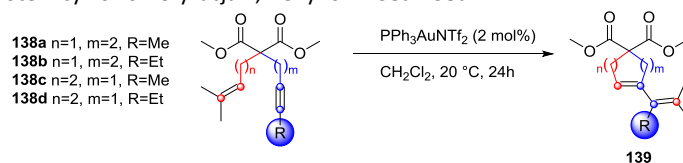
L.p.	Substrat	Ligand	Ciśnienie	Wydajność
1	128a	PPh ₃	1 bar	33 %
2	128a	PPh ₃	6 kbar	10 %
3	128b	PPh ₃	1 bar	87 %
4	128b	PPh ₃	6 kbar	82 %
5	128c	PPh ₃	1 bar	85%
6	128c	PPh ₃	6 kbar	72 %
7	128d	PPh ₃	6 kbar	brak reakcji
8	128d	(3,5-(t-Bu) ₂ PhO) ₃ P	6 kbar	61 %

W kolejnej części niniejszej pracy porównałem przebieg katalizowanych złotem reakcji cykloizomeryzacji prenylo-propargilo-malonianów dimetylu **132a-132c** pod normalnym i zwiększonym ciśnieniem (Tabela 12). Podobnie jak we wcześniej dyskutowanych przypadkach obserwowałem przyspieszenie reakcji przez ciśnienie. Nie udało się jednak przeprowadzić reakcji z udziałem silnie zatłoczonego sterycznie enynu **132c**, nawet pod wysokim ciśnieniem. Reakcje z udziałem substratów zawierających w części alkinowej podstawnik metylowy (**132a**) lub izopropylowy (**132b**) przebiegały dobrze zarówno pod ciśnieniem atmosferycznym, jak i 6 kilobarów. Ciekawym jest jednak fakt, że w cykloizomeryzacja **132a** prowadziła do allenu **136**, a enynu **132b** do 1,3-dienu **137**. Prawdopodobnie cyklopropan **133**, tworzący się w wyniku ataku alkeny na alkin aktywowany poprzez koordynację kationowego kompleksu złota, może ulegać przegrupowaniu do **134** lub **135**, które są prekursorami odpowiednio allenu **136** i dienu **137**. Preferencja jednej lub drugiej ścieżki wynika zapewne ze struktury przestrzennej związku pośredniego **133**, silnie zależnej od zawady sterycznej generowanej przez podstawnik z części alkinowej, co sprzyja rozerwaniu jednego z wiązań pierścienia trójczołowego w **133** (niebieska i czerwona strzałka) prowadząc do **134** lub **135**.

Tabela 12. Katalizowana złotem cykloizomeryzacja 1,6-enynów **132a-132c**

L.p.	Substrat	Ligand	Warunki	Wydajność	135 : 13
1	132a	PPh ₃ (2 mol%)	1 bar	49 %	100 : 0
2	132b	PPh ₃ (2 mol%)	1 bar	84 %	0:100
3	132a	PPh ₃ (1 mol%)	6 kbar	54 %	100 : 0
4	132b	PPh ₃ (1 mol%)	6 kbar	68 %	0:100
5	132c	PPh ₃ (2 mol%)	6 kbar	brak reakcji	-
6	132c	(3,5-(t-Bu) ₂ PhO) ₃ P (2 mol%)	6 kbar	brak reakcji	-

Następnie podjąłem się próby przeprowadzenia katalizowanej złotem cykloizomeryzacji 1,7-enynów **138** (Tabela 13). Reakcje takich substratów są trudne nie tylko ze względu na zawadę sterczyną spowodowaną obecnością podstawnika alkilowego w części alkinowej, ale również z powodu trudniejszej cyklizacji prowadzącej do powstania pierścienia sześcioczłonowego. Znany jest tylko jeden przykład katalizowanej złotem cykloizomeryzacji 1,7-enynów zawierających ugrupowanie wewnętrznego alkinu, wymagającej jednak użycia techniki mikrofalowej warunkującej reaktywność.^[39] Podjąłem próbę cykloizomeryzacji enynu **138a** pod ciśnieniem atmosferycznym stosując PPh₃AuNTf₂ (2 mol%) jako katalizator. Niestety w tych warunkach związek **138a** okazał się niereaktywny (brak konwersji). Przeprowadzenie reakcji pod zwiększonym ciśnieniem (10 kbar) pozwoliło na uzyskanie pełnej konwersji i wydzielenie dienu **139a** z zadowalającą wydajnością. Dieny **138b-138b**, różniące się strukturą lub/i podstawnikiem w części alkinowej również ulegały reakcji pod ciśnieniem 10 kilobarów prowadząc do uzyskania odpowiednich produktów **139b-139d** z satysfakcjonującymi wydajnościami.

Tabela 13. Katalizowana złotem cykloizomeryzacja 1,7-enynów **138a-138d**

L.p.	Substrat	Warunki	Wydajność
1	138a	1bar	brak reakcji
2	138a	10 kbar	65 %
3	138b	10 kbar	66 %
4	138c	10 kbar	65 %
5	138d	10 kbar	56%

2.3.4 Podsumowanie

W pierwszej części omawianego cyklu prac, obejmującej trzy artykuły (H1-H3), zaprezentowałem efektywne procedury prowadzenia katalizowanych palladem tandemowych reakcji cyklizacji acetylenowych- β -ketoestrów z następczym sprzęganiem z halogenkami aryłowymi. W przeciwieństwie do większości opisanych w literaturze procedur,^[18,19] opracowane metodologie pozwalały na prowadzenie reakcji z mało reaktywnymi bromkami, a nawet chlorkami aryłowymi. Ponadto, mimo użycia niewielkich ilości kompleksów palladu jako katalizatorów (0.1 do 1 mol%), reakcje te przebiegały z dobrymi wydajnościami, doskonałymi regio- i stereoselektywnościami i charakteryzowały się znakomitą tolerancją grup funkcyjnych. W zależności od struktury użytego substratu, w szczególności długości łańcucha między ugrupowaniami β -ketoestrowym i alkinowym, możliwe było otrzymanie produktów karbo- lub heterocyklicznych: cyklopentanów, dihydrofuranów oraz furanów. W pracy H2 zaprezentowałem reakcję z udziałem δ -acetylenowych- β -ketoestrów przebiegającą przez nietypową ścieżkę *6-egzo-dig* oksocyklizacji, a nie spodziewaną *5-endo-dig* karbocyklizację. Wszystkie opisane do tej pory w literaturze reakcje, obejmujące cyklizacje δ -acetylenowych- β -ketoestrów (i podobnych substratów) inicjowane aktywacją alkinu elektrofilowym reagentem lub kompleksem metalu, przebiegają poprzez *5-endo-dig* karbocyklizację.^[25,26] Mechanizm wszystkich opisanych w pracach H1-H3 reakcji obejmuje oksydatywną addycję halogenku aryłowego do kompleksu Pd(0), koordynację powstałego kompleksu arylopalladowego do alkinu, co aktywuje wiązanie potrójne C-C na wewnątrzcząsteczkową addycję nukleofilową prowadzącą do związku winylopalladowego, który w wyniku reduktywnej eliminacji daje oczekiwany produkt i odtwarza kompleks Pd(0).

W drugiej części omawianego cyklu prac, obejmującej dwa artykuły (H4-H5), po raz pierwszy zaprezentowałem zastosowanie ciśnienia jako zmiennej eksperymentalnej w katalizowanych kompleksami złota reakcjach inicjowanych aktywacją alkinu na atak nukleofila w wyniku koordynacji metalu. Zastosowanie technik wysokociśnieniowych pozwoliło na efektywne przeprowadzenie reakcji trudnych ze względów sterycznych lub/i entropowych, np. reakcji enowej Conia oraz cykloizomeryzacji 1,6 i 1,7-enynów z udziałem substratów zawierających ugrupowanie wewnętrznego alkinu. Niektóre z badanych reakcji w ogóle nie biegną pod ciśnieniem atmosferycznym, podczas gdy pod ciśnieniem rzędu 6-10 kilobarów obserwowałem pełną konwersję, a odpowiednie produkty wyizolowane były z dobrymi wydajnościami. Ponadto w przypadku reakcji enowej Conia, dla lepszego zrozumienia różnic w przebiegu reakcji z udziałem substratów zawierających ugrupowania terminalnych i wewnętrznych alkinów, podjąłem badania z użyciem metod chemii obliczeniowej. Uzyskane wyniki były w pełni zgodne z wynikami eksperymentalnymi i dobrze tłumaczyły zarówno mniejszą reaktywność wewnętrznych alkinów jak i niską selektywność reakcji z ich udziałem. W szczególności pokazałem, że zwiększenie zawady sterycznej, w wyniku zamiany atomu wodoru na grupę metylową w części alkinowej, ma dużo większy, niekorzystny wpływ na cyklizację przebiegającą ścieżką *5-egzo-dig* niż *6-endo-dig*. Ponadto pokazałem różnice w koordynacji kationowego kompleksu złota do terminalnego i wewnętrznego alkinu, tj. symetryczną koordynację do wewnętrznego alkinu i przesunięcie fragmentu zawierającego metal w stronę jednego z atomów węgla w przypadku terminalnego alkinu. Przedyskutowałem też konsekwencje różnic w koordynacji metalu na przebieg reakcji.

2.3.5 Literatura cytowana

- [1] (a) W. C. Zeise, Dissertationem de chlorido platinae et alcohole vini sese invicem permutantibus nec non de novis substantiis inde oriundis, Schultz, **1830**. (b) W. C. Zeise, *Ann. Phys.* **1831**, 97, 497–541.
- [2] W. C. Zeise, *Ann. Phys.* **1831**, 97, 542–549.
- [3] (a) P. Griess, C. A. Martius, *J. Für Prakt. Chem.* **1862**, 86, 427–429. (b) K. Birnbaum, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1868**, 145, 67–77.
- [4] J. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 18, C71–C79.
- [5] J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939–2947.
- [6] B. William Davies, N. C. Payne, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 99, 315–328.
- [7] (a) B. W. Davies, N. C. Payne, *Can. J. Chem.* **1973**, 51, 3477–3485. (b) G. R. Davies, W. Hewertson, R. H. B. Mais, P. G. Owston, C. G. Patel, *J. Chem. Soc. A* **1970**, 1873–1877.
- [8] A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410–3449.
- [9] Wybrane przykłady: (a) R. O. C. Norman, W. J. E. Parr, C. B. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 1983–1987. (b) Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3729–3731. (c) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6405–6406.
- [10] (a) A. S. K. Hashmi, F. D. Toste, Eds., *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2012**. (b) A. S. K. Hashmi, in *Invent. React.*, Springer, Berlin, Heidelberg, **2012**, pp. 143–164.
- [11] a) W. Zi, F. D. Toste, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 4567–4589. b) A. M. Asiri, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 4471–4503. c) D. P. Day, P. W. H. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1368–1384. d) D. Pflästerer, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 1331–1367; e) G. C. Bond, *Gold Bull.* **2016**, 49, 53–61. f) R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9028–9072. g) Fürstner, A. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 925–938. (h) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3180–3211.
- [12] E. Mizushima, K. Sato, T. Hayashi, M. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4563–4565.
- [13] J. J. Kennedy-Smith, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4526–4527.
- [14] C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2402–2406.
- [15] W. Chaładaj, M. Corbet, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6929–6933.
- [16] A. Molnár, Ed., *Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Practical Aspects and Future Developments*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2013**.
- [17] G. Balme, D. Bouyssi, T. Lomberget, N. Monteiro, *Synthesis* **2003**, 2115–2134.
- [18] (a) G. Fournet, G. Balme, J. Gore, *Tetrahedron* **1991**, 47, 6293–6304. (b) G. Fournet, G. Balme, B. Van Hemelryck, J. Gore, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5147–5150.
- [19] A. Arcadi, S. Cacchi, R. C. Larock, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2813–2816.
- [20] F.-T. Luo, R.-T. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6835–6838.
- [21] (a) S. Cacchi, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 42–64. (b) G. Balme, D. Bouyssi, T. Lomberget, N. Monteiro, *Synthesis* **2003**, 2115–2134. (c) G. Balme, E. Bossharth, N. Monteiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 4101–4111. (d) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3079–3160. (e) G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4644–4680. (f) G. Balme, D. Bouyssi, N. Monteiro, *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78, 231–239. (g) F. Dénès, A. Pérez-Luna, F. Chemla, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 2366–2447. (h) H. Ohno, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 2, 18–28. (i) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 1783–1826.
- [22] C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 694–711.
- [23] N. C. Bruno, M. T. Tudge, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 916–920.
- [24] D. Fujino, H. Yorimitsu, A. Osuka, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2914–2917.
- [25] (a) S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5350–5352. (b) A. Matsuzawa, T. Mashiko, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7616–7619. (c) L. Y. Chan, S. Kim, Y. Park, P. H. Lee, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5239–5244. (d) C. C. Dince, R. A. Meoded, D. Hilvert, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 7585–7587.
- [26] J. Barluenga, D. Palomas, E. Rubio, J. M. González, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2823–2826.

- [27] D. Steinborn, M. Tschoerner, A. von Zweidorf, J. Sieler, H. Bögel, *Inorganica Chim. Acta* **1995**, 234, 47–53.
- [28] T. Hosokawa, I. Moritani, S. Nishioka, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 3833–3835.
- [29] H. Ito, Y. Makida, A. Ochida, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5051–5054.
- [30] G. Jenner, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* **1985**, 81, 2437–2460.
- [31] Y. Yin, M. Wang, J. Wang, L. Zhou, W. Duan, *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 2320–2326.
- [32] T. J. Brown, R. A. Widenhoefer, *Organometallics* **2011**, 30, 6003–6009.
- [33] (a) G. Ciancaleoni, L. Biasiolo, G. Bistoni, A. Macchioni, F. Tarantelli, D. Zuccaccia, L. Belpassi, *Organometallics* **2013**, 32, 4444–4447. (b) G. Ciancaleoni, L. Belpassi, F. Tarantelli, D. Zuccaccia, A. Macchioni, *Dalton Trans.* **2013**, 42, 4122–4131. (c) D. Zuccaccia, L. Belpassi, L. Rocchigiani, F. Tarantelli, A. Macchioni, *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 3080–3082. (d) H. V. R. Dias, J. A. Flores, J. Wu, P. Kroll, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11249–11255.
- [34] B. Slepetz, M. Kertesz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 13720–13727.
- [35] (a) R. Van Eldik, T. Asano, W. J. Le Noble, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 549–688. (b) A. Drljaca, C. D. Hubbard, R. van Eldik, T. Asano, M. V. Basilevsky, W. J. Le Noble, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2167–2290.
- [36] (a) A. M. Echavarren, M. N. Muratore, V. López-Carrillo, A. Escribano-Cuesta, A. Huguet, C. Obradors, *Org. React.* **2017**, 92, 1–288. (b) C. I. Stathakis, P. L. Gkizis, A. L. Zografos, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, 33, 1093–1117, (c) C. Obradors, A. M. Echavarren, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 902–912, (d) L. Fensterbank, M. Malacria, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 953–965, (e) P. Y. Toullec, V. Michelet, w *Computational Mechanisms of Au and Pt Catalyzed Reactions*; Springer, Berlin, Heidelberg, 2011; pp 31–80, (f) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3326–3350.
- [37] (a) Y.-J. Lee, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10652–10661. (b) T. Kitamura, Y. Sato, M. Mori, *Chem. Commun.* **2001**, 0, 1258–1259. (c) K. Masutomi, K. Noguchi, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 7627–7630.
- [38] C. Gryparis, C. Efe, C. Raptis, I. N. Lykakis, M. Stratakis, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2956–2959.
- [39] R. Meiß, K. Kumar, H. Waldmann, *Chem. – Eur. J.* **2015**, 21, 13526–13530.

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

3.1 Lista publikacji opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora

L.p.	Artykuł	IF
1	P. Kwiatkowski, W. Chaładaj, J. Jurczak "Enantioselective allylation of alkyl glyoxylates catalyzed by (salen)chromium(III) complexes" <i>Tetrahedron Lett.</i> 2004 , 45, 5343-5346.	IF ₂₀₀₄ = 2.484
	<i>Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu części prac eksperymentalnych, w szczególności zoptymalizowałem warunki prowadzenia reakcji modelowej, dokonałem syntezy związków ilustrujących zakres stosowalności metody. Zarejestrowałem widma NMR otrzymanych związków. Brałem udział w analizie i opracowaniu danych analitycznych (widma NMR, IR, MS, chromatogramy GC, etc.) i przygotowaniu części eksperymentalnej do publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 40%.</i>	
2	P. Kwiatkowski, W. Chaładaj, and J. Jurczak "A Sterically Modified (Salen)Chromium(III) Complex - An Efficient Catalyst for High-Pressure Asymmetric Allylation of Aldehydes" <i>Synlett</i> 2005 , 2301-2304.	IF ₂₀₀₅ =2.693
	<i>Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu części prac eksperymentalnych, w szczególności zoptymalizowałem warunki prowadzenia reakcji modelowej, dokonałem syntezy związków ilustrujących zakres stosowalności metody. Zarejestrowałem widma NMR otrzymanych związków. Brałem udział w analizie i opracowaniu danych analitycznych (widma NMR, IR, MS, chromatogramy GC, etc.) i przygotowaniu części eksperymentalnej do publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 40%.</i>	
3	P. Kwiatkowski, W. Chaładaj, M. Malinowska, M. Asztemborska, J. Jurczak "The high-pressure [4+2]cyclo addition of 1-methoxybuta-1,3-diene to the glycolaldehyde-derived heterodienophiles, catalyzed by chiral metallocsalen complexes" <i>Tetrahedron: Asymm.</i> 2005 , 16, 2959–2964.	IF ₂₀₀₅ =2.429
	<i>Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na oraz udziale w analizie i interpretacji wyników. W szczególności zaproponowałem stereochemiczny model przebiegu reakcji. Brałem udział w przygotowaniu manuskryptu publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 20%.</i>	
4	P. Kwiatkowski, W. Chaładaj, J. Jurczak "Catalytic asymmetric allylation of aldehydes using the chiral (salen)chromium(III) complexes" <i>Tetrahedron</i> 2006 , 62, 5116–5125.	IF ₂₀₀₆ =2.817
	<i>Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu części prac eksperymentalnych, w szczególności zoptymalizowałem warunki prowadzenia reakcji modelowej, dokonałem syntezy związków ilustrujących zakres stosowalności metody. Zarejestrowałem widma NMR otrzymanych związków. Brałem udział w analizie i opracowaniu danych analitycznych (widma NMR, IR, MS, chromatogramy GC, etc.) i przygotowaniu części eksperymentalnej do publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 40%.</i>	
5	P. Kwiatkowski, J. Majer, W. Chaładaj, J. Jurczak "Highly Diastereoselective Friedel–Crafts Reaction of Furans with 8-Phenylmenthyl Glyoxylate" <i>Org. Lett.</i> 2006 , 8, 5045–5048.	IF ₂₀₀₆ =4.659
	<i>Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu części prac eksperymentalnych, w szczególności dokonałem syntezy kilku związków ilustrujących zakres stosowalności metody. Zarejestrowałem widma NMR otrzymanych związków. Mój udział procentowy szacuję na 20%.</i>	
6	W. Chaładaj, P. Kwiatkowski, J. Jurczak "Sterically Modified Chiral (Salen)Cr(III) Complexes - Efficient Catalysts for the Oxo-Diels-Alder Reaction between Glyoxylates and Cyclohexa-1,3-diene" <i>Synlett</i> 2006 , 3263-3266.	IF ₂₀₀₆ =2.838
	Praca wyróżniona w: Synfacts 2007, 296	

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu większości prac eksperymentalnych, w szczególności zoptymalizowałem warunki prowadzenia reakcji modelowej, dokonałem syntezy większości związków ilustrujących zakres stosowności metody. Zarejestrowałem widma NMR otrzymanych związków. Zanalizowałem i opracowałem dane analityczne (widma NMR, IR, MS, chromatogramy GC, etc.); przygotowałem część eksperymentalną do publikacji. Brałem udział w redagowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

- 7 W. Chaładaj, P. Kwiatkowski, J. Majer, J. Jurczak "Enantioselective glyoxylate-ene reactions catalysed by (salen)chromium(III) complexes" *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2405–2408. IF₂₀₀₇=2.615

Praca wyróżniona w: Synfacts 2007, 71

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu większości prac eksperymentalnych, w szczególności zoptymalizowałem warunki prowadzenia reakcji modelowej, dokonałem syntezy większości związków ilustrujących zakres stosowności metody. Zarejestrowałem większość widm NMR otrzymanych związków. Zanalizowałem i opracowałem dane analityczne (widma NMR, IR, MS, chromatogramy GC, etc.); przygotowałem część eksperymentalną do publikacji. Brałem udział w redagowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

- 8 W. Chaładaj, P. Kwiatkowski, J. Jurczak "Improvement of the reactivity and selectivity of the oxo-Diels–Alder reaction by steric modification of the salen–chromium catalyst" *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6810–6811. IF₂₀₀₈=2.538

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu większości prac eksperymentalnych, w szczególności zoptymalizowałem warunki prowadzenia reakcji modelowej, dokonałem syntezy większości związków ilustrujących zakres stosowności metody. Zarejestrowałem widma NMR otrzymanych związków. Zanalizowałem i opracowałem dane analityczne (widma NMR, IR, MS, chromatogramy GC, etc.); przygotowałem część eksperymentalną do publikacji. Brałem udział w redagowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

Sumaryczny IF: 23.073

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

L.p.	Artykuł	IF
1	W. Chaładaj, J. Jurczak "Origin of the asymmetric induction in metallosalen-catalyzed reactions of aldehydes" <i>Chem. Commun.</i> 2009 , 6747–6749	IF ₂₀₀₉ =5.504
	Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu wszystkich prac eksperymentalnych i teoretycznych (obliczeń DFT). Przygotowałem część eksperymentalną do publikacji. Brałem udział w redagowaniu manuskryptu. Brałem również udział w stworzeniu koncepcji i planowaniu badań. Mój udział procentowy szacuję na 80%.	
2	W. Chaładaj, R. Kowalczyk, J. Jurczak "Enantioselective Construction of Cis-2,6-Disubstituted Dihydropyrans: Total Synthesis of (–)-Centrolbine" <i>J. Org. Chem.</i> 2010 , 75, 1740–1743.	IF ₂₀₁₀ =4.002
	Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu większości prac eksperymentalnych. Samodzielnie zarejestrowałem widma NMR otrzymanych związków. Zanalizowałem i opracowałem wszystkie dane analityczne (widma NMR, IR, MS, chromatogramy GC, etc.); przygotowałem część eksperymentalną do publikacji. Brałem udział w redagowaniu manuskryptu. Brałem również udział w planowaniu strategii przedstawionej syntezy. Mój udział procentowy szacuję na 70%.	
3	S. Mięśowicz, W. Chaładaj, J. Jurczak "Oxo-Diels-Alder Reaction of Danishefsky's Diene with Aldehydes, Catalyzed by Chiral Tridentate Chromium(III)-Schiff Base Complexes" <i>Synlett</i> 2010 , 1421–1425.	IF ₂₀₁₀ =2.447

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu części prac eksperymentalnych. Brałem również udział w planowaniu prowadzonych badań, przygotowaniu części eksperymentalnej i manuskryptu do publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

- 4 J. Pietrasik, C. M. Hui, W. Chaładaj, H. Dong, J. Choi, J. Jurczak, M. R. Bockstaller, K. Matyjaszewski "Silica-Polymethacrylate Hybrid Particles Synthesized Using High-Pressure Atom Transfer Radical Polymerization" *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, 32, 295–301. IF₂₀₁₁=4.596

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na przeprowadzeniu syntez materiałów polimerowych pod wysokim ciśnieniem. W szczególności zbadałem wpływ warunków na przebieg prowadzonych pod wysokim ciśnieniem reakcji polimeryzacji z powierzchni nanocząstek krzemionki. Przeprowadziłem również syntezę w gramowej skali kilku materiałów hybrydowych (polimery na nanocząstkach). Mój udział procentowy szacuję na 30%.

- 5 W. Chaładaj and J. Jurczak "Formal Synthesis of Galantinic Acid by Oxo-Diels–Alder Methodology" *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1223–1226. IF₂₀₁₁=3.329

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu wszystkich prac eksperymentalnych. Samodzielnie zarejestrowałem widma NMR otrzymanych związków. Zanalizowałem i opracowałem wszystkie dane analityczne (widma NMR, IR, MS, chromatogramy GC, etc.); przygotowałem część eksperymentalną do publikacji. Brałem udział w redagowaniu manuskryptu. Brałem również udział w planowaniu strategii przedstawionej syntezy. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

- 6 L. Mueller, W. Jakubowski, K. Matyjaszewski, J. Pietrasik, P. Kwiatkowski, W. Chaładaj, J. Jurczak "Synthesis of high molecular weight polystyrene using AGET ATRP under high pressure" *Eur. Polym. J.* **2011**, 47, 730–734. IF₂₀₁₁=2.739

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na przeprowadzeniu syntez materiałów polimerowych pod wysokim ciśnieniem. W szczególności zbadałem wpływ warunków na przebieg prowadzonych pod wysokim ciśnieniem reakcji polimeryzacji. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

- 7 T. Bałakier, W. Chaładaj, J. Jurczak, G. Adamus, M. Kowalczyk "An effective protocol for the synthesis enantiomerically pure 4-substituted oxetane-2-ones" *Tetrahedron* **2013**, 69, 4990–4993 IF₂₀₁₃=2.817

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu części prac eksperymentalnych dotyczących opracowania syntezy enancjomerycznie czystych podstawionych oksetan-2-onów. Otrzymałem i scharakteryzowałem kilka związków z tej rodziny. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

- 8 W. Chaładaj, M. Corbett, Alois Fürstner "Total Synthesis of Neurymenolide A Based on a Gold-Catalyzed Synthesis of 4-Hydroxy-2-pyrones" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 124, 7035–7039. IF₂₀₁₂=13.734

praca oznaczona jako Very Important Paper

Praca wyróżniona w: Synfacts 2012, 8, 1047

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu większości prac eksperymentalnych. Wykonałem część syntez związków ilustrujących zakres stosowalności metody oraz dokonałem całej syntezy totalnej Neurymenolide A. Zarejestrowałem większość widm NMR otrzymanych związków. Zanalizowałem i opracowałem dane analityczne (widma NMR, IR, MS, chromatogramy GC, etc.) oraz przygotowałem część eksperymentalną. Brałem również udział w planowaniu strategii przedstawionej syntezy. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

- 9 S. Ge, W. Chaładaj and J. F. Hartwig "Pd-Catalyzed α -Arylation of α,α -Difluoroketones with Aryl Bromides and Chlorides. A Route to Difluoromethylarenes" *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4149–4152. IF₂₀₁₄=12.113

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu większości prac eksperymentalnych, szczególności na optymalizacji warunków prowadzenia reakcji modelowej, syntezie związków ilustrujących zakres stosowalności arylowania ketonów difluorometlowych z użyciem Cs₂CO₃

jako zasady. Na kilku przykładach pokazałem możliwość zasadowego rozcięcia ketonów prowadzące do arylodifluorometanów. Zarejestrowałem widma NMR otrzymanych związków. Brałem udział w analizie i opracowaniu danych analitycznych (widma NMR, IR, MS, chromatogramy GC, etc.) oraz przygotowaniu części eksperymentalnej i manuskryptu do publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

- 10 B. Słomińska, W. Chaładaj, W. Danikiewicz "Assessment of the various IF₂₀₁₄=2.279
ionization methods in the analysis of metal salen complexes by mass
spectrometry" J. Mass Spectrom. **2014**, 49, 392-399.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na syntezie kompleksów salenowych; ścieżka syntezy obejmowała alkilowanie odpowiedniego fenolu, formylowanie prowadzące do podstawionego aldehydu salicylowego, jego kondensację z diaminą i wprowadzenie metalu. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

- 11 M. Białkowska, W. Chaładaj, A. Makarewicz, B. Kozankiewicz "Terrylene in a IF₂₀₁₅=0.525
2,3-Dichloronaphthalene Crystal. New System for Optical Single-Molecule
Investigations" Acta Phys. Pol. A **2015**, 128, RK.128.3.1-1-RK.128.3.1-4.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na syntezie i oczyszczeniu 2,3-dichloronaftalenu. Ze względu na wymaganą czystość materiału, jego izolacja i oczyszczanie wymagało chromatografii kolumnowej, krystalizacji oraz sublimacji. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

- 12 S. Domański, W. Chaładaj* "A Broadly Applicable Method for Pd-Catalyzed IF₂₀₁₆=10.614
Carboperfluoro-alkylation of Terminal and Internal Alkynes: A Convenient
Route to Tri- and Tetrasubstituted Olefins" ACS Catal. **2016**, 6, 3452–3456.

Praca wyróżniona w: Synfacts 2016, 12, 842.

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu koncepcji badań, określeniu celu naukowego oraz zaplanowaniu i koordynacji badań. Brałem udział oraz nadzorowałem analizę i opracowanie danych eksperymentalnych w tym analitycznych (widma NMR, IR, MS, chromatogramy GC, etc.) oraz przygotowaniu części eksperymentalnej do publikacji. Zredagowałem cały manuskrypt i przeprowadziłem go przez proces publikacji (kontakt z wydawcą, odpowiedzi na uwagi recenzentów, etc.). Kierowałem grantem obejmującym badania opisane w tej pracy. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

- 13 M. Białkowska, W. Chaładaj, I. Deperasińska, A. Drzewiecka-Antonik, A. E. IF₂₀₁₆=3.108
Koziol, A. Makarewicz, B. Kozankiewicz „Single molecules of terrylene in di-
substituted naphthalenes crystallizing in the herringbone pattern.” RSC Adv.
2017, 7, 2780–2788

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na syntezie i oczyszczeniu 2,3-dichloronaftalenu oraz 2,3-dibromonaftalenu. Ze względu na wymaganą wysoką czystość materiałów, ich izolacja i oczyszczanie wymagało chromatografii kolumnowej, krystalizacji oraz sublimacji. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

- 14 S. Domański, O. Staszewska-Krajewska, W. Chaładaj* Pd-Catalyzed IF₂₀₁₆=4.849
Carbonylative Carboperfluoroalkylation of Alkynes. „Through-Space ¹³C–¹⁹F
Coupling as a Probe for Configuration Assignment of Fluoroalkyl-Substituted
Olefins.” J. Org. Chem. **2017**, 82, 7998–8007

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na stworzeniu koncepcji badań, określeniu celu naukowego oraz zaplanowaniu i koordynacji badań. Brałem udział oraz nadzorowałem analizę i opracowanie danych eksperymentalnych w tym analitycznych (widma NMR, IR, MS, chromatogramy GC, etc.) oraz przygotowaniu części eksperymentalnej do publikacji. Zredagowałem cały manuskrypt i przeprowadziłem go przez proces publikacji (kontakt z wydawcą, odpowiedzi na uwagi recenzentów, etc.). Kierowałem grantem obejmującym badania opisane w tej pracy. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

Sumaryczny IF: 72.656

4 Patenty i zgłoszenia patentowe

L.P.	Nr zgłoszenia Nr patentu	Rok	Wynalazcy	Tytuł
1	zgłoszenie międzynarodowe: WO 2014/165861 A1	2014	John F. Hartwig, Shaozhong Ge,	Metal-catalyzed coupling of aryl and vinyl halides with alpha, alpha-
	zgłoszenie USA: US 2016/0052854 A1	2016	Wojciech Chaładaj	difluorocarbonyl compounds
	Patent USA: US 9,598,340 B2	2017		

5 Granty

5.1 Jako kierownik

Typ grantu i instytucja finansująca: Sonata 6, Narodowe Centrum Nauki

Numer grantu: 2013/11/D/ST5/02979

Tytuł grantu: Badanie katalizy karbofilowymi π -kwasami pod wysokim ciśnieniem

Okres realizacji: 17.07.2014 - 16.07.2017

Przyznana kwota: 680 200 PLN

Typ grantu i instytucja finansująca: Opus 11, Narodowe Centrum Nauki

Numer grantu: 2016/21/B/ST5/03178

Tytuł grantu: Katalizowane palladem perfluoroalkilujące funkcjonalizacje alkinów

Okres realizacji: 18.01.2017 - 17.01.2020

Przyznana kwota: 1 195 900 PLN

Typ grantu i instytucja finansująca: Sonata Bis 6, Narodowe Centrum Nauki

Numer grantu: 2016/22/E/ST5/00537

Tytuł grantu: Katalizowane palladem tandemowe addycje enolanów do alkinów z następczym sprzęganiem z halogenkami (hetero)arylowymi

Okres realizacji: 11.04.2017 - 10.04.2022

Przyznana kwota: 1 994 900 PLN

5.2 Udział jako wykonawca

Typ grantu i instytucja finansująca: Grant zamawiany KBN (kierownik prof. Janusz Jurczak)

Tytuł grantu: Asymetryczna kataliza i diastereokontrola jako skuteczne narzędzia stereoselektywnej syntezy organicznej

Numer grantu: PBZ-KBN-12/T9/2004

Okres realizacji: 2005-2008

Typ grantu i instytucja finansująca: Grant zamawiany KBN (kierownik prof. Janusz Jurczak)

Tytuł grantu: Chiralne kompleksy salenowe jako katalizatory enancjoselektywnych reakcji prowadzących do optycznie czynnych związków organicznych

Numer grantu: PBZ-KBN-118/T9/16

Okres realizacji: 22.05.2006– 21.05.2009

Typ grantu i instytucja finansująca: Grant POIG, Zadania nr 5 i 6 (kierownik prof. Janusz Jurczak)

Tytuł grantu: Cukry jako surowce odnawialne w syntezie produktów o wysokiej wartości dodanej

Numer grantu: POIG.01.01.02-14-102/09

Okres realizacji: 01.01.2010 – 31.12.2014

6 Recenzowanie publikacji i projektów naukowych

6.1 Recenzowanie publikacji naukowych

Od roku 2016 do chwili obecnej przygotowałem recenzje prac oryginalnych w następujących czasopismach: *Advanced Synthesis and Catalysis* (3 recenzje), *Asian Journal of Organic Chemistry* (2 recenzje) i *Chemical Science*.

6.2 Recenzowanie projektów

W latach 2017-2018 dwukrotnie byłem członkiem panelu ekspertów Narodowego Centrum Nauki (konkursy Preludium i Sonata). Przygotowałem ponad 30 recenzji projektów i brałem udział w czterech posiedzeniach paneli (w sumie 9 dni, ocena i dyskusja ok. 250 wniosków).

W 2017 roku przygotowałem ponadto recenzję jednego projektu złożonego w ramach konkursu NCN Preludium.

7 Osiągnięcia dydaktyczne

7.1 Kierownictwo i opieka nad pracami inżynierskimi

- Elżbieta Jarosińska, Politechnika Warszawska, praca inżynierska "Badanie katalizowanych kompleksami złota modelowych reakcji cykloizomeryzacji en-ynów pod wysokim ciśnieniem", obrona 10.02.2017.

7.2 Kierownictwo i opieka nad pracami magisterskimi

- Agata Kołodziejczyk, Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej, praca magisterska "Badanie katalizowanej palladem tandemowej reakcji nukleofilowej cyklizacji/sprzęgania δ -acetylenowych- β -ketoestrów z halogenkami aryłowymi", obrona 27.06.2017.
- Małgorzata Kocój, Wydział Chemiczny Politechniki Rzeszowskiej, praca magisterska "Badanie wpływu wysokiego ciśnienia na przebieg katalizowanych złotem reakcji cykloizomeryzacji nieterminalnych 1,6– oraz 1,7–enynów", obrona 27.06.2017.
- Agata Mucha, Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej, praca magisterska "Katalizowana palladem addycja jodków perfluoroalkilowych do alkinów", planowana obrona 12.2018
- Bartosz Bisek, Wydział Chemiczny Uniwersytet Warszawski, praca magisterska, planowany temat: "Badanie katalizowanej palladem tandemowej reakcji cyklizacji/sprzęgania

nieterminalnych γ -acetylenowych- β -ketoestrów z halogenkami aryłowymi", planowana obrona 06.2019

7.3 Kierownictwo i opieka nad pracami doktorskimi

- Sylwester Domański, od 01.01.2015 doktorant w IChO PAN, "Katalizowane palladem addycje jodków perfluoroalkilowych do alkinów z następczym sprzęganiem z kwasami boronowymi i związkami diborowymi", planowana obrona: druga połowa 2019 r.
- Aleksandra Błocka, od 01.11.2017 doktorantka w IChO PAN, proponowany tytuł: "Katalizowane palladem tandemowe reakcje cyklizacji/sprzęgania", planowana obrona: przełom 2021/2022 r.
- Beata Gatlik od 01.11.2017 doktorantka w IChO PAN, proponowany tytuł: "Katalizowane palladem perfluoroalkilujące funkcjonalizacje alkinów", planowana obrona: przełom 2021/2022 r.

8 Udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

- BIT's 8th Annual Global Congress of Catalysis, Szanghaj, Chiny, 20-22.10.2017 "Pd-Catalyzed Additions to Alkynes with Subsequent Cross-Coupling" - wykład
- 60. Zjazd PTChem, Wrocław, 17-21.09.2017 "Katalizowane palladem addycje do alkinów z następczym sprzęganiem krzyżowym" - wykład
- EuCheMS Organic Division Young Investigator Workshop (YIW) 2017, Bergisch Gladbach, Niemcy, 6-8.07.2017 "Pd-Catalyzed Additions to Alkynes with Subsequent Cross-Coupling" - wykład
- 21st International Conference on Organic Synthesis, Bombaj, Indie, 11-16.12.2016 "Gold(I) Catalyzed Cycloisomerizations under High Pressure" - poster
- Polish-German Conference on organic chemistry, Warszawa, 9-14.10.2016 "Palladium Catalysis for Efficient Double Functionalization of Alkynes" - wykład
- Jubileusz 75-lecia prof. Janusza Jurczaka. 20.05.2016, Warszawa, Polska, „Katalizowane palladem tandemowe difunkcjonalizacje alkinów” - wykład
- 17th International Symposim on Homogeneous Catalysis 4-9.07.2010, Poznań, Polska “Origin of the Asymmetric Induction in Metallosalen-Catalyzed Reactions of Aldehydes” - poster
- Balticum Organicum Synthesticum, International Conference on Organic Synthesis, 27-30.06.2010, Ryga, Łotwa - “Origin of the Asymmetric Induction in Metallosalen-Catalyzed Reactions of Aldehydes” - poster
- Postępy w syntezie związków nieracemicznych Szklarska Poręba, Polska, 16-18.10.2008 „Modyfikacja salenowych kompleksów chromu i ich zastosowanie w asymetrycznej katalizie” – wykład
- 5th Balticum Organicum Synthesticum, Wilno, Litwa, 29.06-02.07.2008. „Modified Salen-Chromium Complexes – Efficient Catalysts for Asymmetric hetero-Diels-Alder Reaction of Aldehydes” – poster
- 14th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis, Nara, Japonia, 2-6.08.2007 „Modified Salen-Chromium Complexes – Efficient Catalysts for Asymmetric Transformations of Aldehydes” – poster
- 8th Tetrahedron Symposium, Berlin, Niemcy, 26-29.06.2007 „Modified Salen-Chromium Complexes – Efficient Catalysts for Asymmetric Transformations of Aldehydes” – poster

- Sugars as Renewable Materials for the Synthesis of Compounds of Biological Interest. Klekotki, Poland, 22-27.09.2006 „Modified Salen-Chromium Complexes – Efficient Catalysts for Asymmetric Transformations of Aldehydes” – komunikat ustny
- 4th German-Polish Workshop, Modern Aspects in Organic Chemistry, Bioorganic Chemistry and Natural Products Research, Hamburg, Niemcy, 6-10.06.2006 „Modified Salen-Chromium Complexes – Efficient Catalysts for Asymmetric Transformations of Aldehydes” – komunikat ustny
- 5th International School on Molecular Catalysis, Poznań Rosnówko, Polska, 12.-16. sierpnia 2005 - poster i komunikat ustny
- Sugars in the synthesis of natural products Paszkówka, Polska, 8-13.06.2005 - komunikat ustny
- Balticum Organicum Syntheticum, International Conference on Organic Synthesis, 27.06–1.07.2004, Ryga, Łotwa - poster

9 Wykłady na zaproszenie

Wykłady na zaproszenie wygłoszone na uczeniach:

- "Katalizowane metalami reakcje obejmujące addycje do alkinów" Wydział Chemii, Uniwersytet Łódzki, 21.04.2017
- "Katalizowane metalami reakcje obejmujące addycje do alkinów" Wydział Chemii, Politechnika Rzeszowska, 27.06.2017
- "Katalizowane kompleksami metali przejściowych reakcje obejmujące addycje do alkinów" Wydział Chemii, Politechnika Łódzka, 30.10.2017

Wykłady na zaproszenie wygłoszone na konferencjach:

- „Katalizowane palladem tandemowe difunkcjonalizacje alkinów” Jubileusz 75-lecia prof. Janusza Jurczaka, Warszawa, Polska, 20.05.2016
- "Palladium Catalysis for Efficient Double Functionalization of Alkynes" Polish-German Conference on organic chemistry, Warszawa, 9-14.10.2016
- "Pd-Catalyzed Additions to Alkynes with Subsequent Cross-Coupling" EuCheMS Organic Division Young Investigator Workshop (YIW) 2017, Bergisch Gladbach, Niemcy, 6-8.07.2017
- "Katalizowane palladem addycje do alkinów z następczym sprzęganiem krzyżowym", 60. Zjazd PTChem, Wrocław, 17-21.09.2017
- " Pd-Catalyzed Additions to Alkynes with Subsequent Cross-Coupling" BIT's 8th Annual Global Congress of Catalysis, Szanghaj, Chiny, 20-22.10.2017

10 Działalność popularyzatorska

- Opieka nad uzdolnioną młodzieżą w ramach warsztatów (2 osoby) i staży (3 osoby) organizowanych przez Krajowy Fundusz na rzecz Dzieci w Instytucie Chemii Organicznej PAN.
- Organizacja pokazów chemii dla uczniów szkół podstawowych (pokazy w czterech szkołach)

11 Nagrody i wyróżnienia

2018	Nagroda naukowa Wydziału III PAN im. Włodzimierza Kołosa
2018	Nagroda II stopnia im. Wojciecha Świętosławskiego (PTChem)
2017	Uczestnik EuCheMS Organic Division Young Investigator Workshop (YIW)
2016	Nagroda im. Mieczysława Mąkoszy
2014	Stypendia naukowe dla wybitnych młodych naukowców
2012-2013	Stypendium KOLUMB Fundacji na rzecz Nauki Polskiej - staż podoktorski w zespole prof. J. F. Hartwiga, University of California, Berkeley, USA
2009	Stypendium dla młodych naukowców START Fundacji na rzecz Nauki Polskiej
2009	Nagroda im. Aleksandra Zamojskiego (PTChem) za wyróżniającą się pracę doktorską obronioną w poprzedzającym roku
2008	Nagroda za wykład na konferencji "Postępy w syntezie związków nieracemicznych", 16-18.10.2008, Szklarska Poręba
2006	Uczestnik 46. Spotkania z Laureatami Nagrody Nobla w Lindau
2001-2004	Laureat Stypendium Ministra Edukacji Narodowej i Sportu
1999 i 2000	Laureat 45. i 46. Olimpiady Chemicznej

12 Podsumowanie dorobku naukowego

Dane wg bazy Web of Science® z dnia 19.11.2018

	Przed uzyskaniem stopnia doktora	Po uzyskaniu stopnia doktora	Razem
Liczba publikacji, w tym:	8	19	27
jako pierwszy autor	3	6	9
jako autor korespondencyjny	0	7	7
Sumaryczny IF (zgodnie z rokiem opublikowania)	23.073	92.939	116.012
Liczba cytowań	112	349	461
Liczba cytowań bez autocytowań	98	345	429
Indeks Hirscha	8	7	12

Warszawa, 19.11.2018

Wojciech Chaładaj