

Dr Anna M. Maj

Autoreferat

**“Aminy i związki *N*-heterocykliczne
jako składowe katalizatorów i ważne
moduły strukturalne w zastosowaniach
medycznych i farmaceutycznych”**

Do wniosku o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego

Osiągnięcia naukowe zgłoszone do postępowania habilitacyjnego
przedstawiają cykl publikacji naukowych wydanych po uzyskaniu stopnia
naukowego doktora

POZNAN 2016

1	Imię i nazwisko	3
2	Wykształcenie	3
3	Miejsca zatrudnienia i zajmowane stanowiska	3
4.1	Wykaz artykułów naukowych wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej stanowiących osiągnięcie naukowe	4
4.2	Omówienie najistotniejszych osiągnięć zawartych w przedstawionych pracach	6
4.3	Wprowadzenie i cel rozprawy habilitacyjnej	7
4.4	Synteza nowych amin i biarylowych związków <i>N</i> -heterocyklicznych składowych kompleksów Ru-NHC do syntezy materiałów dentystycznych	8
4.5	Synteza biologicznie czynnych amin w drodze katalitycznego uwodornienia	14
4.6	Podsumowanie wyników i wnioski	25
4.7	Literatura cytowana	29
5	Wykaz pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych	31
5.1	Przebieg pracy naukowo-badawczej	31
5.2	Działalność naukowa	33
5.3	Wykaz artykułów naukowych opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora	33
5.4	Wykaz artykułów naukowych opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora	34
5.5	Monografia i rozdziały w książkach	38
5.6	Patenty	39
5.7	Udział w konferencjach naukowych	39
5.7.1	Wygłoszone wykłady i komunikaty	39
5.7.2	Konferencje i seminaria	40
5.7.3	Postery prezentowane na konferencjach międzynarodowych	41
5.7.4	Postery prezentowane na konferencjach krajowych	42
5.7.5	Udział w projektach badawczych	42
5.8	Staże zagraniczne	42
5.9	Działalność dydaktyczna	43
5.9.1	Prowadzone zajęcia dydaktyczne dla studentów Wydziału Chemii UMCS	43
5.9.2	Opieka nad dyplomantami	43
5.10	Działalność organizacyjna	43

1. Imię i Nazwisko - Anna M. Maj

2. Wykształcenie

- Styczeń 2002 - Doktor nauk chemicznych, rozprawa doktorska
pt.: "Synthèse d'oxydes de phosphines optiquement purs et application en réduction énantioselective de cétones simples par transfert d'hydrogène"
Promotor pracy: prof. dr hab. K. Michał Pietrusiewicz Wydział Chemii, Uniwersytet Marii Curie Skłodowskiej w Lublinie (Polska) i prof. André Mortreux, Wydział Chemii, Université de Lille 1 (Francja)
- Czerwiec 1995 - Magister chemii, praca magisterska pt.: "Badanie właściwości powierzchniowych szkła krzemionkowego i polimerów metoda odwróconej chromatografii gazowej (IGC)", Promotor pracy: prof. dr hab. Jan Rayss, Wydział Chemii, Uniwersytet Marii Curie Skłodowskiej w Lublinie (Polska)

3. Miejsca zatrudnienia i zajmowane stanowiska

- 2006 - 2016 Pracownik naukowy Oril Industry (Grupa Servier) zatrudniony w Ecole Nationale Supérieure de Lille, Unité de Catalyse et Chimie du Solide w grupie Dr F. Agbossou-Niedercorn (Francja)
- 2002 - 2005 Staż podoktorski, Université de Liège, Service du Prof. A. F. Noels, Liège (Belgia)
- 1995 - 2002 Asystent, Zakład Chemii Organicznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Marii Curie Skłodowskiej w Lublinie (Polska)

4.1 Wykaz artykułów naukowych wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej stanowiących osiągnięcie naukowe

Osiągnięciem naukowym będącym podstawą postępowania habilitacyjnego jest cykl 9 publikacji naukowych zatytułowany: “Aminy i związki *N*-heterocykliczne jako składowe katalizatorów i ważne moduły strukturalne w zastosowaniach medycznych i farmaceutycznych”. Impact factor (IF) publikacji naukowych podano: bieżący/zgodnie z rokiem ich opublikowania/ z okresu ostatnich pięciu lat.

H-1. Anna M. Maj, Lionel Delaude, Albert Demonceau, and Alfred F. Noels,
“Synthesis of Biphenylamines via Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions”
Tetrahedron **2007**, *63*, 2657-2663.

Wkład osobisty = 65%

IF = 2.641/2.869/2.675

H-2. Anna M. Maj, Lionel Delaude, Albert Demonceau, and Alfred F. Noels
“Synthesis of *N*-Heterocyclic Carbene Precursors Bearing Biphenyl Units and Their Use in Ruthenium-Catalyzed Ring-Opening Metathesis Polymerization”
J. Organomet. Chem. **2007**, *692*, 3048-3056.

Wkład osobisty = 65%

IF = 2.173/2.168/2.056

H-3. Anna M. Maj, Isabelle Suisse, Catherine Méliet; Francine Agbossou-Niedercorn
“Enantioselective Hydrogenation of Indoles Derivatives Catalysed by Walphos/rhodium Complexes”,
Tetrahedron Asymmetry **2010**, *21*, 2010-2014.

Wkład osobisty = 75%

IF = 2.155/2.484/2.038

H-4. Anna M. Maj, Isabelle Suisse, Nathalie Pinault, Nicolas Robert, Francine Agbossou-Niedercorn
“Efficient catalytic hydrogenation of *N*-unsubstituted cyclic imides into cyclic amines”
ChemCatChem. **2014**, *6*, 2621-2625.

Wkład osobisty = 75%

IF = 4.556/4.556/5.21

Autor do korespondencji

H-5. Anna M. Maj, Isabelle Suisse, Catherine Méliet; Christophe Hardouin ; Francine Agbossou-Niedercorn

“Highly enantioselective hydrogenation of new 2-functionalized quinoline derivatives”

Tetrahedron Letters **2012**, *53*, 4747–4750.

Wkład osobisty = 75%

IF = 2.379/2.397/2.286

H-6. Anna M. Maj, Isabelle Suisse, Christophe Hardouin ; Francine Agbossou-Niedercorn

“Synthesis of new chiral 2-functionalized-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives via asymmetric hydrogenation of substituted quinolines”

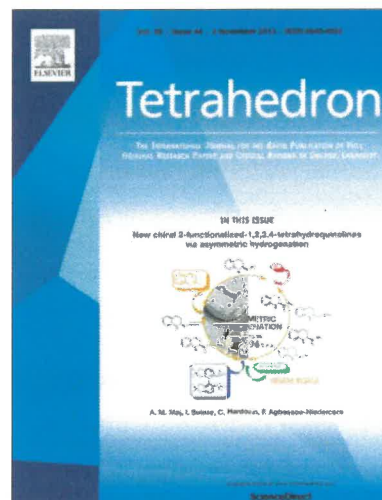
Tetrahedron **2013**, *69*, 9322–9328.

Wkład osobisty = 80 %

IF = 2.641/2.817/2.675

Autor do korespondencji

Wyróżniona okładka



H-7. Anna M. Maj, Svetlana Heyte, Marcia Araque, Franck Dumeignil, Sébastien Paul, Isabelle Suisse, Francine Agbossou-Niedercorn

“First catalytic asymmetric hydrogenation of quinoxaline-2- carboxylates”

Tetrahedron **2016**, *72*, 1375–1380.

Wkład osobisty = 70%

IF = 2.641/2.641/2.675

Autor do korespondencji

H-8. Anna M. Maj, Isabelle Suisse, Nathalie Pinault, Francine Agbossou-Niedercorn,

“Highly enantioselective synthesis of Terutroban key intermediate via asymmetric hydrogenation”

Comptes Rendus Chimie **2014**, *17*, 725-730.

Wkład osobisty = 70%

IF = 1.713/1.713/1.781

Autor do korespondencji

H-9. Anna M. Maj, Isabelle Suisse, Francine Agbossou-Niedercom

“Asymmetric hydrogenation of 2,3-dihydro-1H-inden-1-one oxime and derivatives“

Tetrahedron Asymmetry **2016**, 6, 268-273

Wkład osobisty = 80%

IF = 2.155/2.155/2.038

Autor do korespondencji

Impact factor (IF) publikacji naukowych podano: bieżący/zgodnie z rokiem ich opublikowania/ z okresu ostatnich pięciu lat.

Sumaryczny impact factor : **IF = 23.054/23.8/23.434**

Średni IF dla 9 publikacji (**H-1 - H-9**): **2.561/2.644/2.604**

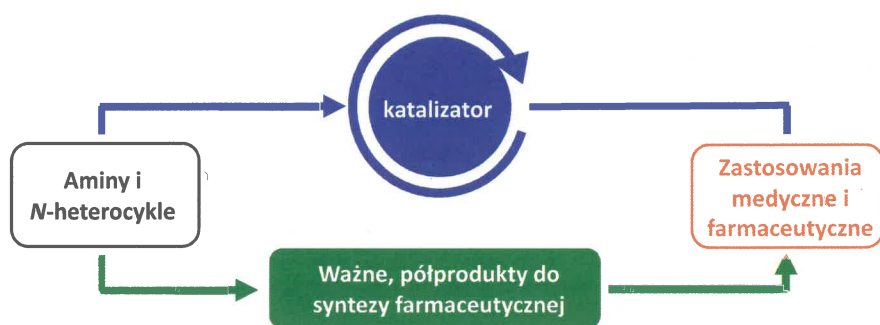
4.2 Omówienie najistotniejszych osiągnięć zawartych w przedstawionych pracach

Rozprawa habilitacyjna zatytułowana "Aminy i związki *N*-heterocykliczne jako składowe katalizatorów i ważne moduły strukturalne w zastosowaniach medycznych i farmaceutycznych" opiera się na serii 9 publikacji (**H-1 – H-9**). Dwie pierwsze publikacje (**H-1 - H-2**) opisują badania nad nowymi katalizatorami zawierającymi *N*-heterocykliczne ligandy karbenowe do metatetycznej polimeryzacji z otwarciem pierścienia w celu przygotowania nowych materiałów do wypełnień dentystycznych. Natomiast artykuły **H-3 - H-9** dotyczą badań nad opracowaniem nowych metod syntezy chiralnych i achiralnych, cyklicznych i acyklicznych amin poprzez katalityczne uwodornienie do zastosowań w syntezie farmaceutycznej.

Poniższy komentarz daje krótki przegląd prac badawczych zebranych w publikacjach **H1-H9**. Wszystkie dane, takie jak dane liczbowe, tabele, równania i metodologia zgromadzone są w załączonych artykułach i w odpowiednich *supporting information*. Artykuły stanowiące rdzeń poniższej rozprawy habilitacyjnej są oznaczone literą H, a następnie przez kolejne numery.

4.3. Wprowadzenie i cel rozprawy habilitacyjnej

Głównym celem badań przedstawionych w poniższej rozprawie habilitacyjnej jest opracowanie nowych metod syntezy nowych amin i związków *N*-heterocyklicznych oraz ich waloryzacja w zastosowaniach medycznych w dwóch różnych aspektach. W pierwszym z nich, związki *N*-heterocykliczne są stosowane jako składowe katalizatora (prekursory ligandów), a w drugim, stanowią cenne związki pośrednie i moduły strukturalne używane w syntezie farmaceutycznej.

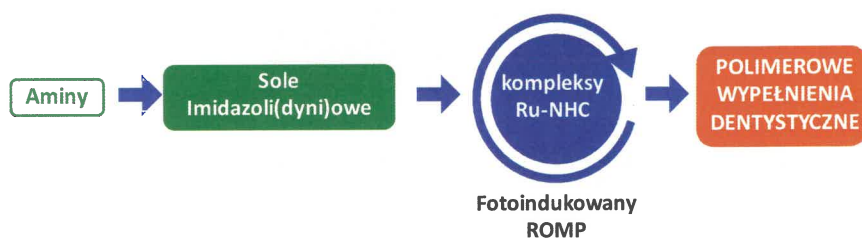


N-heterocykliczne karbeny (NHC) stały się nieomalże wszechobecne w katalizie [1], gdyż oferują one dużą różnorodność strukturalną, a także zróżnicowane właściwości elektronowe, które pozwalają na delikatne modelowanie aktywności katalitycznej. Okazały się być bardzo cennymi ligandami i znalazły liczne zastosowania jako promotory do reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia (RCM), [2] do polimeryzacji przez metatezę z otwarciem pierścienia (ROMP) [3] lub metatezę krzyżową (CM) [4].

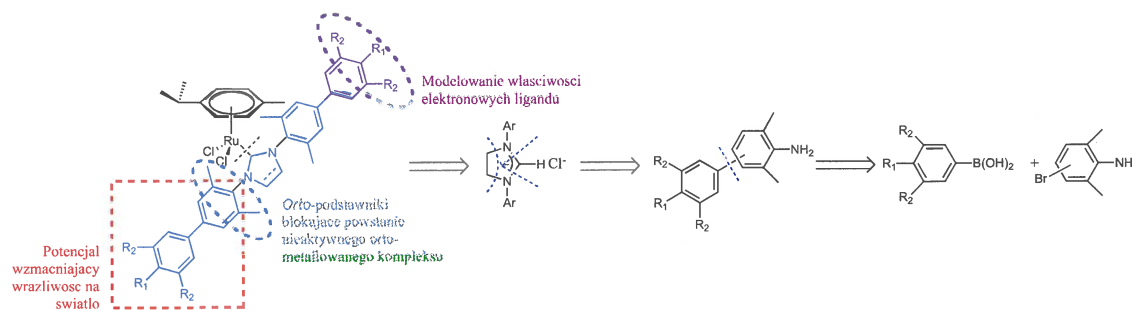
Z drugiej strony, pięcio- i sześcioczłonowe optycznie czynne aminy odgrywają ważną rolę jako biologicznie aktywne moduły strukturalne i kluczowe związki pośrednie w chemii organicznej. Można je znaleźć w wielu związkach biologicznie czynnych, na przykład farmaceutykach i środkach agrochemicznych [5]. Reprezentatywnymi przykładami tej klasy związków są takie leki jak Perindopril i Indolapryl, które są stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, Vitamicyna, która jest aktywna przeciwko niektórym wirusom lub (-)-angustureina i (-)-galipinina, które wykazują działanie cytotoksyczne [6-8]. Najbardziej wygodną i bezpośrednią metodą pozwalającą otrzymać takie optycznie czynne 5- lub 6-członowe zawierające atom azotu nasycone pierścienie jest katalityczne asymetryczne uwodornienie aromatycznych *N*-heterocykli. Ponadto, katalityczne uwodornienie wodorem cząsteczkowym jest zieloną technologią, a jej zastosowanie pozwala osiągnąć znaczne praktyczne korzyści w zakresie ograniczenia ilości odpadów i „atom economy” [9].

4.4. Synteza nowych amin i biarylowych związków *N*-heterocyklicznych - składowych kompleksów Ru-NHC do syntezy materiałów dentystycznych

Badania omówione w pierwszej części rozprawy habilitacyjnej mają na celu poszukiwania nowych katalizatorów zawierających *N*-heterocykliczne karbeny (NHC) i ich zastosowanie w procesach katalitycznych, a zwłaszcza w fotoindukowanej polimeryzacji z otwarciem pierścienia na drodze metatetycznej (ROMP), w celu uzyskania materiałów do zastosowań medycznych takich jak polimerowe wypełnienia dentystyczne. Wcześniejsze badania, prowadzone w Liège, wykazały istotny wpływ etapu fotochemicznej aktywacji katalizatora podczas ROMP cykloolefin w obecności kompleksów ruten-NHC-aren generowanych z odpowiednich soli imidazoliowych lub imidazolidyniowych z grupami 2,4,6-trimetylofenylo (mezytylo) i 2,6-diizopropylfenyłowymi usytuowanymi na atomach azotu [10].

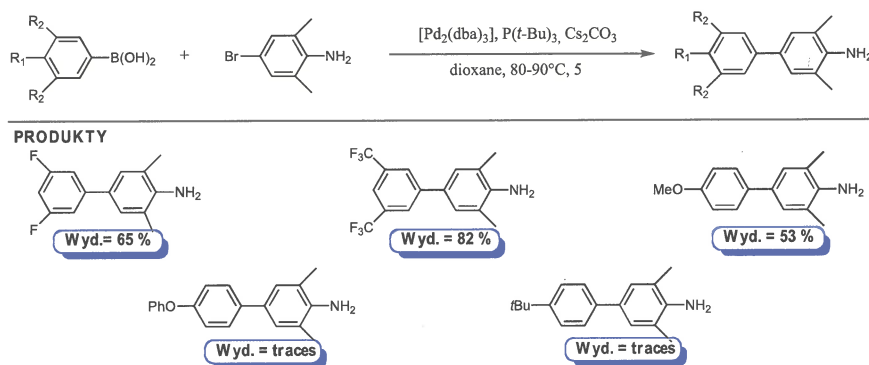


W celu zwiększenia aktywności katalizatora zaproponowaliśmy zastąpienie grup mezytylowej i 2,6-diizopropylfenylowej znajdujących się na atomach azotu w pierścieniu imidazolu lub imidazolidyny przez bardziej sprzężone grupy biarylowe, które mogłyby zwiększyć wrażliwość *N*-heterocyklicznych ligandów karbenowych i sprzyjać absorpcji światła widzialnego jednocześnie silniej inicjując proces polimeryzacji. Pierwsze testy wykazały, że obecność grup alkilowych na obu pozycjach *orto*- w podstawnikach fenylowych ma zasadnicze znaczenie dla aktywności katalitycznej, a brak *orto*-podstawników prowadzi do powstania nieaktywnych *orto*-metalowanych kompleksów rutenu [11]. Ponadto wprowadzenie dodatkowych elektronodonorowych lub elektronoakceptorowych grup na oba z biarylowych podstawników daje dodatkowe możliwości modelowania właściwości fizycznych i chemicznych ligandu NHC co czyni je bardzo atrakcyjnymi składowymi katalizatorów. Tak więc w pierwszym etapie skoncentrowaliśmy się na przygotowaniu małej biblioteki *meta*- lub *para*- podstawionych 3,5-dimetylobifenyl-4-yloamin będących substratem wyjściowym w syntezie serii nowych soli imidazoliowych oraz ich nasyconych odpowiedników (soli imidazolidyniowych), zróżnicowanych pod względem właściwości elektronowych i sterycznych.

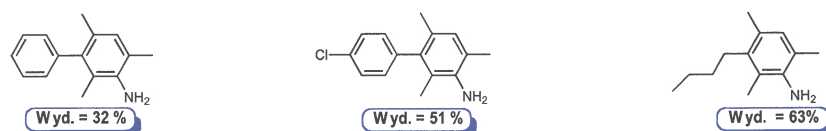


Artykuł **H-1** opisuje syntezę nowych bifenylowych amin poprzez reakcję sprzęgania Suzuki-Miyaury.

Jakkolwiek sprzęganie Suzuki-Miyaury jest dobrze znaną reakcją, istnieje tylko kilka układów katalitycznych, które wykazują tolerancję na grupy aminowe [12]. Stosując metodę Fu ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (dba = dibenzylidenoaceton), tri-*tert*-butylofosfina, i węglan cezu), do reakcji z 4-bromo-2,6-dimetyloaniliny z kwasem 3,5-bis(trifluorometylo)fenyloboronowym, 3,5-difluorofenyloboronowym lub 4-metoksyfenyloboronowym uzyskaliśmy pożądane bifenyloaminy z dobrą lub umiarkowaną wydajnością (82%, 65% i 53%, odpowiednio). Uzyskane wyniki wskazują wyraźnie na korzystny wpływ elektronoakceptorowych podstawników na reaktywność kwasów fenyloboronowych. Niemniej jednak, w reakcji 2,6-dimetyloaniliny z kwasem 4-fenoksyfenyloboronowym i 4-*tert*-butylofenyloboronowym zaobserwowano tylko śladowe ilości pożądanych biarylowych amin.

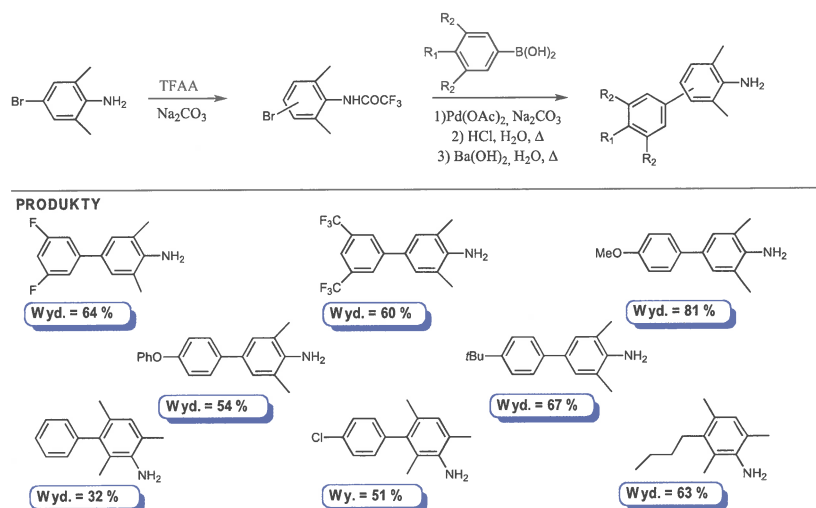


Aby rozszerzyć bibliotekę pochodnych 4-aminobifenyłu zsyntetyzowaliśmy również kilka izomerów 3-bifenyloaminy stosując procedurę zaproponowaną przez Fu ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(t\text{-Bu})_3/\text{Cs}_2\text{CO}_3$). Odpowiednie 3-bifenyloaminy otrzymaliśmy z wydajnością 32-63%.



Szukając bardziej uniwersalnego i skutecznego układu katalitycznego do sprzęgania naszych bogato-elektronowych anilin z kwasami boronowymi podstawionymi różnymi elektronoakceptorowymi i elektronodonorowymi grupami, przeprowadziliśmy reakcje 4-bromo-2,6-dimetyloaniliny z kwasem 4-*tert*-butylofenyloboronowym przy użyciu Pd(OAc)₂, Pd(OAc)₂/PPh₃ i Pd(PPh₃)₄ w połączeniu z różnymi zasadami (Na₂CO₃, aq. Na₂CO₃, i Et₃N) w różnych warunkach. Niestety nie zaobserwowaliśmy żadnej poprawy, w reakcji powstało wiele produktów ubocznych wynikających między innymi z dehalogenacji lub utraty grupy B(OH)₂, ponadto wiadomo także, że w obecności Pd(PPh₃)₄ mogą powstawać pochodne aryłowe związane z fosfiną.

W celu uniknięcia niepożądanego koordynacji grupy aminowej do palladu, która prowadzi do zatrucia katalizatora, zablokowaliśmy aminę via trifluoroacetamid [13]. Roztwór pochodnej aniliny w eterze dietylowym został potraktowany nadmiarem bezwodnika kwasu trifluorooctowego (TFAA) w obecności Na₂CO₃ w temperaturze 0 °C co w przeciągu 40 minut pozwoliło otrzymać 2,2,2-trifluoro-*N*-(4'-bromo-2,6-dimetylobifenyl-4-ylo)acetamid ze 100 % wydajnością [14]. Następnie wydzielony produkt sprzężono z 1,1 eq. żądanego kwasu boronowego w metanolu w obecności Pd(OAc)₂ i Na₂CO₃ pod działaniem ultradźwięków. Usunięcie grupy zabezpieczającej z aminy dało dostęp do *meta*- lub *para*-podstawionych 3,5-dimetylobifenyl-4-yloamin zawierających zarówno grupy elektrodonorowe, jak i elektronoakceptorowe z umiarkowaną do dobrej wydajnością (54 -81%).

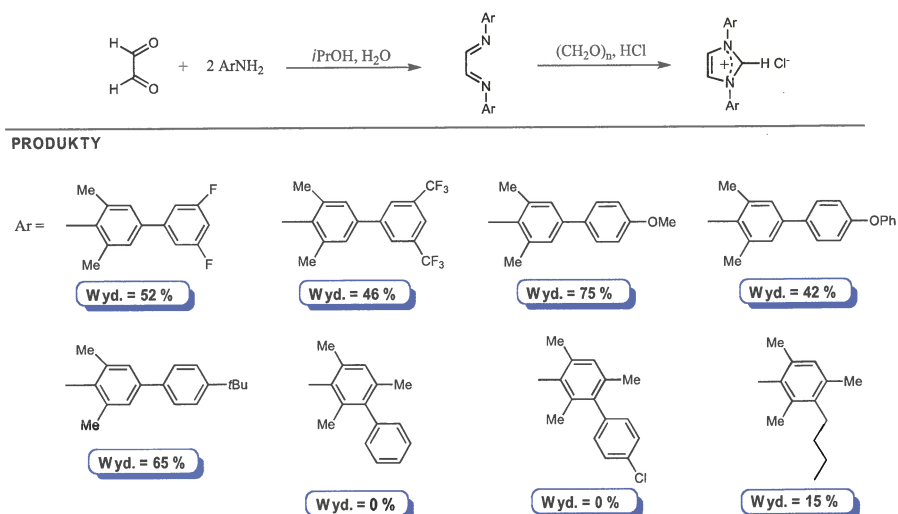


Trudności napotymane podczas sprzęgania 4-bromo-2,6-dimetyloaniliny z pewnymi kwasami boronowymi są związane przede wszystkim z bogato-elektronową naturą 4-bromo-2,6-

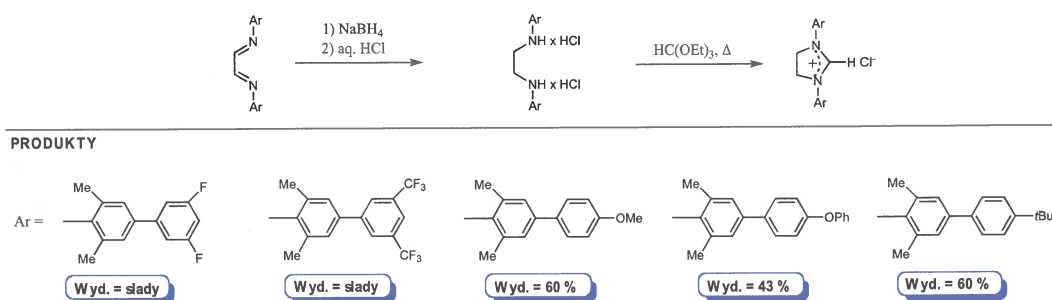
dimetyloaniliny. Wiadomo, że utleniająca addycja przebiega znacznie wolniej dla halogenków arylowych posiadających w pierścieniu grupy elektrodonorowe w pozycji 2 lub pozycji 4 w stosunku do halogenu [15]. Mimo to cel został osiągnięty. Zsyntetyzowaliśmy szereg nowych di-orto-podstawionych aryloamin, w celu przekształcenia ich w odpowiednie chlorki imidazoliowe i imidazolidyniowe.

Artykuł **H-2** opisuje syntezę nowych imidazoliowych i imidazolidyniowych soli i ich zastosowanie w indukowanej światłem widzialnym polimeryzacji poprzez metatezę z otwarciem pierścienia.

Po przygotowaniu serii różnych biarylowych amin w drodze reakcji sprzęgania Suzuki-Miyaura, kolejnym etapem była synteza nowych soli imidazoliowych i imidazolidyniowych, prekursorów kompleksów Ru-NHC, katalizatorów do metatetycznej polimeryzacji cyklooktenu z otwarciem pierścienia. Synteza typu *one-pot*, jonów 1,3-diaryl-imidazol-2-ylidienowych z glioksalu, aromatycznej aminy i z paraformaldehydem w obecności kwasu nieorganicznego, jest bardzo problematyczna, i z reguły prowadzi do mieszaniny pożądanego związku heterocyklicznego i produktów ubocznych. Tak więc zastosowaliśmy znaną już dwuetapową procedurę zaproponowaną początkowo przez Arduengo [16], a następnie zmodyfikowaną przez Nolana [17]. Ta metodologia obejmuje kondensację glioksalu z dwoma równoważnikami aryloaminy uzyskując odpowiednią zasadę Schiffa, a następnie cyklizację z paraformaldehydem jako *C1 building block* w warunkach kwasowych. Procedurę tę zastosowano do serii wcześniej otrzymanych *para*- i *meta*-podstawionych difenylamin (**H-1**), co pozwoliło wyizolować odpowiednie chlorki imidazoliowe z wydajnościami dobrymi do umiarkowanych o zadowalającej czystości. Najwyraźniej obecność grup elektronodonorowych w jednostkach bifenylowych miała korzystny wpływ na proces cyklizacji. Reakcja cyklizacji pochodnej *para*-metoksy została przeprowadzona z 75% wydajnością, podczas gdy fluorowane związki podstawione grupami elektronoakceptorowymi (F, CF₃) pozwoliły otrzymać odpowiednie chlorki imidazoliowe z wydajnością jedynie 52 i 46%.

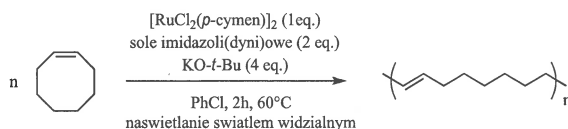


Odpowiednie sole imidazolidyniowe otrzymano na drodze redukcji biarylowych diimin w obecności borowodorku sodowego i kwasu solnego do dichlorowodorków diamin, stosując procedurę Grubbsa. Acykliczne związki pośrednie były następnie poddane cyklizacji z ortomrówczanem trietylu w obecności katalitycznych ilości kwasu mrówkowego. Cyklizacja nasyconych pierścieni przebiegała na ogół z niższymi wydajnościami w porównaniu z ich nienasyconymi odpowiednikami, mimo to zaobserwowaliśmy taką samą tendencję: lepszą wydajność (43-60%) otrzymano w obecności grup elektronodonorowych (OMe OPh , *t*Bu), natomiast podczas cyklizacji związków zawierających elektronoakceptorowe fluorowane podstawniki (F, CF₃) otrzymaliśmy tylko śladowe ilości odpowiednich soli imidazolidyniowych.

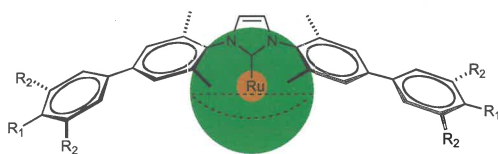


W trzecim etapie, zbadaliśmy aktywność katalityczną wszystkich wcześniej zsyntezowanych chlorków imidazoliowych i imidazolidyniowych w katalizowanej kompleksami Ru-NHC fotoindukowanej polimeryzacji w drodze metatezy z otwarciem pierścienia (ROMP) (**H-2**). W niniejszym badaniu, *N*-heterocykliczne karbenowe (NHC) ligandy są generowane *in situ* przez deprotonowanie soli imidazoliowych lub imidazolidyniowych w obecności KO*t*Bu. Wolne karbeny

są natychmiast wyłapywane poprzez $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymen})]_2$ przed dodaniem cyklooktenu i rozpoczęciem metatetycznej polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROMP).



Reakcję prowadzono w chlorobenzenie w temperaturze 60°C w atmosferze argonu przez 2 h, naświetlając mieszaninę reakcyjną “zimną białą” 40 W świetłówką umieszczoną w odległości 10 cm od Pyreksowych kolb reakcyjnych. We wszystkich eksperymentach przeprowadzanych w obecności chlorków imidazoliowych, powstały polioktenamer cechujący się wysoką masą cząsteczkową, wydzielono w wysokiej wydajności rzędu 83-92%. W drugiej serii eksperymentów badano aktywność katalityczną chlorków imidazolidyniowych w katalizowanej Ru-NHC i indukowanej światłem polimeryzacji cyklooktenu poprzez metatezę z otwarciem pierścienia (ROMP). Chlorek imidazolidyniowy zawierający grupę metoksyłową był niemal równie aktywny jak jego nienasycony analog i pozwolił otrzymać polioktenamer z 83% wydajnością. Natomiast chlorki imidazolidyniowe zawierające na odległych pozycjach *para* podstawniki fenoksyłowy i *tert*-butylowy dały zaledwie 11% wydajności w przypadku chlorku imidazolidyniowego z grupą fenoksyłową i 0% wydajności z zastosowaniem chlorku imidazolidyniowego z grupą *tert*-butylową. Ponadto przeprowadziliśmy również katalizowaną rutenem, indukowaną światłem polimeryzację cyklooktenu przez metatezę z otwarciem pierścienia (ROMP) w obecności chlorku 1,3-dimezytyloimidazoliowego (IMesHCl) i chlorku 1,3-dimezytyloimidazolidyniowego (SIMesHCl). Otrzymane wyniki pokazały, że przeciwnie do naszych oczekiwań wprowadzenie dodatkowego pierścienia fenylowego na aryłowy podstawnik atomu azotu w karbenie nie zwiększa aktywności katalitycznej. Brak efektu sterycznego nie jest niespodzianką z uwagi na sztywność grupy bifenyłowej. Oddalony pierścień fenylu i umieszczone na nim podstawniki, znajdują się zbyt daleko od sfery koordynacyjnej rutenu, by mogły oddziaływać na miejsce aktywne, i nie mają wpływu na wartość % V_{Bur} [18]. Niemniej jednak byliśmy zaskoczeni brakiem efektu elektronowego. Uzyskaliśmy podobne wyniki używając chlorki imidazoliowe lub imidazolidyniowe podstawione na jednostkach bifenyłowych zarówno grupami elektronoakceptorowymi (CF_3) jak grupami elektronodonorowymi (OMe).

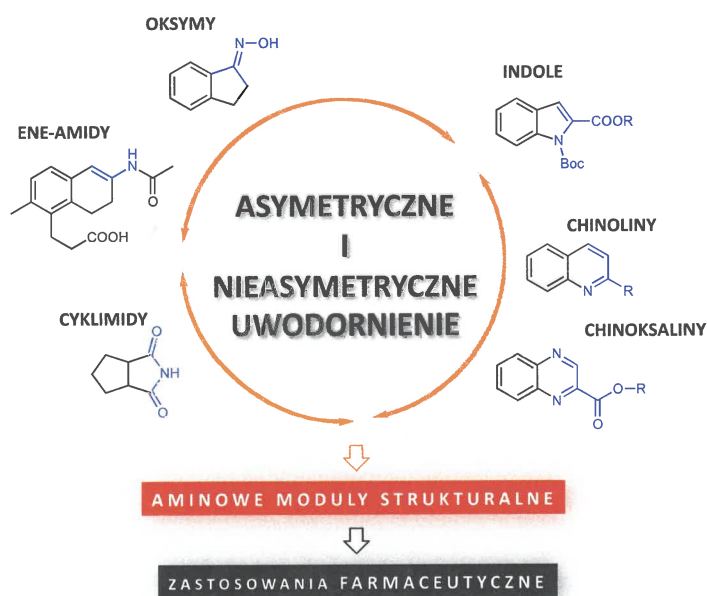


Poszerzenie tych badań zawarte w patencie "Dental Materials Polymerizable by Photo-Induced Ring-Opening Metathesis Polymerization of Cyclic Olefins", N. Mosners, A. F. Noels, L. Delaude, A. Maj, 2006, EP1614410, US20060004158 potwierdziło użyteczność nowych kompleksów typu Ru-NHC do syntezy polimerowych wypełnień dentystycznych.

4.5 Synteza biologicznie czynnych amin na drodze katalitycznego uwodornienia

Innym ważnym celem badań wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej jest poszukiwanie nowych i selektywnych metod syntezy chiralnych lub achiralnych, cyklicznych i acyklicznych amin w celu uzyskania aminowych syntonów do potencjalnych zastosowań farmaceutycznych.

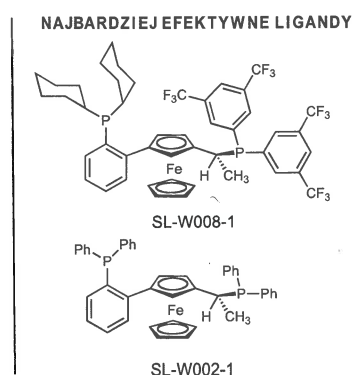
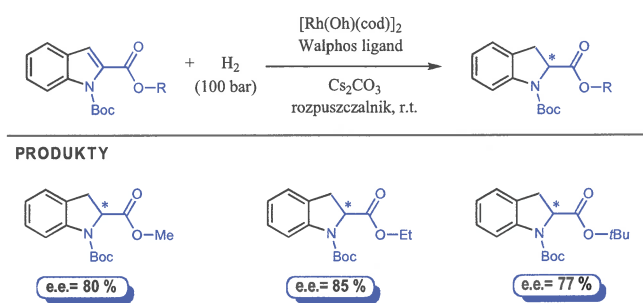
Najbardziej bezpośrednim, ekonomicznym i eleganckim sposobem uzyskania takich aminowych bloków syntetycznych jest katalityczne asymetryczne lub nieasymetryczne uwodornienie ich nienasyconych prekursorów. W szczególności byliśmy zainteresowani katalitycznym uwodornieniem enamidów, oksymów, indoli, chinolin, chinoksalin i cyklimidów.



Pięciocłonowe cykliczne syntony aminowe są obecne w wielu biologicznie czynnych cząsteczkach, jako przykład mogą być podane dwa związki stosowane w leczeniu nadciśnienia: Indolapril i Perindopril. Charakterystyczny indolinowy pierścień obecny w obu tych lekach można otrzymać przez katalityczne uwodornienie pochodnych indoli będących ich bezpośrednimi nienasyconymi prekursorami. Indole ze względu na ich aromatyczność są bardzo wymagającymi

substratami do uwodornień, z tego więc powodu katalityczne uwodornienie indoli jest mało rozpoznane. Przed rozpoczęciem badań nad tym projektem, znane były tylko dwa układy katalityczne zdolne do uwodornienia indoli i oba były oparte na niekomercyjnym i bardzo trudnym do syntezy trans chelatującym ligandzie TRAP [19].

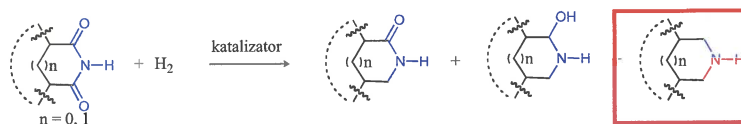
W celu przełamania aromaticzności jako modelowy substrat do badań, wybraliśmy pochodną estrową indoli podstawioną na atomie azotu. W przeprowadzonych testach skoncentrowaliśmy się na screeningu różnych kompleksów Rh oraz bisfosfinowych ligandów o dużym kącie stożkowym i opracowaliśmy zupełnie nowy układ katalityczny oparty na komercyjnie dostępnym kompleksie rodzaju $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2$ i bisfosfinowych ligandach z rodziny Walphos. Badaliśmy uwodornienie takich 2-funkcjonalizowanych pochodnych indoli jak estry: metylowy, etylowy i *tert*-butylowy, w których atom azotu był zabezpieczony przez grupę Boc. Najwyższą enancjoselektywność 85% e.e. zaobserwowano w uwodornieniu estru etylowego, w obecności ligandu: SL-W008-1.



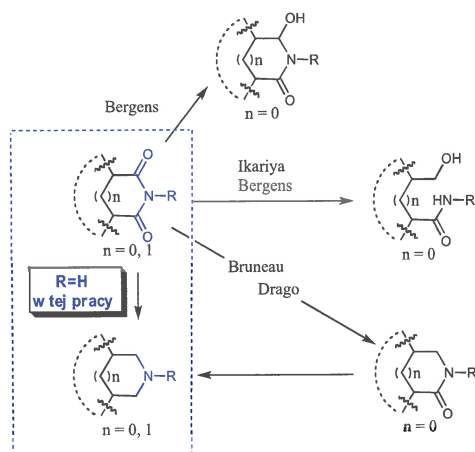
Publikacja **H-3** opisuje **nowy wysoce reaktywny i enancjoselektywny układ katalityczny przeznaczony do asymetrycznego uwodornienia pochodnych indoli**, który jest wygodną alternatywą dla bardzo trudnego do zsyntetyzowania katalizatora Rh-PhTRAP. Badany układ katalityczny jest łatwo dostępny i przygotowany *in situ* z komercyjnie dostępnych kompleksów Rh i ligandów z grupy Walphos. Dodatkowo posiada on inne zalety: jest aktywny w temperaturze pokojowej i odporny na obecność niewielkiej ilości wody, co jest bardzo istotne w zastosowaniach przemysłowych.

Badania przedstawione w pracy **H-4** opisują **całkowitą redukcję (hydrodeoksygenację) wolnych niepodstawionych na atomie azotu cyklicznych imidów do cyklicznych amin**. Katalityczna redukcja cyklicznych imidów może potencjalnie prowadzić do wielu różnych produktów takich jak laktamy, hydroksyaminy i aminy. Dużym wyzwaniem w przypadku tej reakcji jest ukierunkowanie

jej selektywności na otrzymanie cyklicznej aminy. Kontrolę selektywności można prowadzić poprzez rozsądny wybór katalizatora i dobór optymalnych warunków reakcji, katalizator musi selektywnie zredukować obie grupy C=O do CH₂ bez przerywania cyklu.

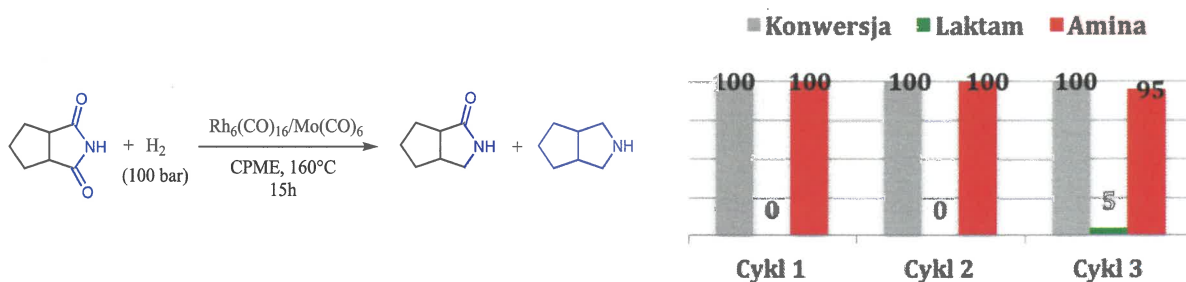


Redukcja cyklicznych imidów w łagodnych homogenicznych warunkach prowadzi jedynie do laktamów i hydroxylaktamów. Patton i Drago, jak również Bruneau et al. opisali redukcję cyklicznych imidów w obecności katalizatora rutenowego, niemniej jednak w podanych przez nich warunkach reakcja zakończyła się jedynie na redukcji pierwszej grupy karbonylowej i utworzeniu laktamów [20]. Podobnie dwufunkcyjne katalizatory ruten/NH zaproponowane przez Ikariya et al. [21] i Bregens et al. [22] nie zapewniają całkowitej redukcji: reakcja zatrzymuje się na uwodornieniu pierwszej funkcji C=O do grupy hydroksylowej, bez interakcji z drugim C=O. Ponadto w warunkach reakcji doszło do rozerwania cyklu. Literatura opisuje głównie całkowitą redukcję *N*-podstawionych cyklimidów [23]. Natomiast całkowita redukcja cyklicznych imidów niepodstawionych na atomie azotu była przeprowadzona tylko w obecności tlenku miedziowo-chromowego w bardzo wymagających warunkach (200-400 bar H₂ i w temperaturze 250 ° C) [24].

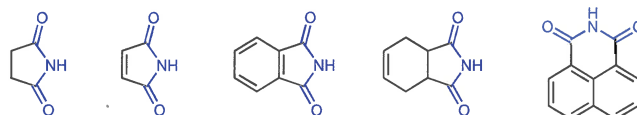


Opracowaliśmy nowy układ katalityczny oparty na heterogenicznym katalizatorze, który jest zdolny do selektywnej redukcji (hydrodeoksygenacji) niepodstawionych cyklimidów do odpowiednich cyklicznych amin, w dodatku w znacznie łagodniejszych warunkach niż te, które są dotychczas opisane w literaturze. Jako modelowy substrat do przeprowadzonych testów wybraliśmy bicykliczny imid (tetrahydrocyklopenta[*c*] pirolo-1,3(2*H*, 3*aH*)-dion). Jego redukcja daje dostęp do

związku, który może być użyty jako półprodukt w syntezie Gliklazydu stosowanego w leczeniu cukrzycy typu 1 lub Terapleviru używanego w przypadku zapalenia wątroby. Katalizator jest generowany *in situ* z $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$ i $\text{Mo}(\text{CO})_6$, reakcja jest przeprowadzona w 100 barach wodoru i w 160°C , warunki te są znacznie łagodniejsze niż wymagane w obecności tlenku miedziowo-chromowego (200-400 bar H_2 i 250°C). Zastosowanie tej metodologii w uwodornieniu tetrahydrocyklopenta[c]pirolo-1,3(2*H*, 3*aH*)-dionu pozwoliło po 15 h na otrzymać odpowiednią cykliczną aminę z wydajnością 100%

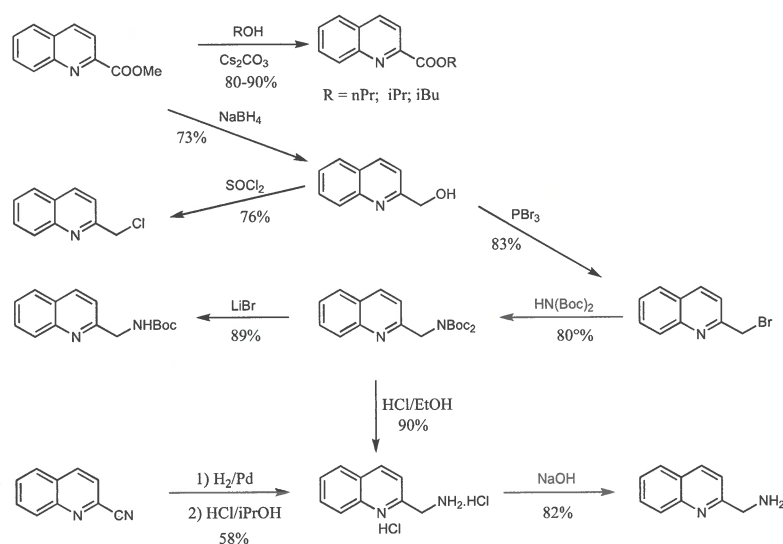


Katalizator był poddany trzykrotnemu recyklingowi, bez utraty aktywności i selektywności. Ponadto reakcja była z powodzeniem przeprowadzona w skali kilku gramów. Opracowana przez nas metodologia została również zastosowana w redukcji innych 5-cio, lub 6-cio członowych mono- lub policyklicznych imidów. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że w przypadku nienasyconych cyklicznych imidów, obserwuj się również uwodornienie pierścienia lub pierścieni aromatycznych.



Następnie zainteresowaliśmy się syntezą chiralnych 6-cio członowych cyklicznych amin poprzez katalityczne asymetryczne uwodornienie. Chiralne 6-cio członowe cykliczne aminy są istotnymi modułami strukturalnymi bardzo często wykorzystywanymi w syntezie farmaceutycznej, obecnymi w takich lekach jak Vitramicina, która wykazuje aktywność antywirusową albo (-)-Angustureina i (-)-Galipinina, które wykazują właściwości cytotoksyczne. Asymetryczne uwodornianie 6-cio członowych heteroaromatycznych pochodnych takich jak: chinoliny, izochinoliny, chinoksaliny było już szeroko badane [25]. Niemniej jednak uwodornienie chinolin ogranicza się zasadniczo do prostych pochodnych podstawionych w pozycji 2 poprzez grupy: alkilowe, aryłowe lub grupy benzyłowe, a dodatkowa funkcja jest na ogół związana z *N*-heterocyklem poprzez co najmniej jeden łącznik metylenowy. Bez względu na znakomite wyniki uzyskane przy użyciu tego typu związków wyjściowych, pożądane jest również rozszerzenie zakresu substratów o 2-

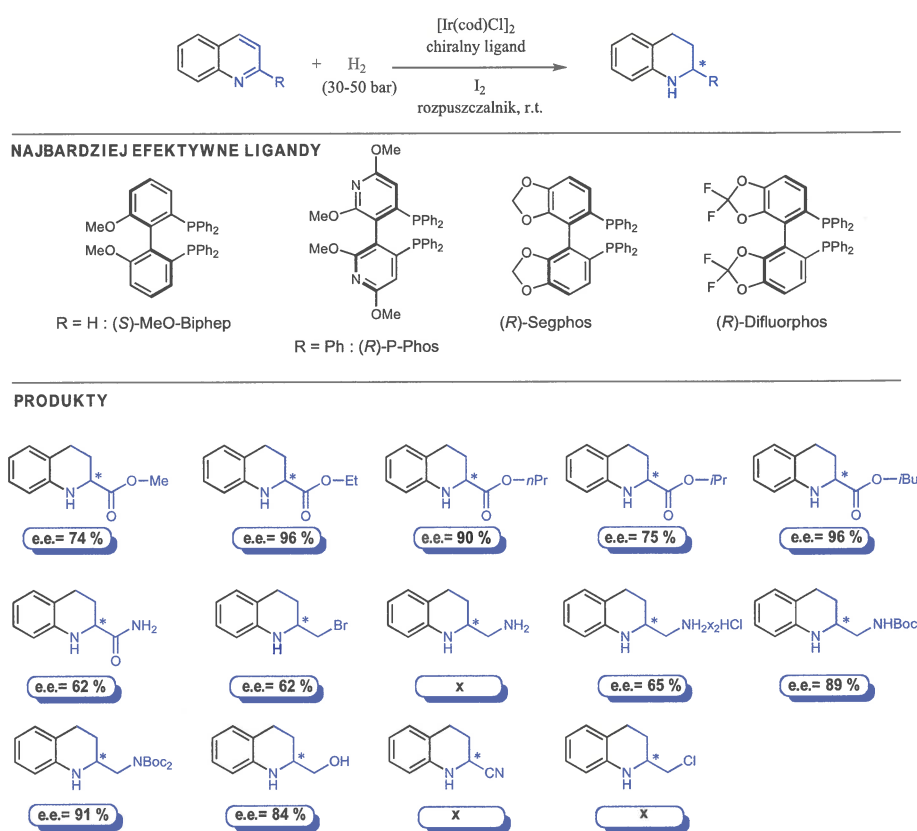
funkcjonalizowane pochodne *N*-heterocykli, w których grupa funkcyjna jest bezpośrednio związana z atomem węgla C2. Kwas 2-chinolinokarboksyowy, jego estry metylowy i etylowy, jak również amidowa i nitylowa pochodna chinoliny i są handlowo dostępne. Tak więc w pierwszym etapie skoncentrowaliśmy się na syntezie nowych 2-funkcjonalizowanych pochodnych chinoliny takich jak: ester propylowy, izopropylowy i 2-izobutyłowy kwasu 2-chinolinokarboksyowego oraz inne pochodne chinolin zawierające w pozycji 2 grupy hydroksylową, aminową (zablokowaną jednym lub dwoma podstawnikami BOC) a także pochodne zawierające atom Cl i Br (**H-5**, **H-6**).



W kolejnym etapie badaliśmy katalityczne asymetryczne uwodornienie wszystkich przedstawionych powyżej 2-funkcjonalizowanych chinolin (**H-5**, **H-6**). W układzie tym katalizator jest generowany *in situ* z użyciem handlowo dostępnego kompleksu $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ i bisfosfinowego ligandu w obecności najbardziej skutecznego aktywatora w uwodornieniu wiązań $\text{C}=\text{N}$ - jodu [25]. Testowaliśmy różne rodziny bisfosfinowych ligandów między innymi ligandy ferrocenowe takie jak Taniaphos lub FerroTANE, ligandy CatASium[®]T, a także bisfosfinowe ligandy atropizomeryczne. Układ katalityczny jest aktywny w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem 30-50 bar wodoru. Najlepsze wyniki uzyskano w obecności katalizatorów zawierających atropizomeryczne ligandy bisfosfinowe takie jak MeO-BIPHEP, Ph-P-PHOS i Difluorphos. Wszystkie z wyżej wymienionych pochodnych chinolin za wyjątkiem: 2-(chlorometylo)chinoliny, chinolino-2-karbonitrylu i chinolin-2-ylometylaminy zostały z powodzeniem uwodornione i dla wszystkich z tych substratów dobraliśmy też optymalne warunki reakcji. W przypadku chinolin-2-ylometylaminy nie zaobserwowano żadnej reakcji, a uwodornienie 2-(chlorometylo)chinoliny i 2-karbonitrylu prowadziło do licznych produktów ubocznych. Najlepsze wyniki (90-96% e.e. i 100%

wydajności) otrzymano w reakcji uwodornienia estrowych pochodnych chinoliny o dłuższych łańcuchach w obecności ligandu Difluorphos. Również uwodornienia substratów NHBoc i NBoc₂ doprowadziły do 100% konwersji z bardzo wysokim e.e. wartości 89-91%. Ponadto katalizator zawierający ligand P-Phos, może być otrzymany na powietrzu bez wstępnego odgazowania i osuszenia rozpuszczalnika i jednocześnie wykazując taką samą reaktywność i enancjoselektywność jak ten, który był przygotowany w obojętnej atmosferze. Reakcję przeprowadzono w skali kilku gramów.

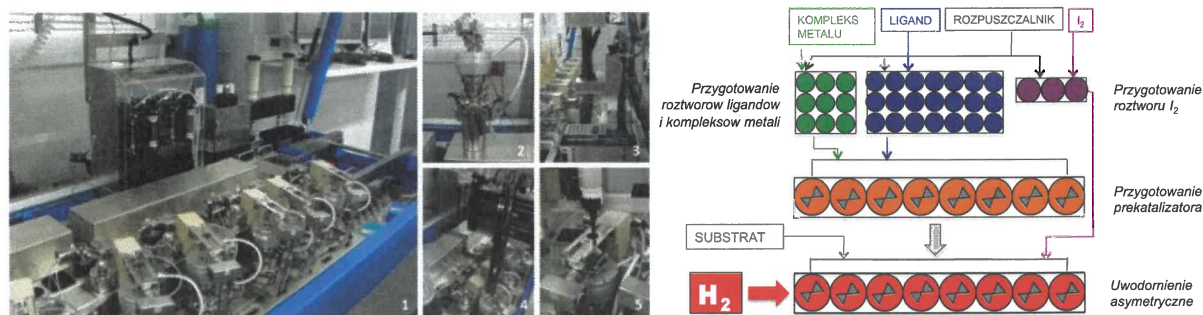
Udowodniliśmy, że 2-funkcjonalizowane pochodne 1,2,3,4-tetrahydrochinoliny można otrzymać przez katalityczne asymetryczne uwodornienie odpowiednich prekursorów chinoliny w obecności katalizatora generowanego *in situ* z [Ir(cod)Cl]₂ i bisfosfinowego ligandu w obecności I₂. Reakcja przeprowadzona w skali kilku gramów pozwoliła uzyskać odpowiednie 1,2,3,4-tetrahydrochinoliny. Układ katalityczny jest nie tylko wysoce reaktywny ale i enancjoselektywny, co wskazuje na wysoki potencjał tej transformacji dla zastosowań przemysłowych.



Następnie zainteresowaliśmy się inną grupą substratów a mianowicie 6-cio członowymi bicyklicznymi heterocyklami, w których dwa atomy azotu są usytuowane tylko na jednym z dwóch

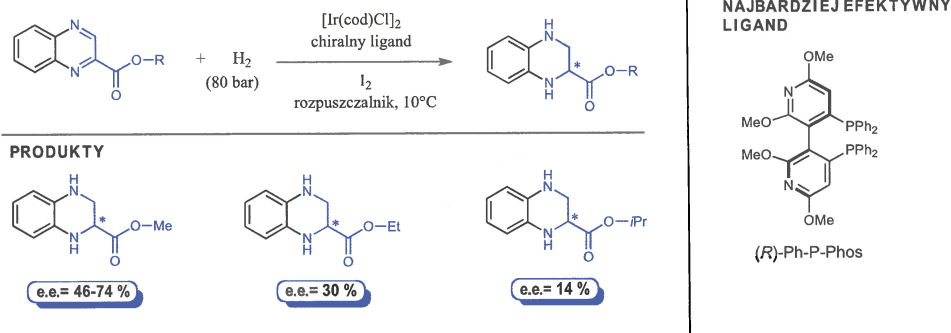
pierścieni aromatycznych, a w szczególności 2-podstawionymi chinoksalinami. Jak do tej pory uwodorniono pod względem chemoselektywnym i enancjoselektywnym tylko chinoksaliny podstawione w pozycji 2 przez grupy alkilowe lub aryłowe. Jednocześnie uwodornienie funkcjonalizowanych chinoksalin jest mało opisane. W 2009 roku Feringa przeprowadził nieudaną próbę uwodornienia metylowego estru chinoksaliny w obecności katalizatora irydowego i ligandu PipPhos [26]. Zainspirowani naszą wcześniejszą pracą nad uwodornieniem 2-funkcjonalizowanych chinolin zsyntezowaliśmy dwie nowe pochodne chinoksaliny takie jak ester etylowy i izopropylowy, a następnie testowaliśmy ich asymetryczne uwodornienie (**H-7**). Oba estry były otrzymane w wyniku transestryfikacji metylowego estru chinoksaliny przeprowadzonej odpowiednio w etanolu lub izopropanolu w obecności katalitycznych ilości węglańca cezu.

W celu przyspieszenia badań nad opracowaniem układu katalitycznego i optymalizacją warunków reakcji, uwodornienie 2-funkcjonalizowanych pochodnych chinoksaliny prowadzono na całkowicie zautomatyzowanej platformie robotycznej Chemspeed Workstation, która pozwala na równoległe prowadzenie testów w 8 indywidualnych autoklawach, jednocześnie zapewniając identyczne warunki pracy takie jak w testach indywidualnych [27]. Specyfiką platformy Chemspeed jest możliwość zautomatyzowania procesów uwodornienia pod ciśnieniem i w wysokiej temperaturze w skali laboratoryjnej w 100 mL autoklawach, które mogą być łatwo przełożone na skalę pilotażową. Platforma Chemspeed jest wyposażona w osiem 100 mililitrowych w pełni zautomatyzowanych reaktorów wysokociśnieniowych (1 i 2). Ponadto platforma umożliwia również prace z wrażliwymi odczynnikami w atmosferze azotu, na dwóch poziomach, poprzez inertyzację indywidualnego autoklawu, jak również poprzez inertyzację całej platformy. Każdy reaktor jest wyposażony w indywidualną regulację ciśnienia, temperatury i niezależnego pomiaru poboru gazu w celu kontroli kinetyki reakcji. Platforma Chemspeed jest wyposażona w dwa różne zautomatyzowane systemy dozujące: grawimetryczny (5) i objętościowy (6), które pozwalają na dozowanie szerokiego zakresu substancji stałych i cieczy zarówno w skali kilku gramów jak i miligramów. Załadunek substancji stałych, jak i dozowanie rozpuszczalników czy gazów a także kontrola ciśnienia i temperatury może być programowana indywidualnie dla każdego z autoklawów wchodzących w skład platformy.



Początkowo badaliśmy efektywność gotowych, handlowo dostępnych kompleksów takich jak $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(R)\text{-Segphos}]$; $\text{RuCl}[(R,R)\text{-TsDPEN}](p\text{-cymen})$ jak również różnych prekursorów bazujących na irydzie ($[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$; $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{Hfac})]$; $[\text{Ir}(\text{coe})_2\text{Cl}]_2$) lub rutenie ($[\text{Ru}(\text{cod})(2\text{-metyloallil})_2]$). Wstępne badania wykazały całkowitą nieaktywność wszystkich testowanych kompleksów rutenu i bardzo małą aktywność $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{Hfac})]$ i $[\text{Ir}(\text{coe})_2\text{Cl}]_2$. Najwyższą aktywność zaobserwowano w przypadku $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ w toluenie w $10\text{ }^\circ\text{C}$ pod ciśnieniem 80 bar wodoru. Przetestowaliśmy różne ligandy fosfinowe z takich grup jak MeO-BIPHEP, Josiphos, Walphos, Taniaphos, CatASium[®]T, Ureaphos, a także takie ligandy jak SKP, Monophos i Quinaphos. Selektowność i enancjoselektowność reakcji była bardzo zależna od struktury użytego ligandu. Wysokie wydajności (powyżej 80%) otrzymano w przypadku użycia kilku konkretnych atropizomerycznych bisfosfin, ligandu Quinaphos i niektórych ligandów ferrocenowych. Najbardziej efektywnymi ligandami zarówno pod względem aktywności, jak i enancjoselektowności okazały się MeO-BIPHEP i Cl-MeO-BIPHEP, które pozwoliły osiągnąć 41% e.e. oraz wydajność rzędu 81% w przypadku MeO-BIPHEP i 74% dla Cl-MeO-BIPHEP. Jednakże, najbardziej dobranym ligandem okazał się P-Phos, który pozwolił otrzymać do 48% e.e. w uwodornieniu estru metylowego przy stosunku substratu do katalizatora wynoszącym 100. W celu podwyższenia enancjoselektowności reakcji przeprowadziliśmy również testy w stosunku substrat/katalizator równym 10, co pozwoliło otrzymać metylowy ester tetrahydrochinoksaliny z 74% wydajnością i z 74 % e.e. co według obecnej wiedzy jest najwyższą wartością uzyskaną w uwodornieniu estrowych pochodnych chinoksalin. Testując różne estry chinoksaliny zauważyliśmy, że zwiększenie objętości sterycznej na grupie estrowej pozwala zwiększyć wydajność reakcji z 82 % w przypadku uwodornienia estru metylowego do 92 % dla estru etylowego a nawet 97 % dla grupy izopropylowej. Niemniej jednak w tym samym czasie zaobserwowaliśmy spadek enancjoselektowności odpowiednio z 46 % do 30 % a następnie 14 %. Asymetryczne uwodornianie estrów chinoksaliny jest bardziej wymagające w porównaniu do uwodornienia odpowiednich

estrów chinolin prawdopodobnie ze względu na większy potencjał koordynacyjny chinoksalin do atomu metalu.



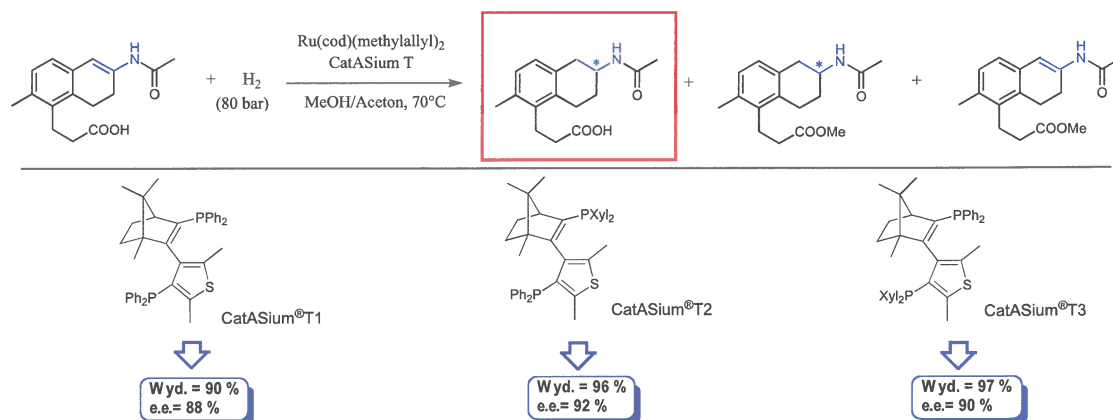
Badania przedstawione w **H-7** stanowią **pierwszy przykład katalitycznego asymetrycznego uwodornienia estrowych pochodnych chinoksalin**. Reakcję przeprowadzono z wysoką wydajnością (do 97%) i enancjoselektywnością (do 74% e.e.).

Innym ciekawym wyzwaniem podjętym w toku badań było opracowanie **nowych metod syntezy chiralnych acyklicznych amin** w drodze katalitycznego asymetrycznego uwodornienia enamidów i oksymów (**H-8** i **H-9**).

Optycznie czynne acykliczne aminy są elementem strukturalnym wielu farmaceutyków i środków agrochemicznych [28]. Kilka reprezentatywnych przykładów to chlorowoderek sertraliny stosowany jako środek przeciwdepresyjny [29] Chlorochina mająca działanie przeciwmalaryczne i pierwotniakobójcze [30], Etambutol - środek przeciwgruźliczy [31] i Rywastygmina stosowana w leczeniu otępienia wywołanego chorobą Alzheimera [32]. Innym przykładem może być Rasagilina używana w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona [33], (*S*)-Ketamina, która jest stosowana do znieczulenia ogólnego, a ostatnio także w badaniach klinicznych jako środek przeciwdepresyjny [34], lub Terutroban, który został przetestowany jako analog kwasu acetylosalicylowego [35].

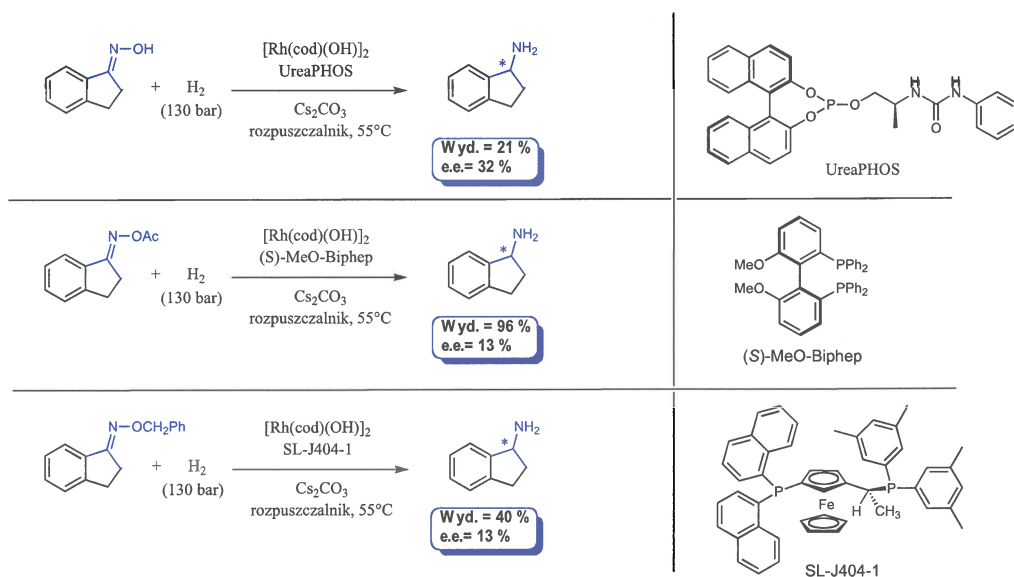
Najpierw zainteresowaliśmy się opracowaniem nowych metod katalitycznego asymetrycznego uwodornienia enamidów, a w szczególności kwasu 3-(6-acetamido-2-metylo-7,8-dihydronaftalen-1-yl)propanowego, co może nam dać łatwy dostęp do optycznie wzbogaconego szkieletu 2-aminotetraliny. 2-Aminotetralina stanowi istotny moduł strukturalny w procesie syntezy Terutrobanu (**H-6**). Asymetryczne uwodornienie enamidów opisano już w literaturze, najbardziej

efektywne układy zostały zaproponowane przez Bruneau i Dixneufa (Ru/(*R*)-BINAP) [36], a także Devocelle et al. (Ru/(*R*)-MeO-BIPHEP) [37]. Oba układy katalityczne były wysoce enancjoselektywne (92-98% e.e.), jednakże pomimo tych ciekawych wyników, zaproponowane układy katalityczne mają mały potencjał w zastosowaniach przemysłowych ze względu na niski stosunek substrat/katalizator ($S/C = 100$), co znacząco ogranicza ich rentowność. Głównym celem w tej pracy było opracowanie nowego układu katalitycznego, który będzie nie tylko wysoce enancjoselektywny, ale także bardzo aktywny. W ramach tego projektu testowaliśmy różne gotowe, handlowo dostępne katalizatory rutenu a także kilka prekursorów rutenowych modyfikowanych bifosfinowanymi ligandami z takich grup jak Binap, MeO-Biphep, Josiphos, Taniaphos, Mandyphos and CatASium[®]T, testy były prowadzone w różnych warunkach temperatury i ciśnienia wodoru. Najbardziej efektywnym i enancjoselektywnym okazał się układ katalityczny **generowany *in situ* z Ru(cod)(C₄H₇)₂ i CatASium[®]T2, pozwolił on otrzymać 2-aminotetralinę z wydajnością 96 % i 92 % e.e. przy stosunku substrat do katalizatora = 250 (H-8). Ponadto kombinacja Ru(cod)(C₄H₇)₂ z (*S*)-MeO-BIPHEP pozwoliła otrzymać odpowiednie aminotetraliny z wydajnością 100% i 85% e.e. przy stosunku substrat/Ru tak wysokim jak 2000 (H-8).**



W artykule H-9 przedstawiliśmy nowe metody syntezy chiralnych amin na drodze asymetrycznego uwodornienia oksymów. W literaturze jest opisanych zaledwie kilka przykładów asymetrycznego uwodornienia oksymów. W 1975 Botteghi uwodornił katalitycznie oksym *tert*-butylofenylowy w obecności kompleksu rutenu, a otrzymana amina wykazywała zaledwie 14,5% e.e. [38]. Około dwie dekady później, Alper poinformował o asymetrycznym uwodornieniu mieszaniny izomerów E i Z oksymu w obecności katalizatorów na bazie rutenu dających dostęp do odpowiednich amin z maksymalnie 29% e.e. [39]. Trzy lata później Chan opisał pierwszy przykład uwodornienia dwóch izomerów Z i E oksymu acetofenonu w obecności katalizatorów rodu. [40] Udowodnił on, że enancjoselektywność była zależna od konfiguracji substratu Z / E i szybkości

izomeryzacji. W 2001, Jiang przedstawił uwodornienie asymetryczne keto oksymów w obecności neutralnego kompleksu Ir-DPAMPP, system ten pozwolił otrzymać odpowiedni ester aminowy z dużą enancjoselektywnością (do 93%) ale niestety z niską wydajnością [41]. Niedawno Zhang [42] oraz Robert i Berg [43] przedstawili oddzielnie efektywne asymetryczne uwodornienie octanu oksymu i oksymu w obecności chiralnych katalizatorów rutenu i rodu. W obu przypadkach, ilość katalizatora wynosiła co najmniej 10 mol %. Jako modelowy substrat do przeprowadzonych testów wybraliśmy handlowo dostępny (E)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on, którego uwodornienie daje dostęp do (E)-2,3-dihydro-1H-inden-1-aminy, będącej prekursorem stosowanej w leczeniu choroby Parkinsona Rasagiliny. W celu opracowania nowego systemu prowadzącego do selektywnego uwodornienia oksymów i otrzymania chiralnych amin testowaliśmy różne prekursory katalizatorów jak również różne grupy ligandów fosfinowych w zróżnicowanych warunkach temperatury i ciśnienia. Powszechnie stosowane w uwodornieniu wiązań C=N katalizatory irydowe aktywowane w obecności jodu, okazały się być nieaktywne w asymetrycznym uwodornieniu (E)-2,3-dihydro-1H-inden-1-onu. Niemniej jednak zaobserwowaliśmy, że $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{OH})_2]$ w połączeniu z mono- lub bisfosfinowymi ligandami prowadzi do uzyskania pożądanej chiralnej aminy. Największą aktywność i enancjoselektywność otrzymaliśmy w temperaturze 55 °C i pod ciśnieniem 130 bar wodoru. Obecność Cs_2CO_3 w środowisku reakcji była niezbędna do uzyskania wysokiej konwersji. Największą wydajność (98 - 100 %) pożądanej (E)-2,3-dihydro-1H-inden-1-aminy uzyskano w obecności takich bifosfinowych ligandów jak: MeO-Biphep, Segphos, Josiphos (J404) i MeBophos, niemniej jednak najwyższą enancjoselektywność zaobserwowano w obecności Ureaphos (32% e.e.). W celu zwiększenia enancjoselektywności reakcji zaproponowaliśmy zmodyfikowanie substratu i zmianę otoczenia w sąsiedztwie atomu azotu. Zsyntetyzowaliśmy więc octan oxymu indanu i eter benzylový oksymu indanonu. Pierwszy przez reakcję wolnego oksymu z bezwodnikiem octowym w obecności katalitycznej ilości dimetyloaminopirydyny (DMAP) oraz w przypadku eteru benzylového reakcję wolnego oksymu z bromkiem benzyłu, w obecności Ag_2O . Następnie nowe substraty były uwodornione w optymalnych warunkach (55°C i 130 bar H_2) w obecności prekursora rodowego niemniej jednak nie zaobserwowano poprawy enancjoselektywności.



Podsumowując, w pracy **H-9** opisano pierwszy przykład katalitycznego asymetrycznego uwodornienia oksymu indanonu i jego dwóch pochodnych, w obecności katalizatorów na bazie rodu i bisfosfinowych ligandów.

4.6 Podsumowanie wyników i wnioski

Program badawczy przedstawionej rozprawy habilitacyjnej może być podzielony na dwie główne części, a jego motywem przewodnim są aminy i *N*-heterocykle do zastosowań medycznych. Pierwsza część odnosi się do projektowania nowych amin i związków *N*-heterocyklicznych oraz ich zastosowania jako część składowa katalizatorów do fotoindukowanej polimeryzacji metatetycznej z otwarciem pierścienia w celu otrzymania nowych materiałów do wypełnień dentystycznych. Druga część opisuje opracowanie nowych sposobów katalitycznego uwodornienia w celu otrzymania cyklicznych i acyklicznych, chiralnych lub achiralnych aminowych syntonów dla syntezy farmaceutycznej.

W pierwszej części opracowano i zsyntetyzowano nowe chlorki imidazoliowe i imidazolidyniowe będące prekursorami nowych katalizatorów typu Ru-NHC. Dużym wyzwaniem podjętym w ramach tego projektu było opracowanie nowej metodologii reakcji sprzęgania Suzuki Miyaura tak trudnego substratu jak bogato-elektronowa 4-bromo-2,6-dimetyloanilina. Ponadto udowodniliśmy wysoką aktywność opracowanych przez nas katalizatorów w fotoindukowanej polimeryzacji cyklooktenu w drodze metatezy z otwarciem pierścienia (ROMP), a późniejsze badania zawarte w patencie "Dental

Materials Polymerizable by Photo-Induced Ring-Opening Metathesis Polymerization of Cyclic Olefins", N. Mosners, A. F. Noels, L. Delaude, and A. Maj, 2006, EP1614410, US20060004158 wykazały ich przydatność w syntezie polimerowych wypełnień dentystycznych.

W drugiej części opisano nowe wysoce efektywne metody katalitycznego uwodorniania, dające dostęp do różnych bardzo pożądaných w syntezie farmaceutycznej aminowych syntonów, w tym optycznie wzbogaconych amin, oraz chiralnych 5-cio i 6-cio członowych *N*-heterocykli. Wśród badanych substratów znajdowały się wolne oksymy, 2-funkcjonalizowane indole, chinoliny i chinoksaliny a także niepodstawione cykliczne imidy. Katalityczne uwodornienie wymienionych substratów było trudnym wyzwaniem bardzo mało lub w ogóle nieopisanym w literaturze. Ponadto zreferowane w pracach badawczych metody wykorzystują łatwodostępne prekursorzy katalizatorów, a użyty w reakcji hydrodeoksygenacji katalizator heterogeniczny może być poddany recyklingowi.

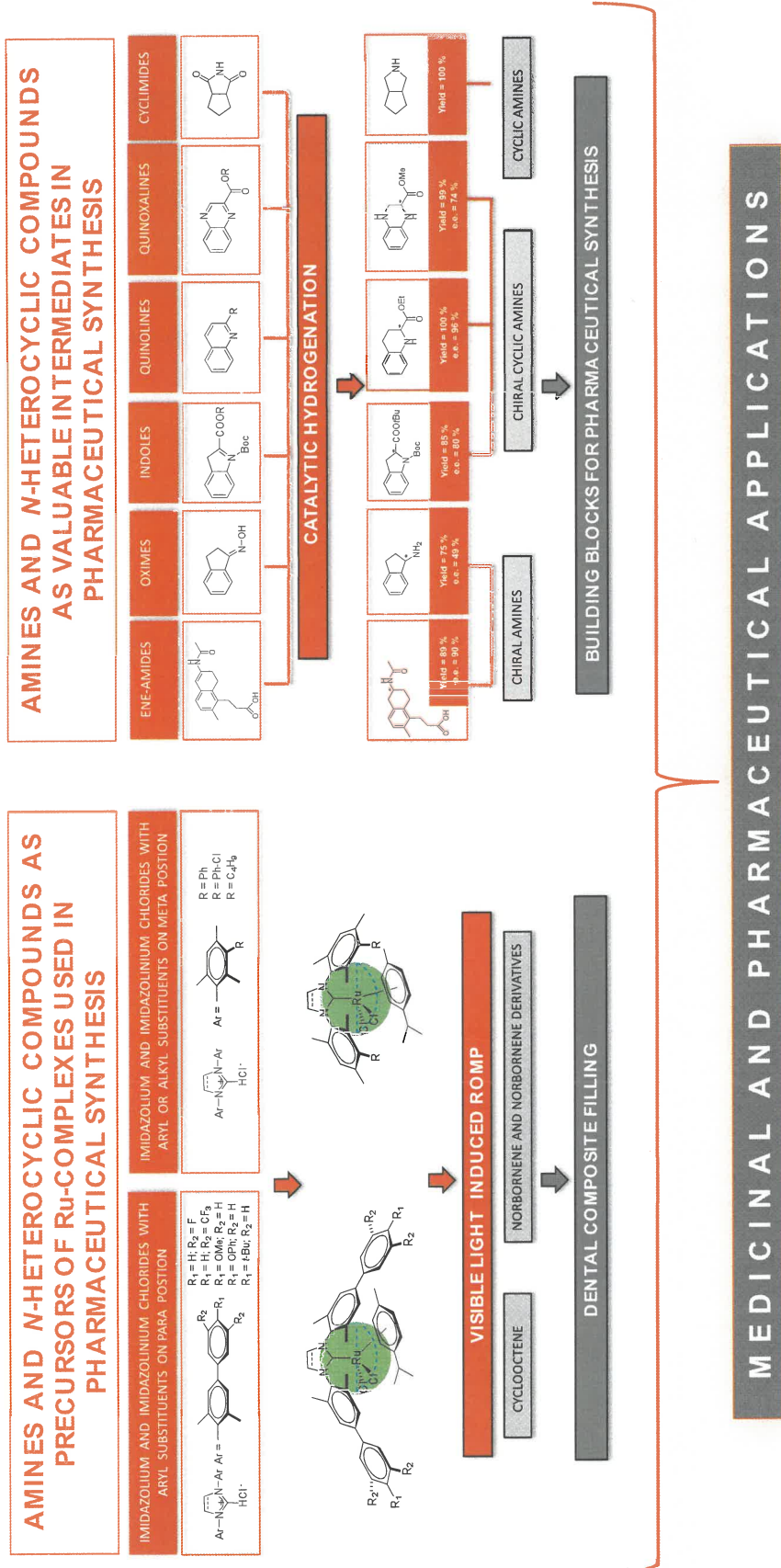
Najważniejsze osiągnięcia pracy:

1. Zaprojektowanie nowych katalizatorów z *N*-heterocyklicznymi ligandami do fotoindukowanej polimeryzacji w drodze metatezy z otwarciem pierścienia. W tym celu opracowano metodę syntezy serii nowych di-*orto*-podstawionych aryloamin, które następnie pozwoliły na przygotowanie nowych chlorków imidazoliowych i imidazolidyniowych z różnymi podstawnikami aryłowymi i biaryłowymi.
2. Połączenie powyższych chlorków imidazoliowych i imidazolidyniowych z $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymen})]_2$ dało dostęp do wysoce efektywnych katalizatorów do fotoindukowanej polimeryzacji metatetycznej z otwarciem pierścienia. Dalsze badania nad tymi katalizatorami potwierdziły ich przydatność do przygotowania nowych materiałów do wypełnień stomatologicznych.
3. Opracowanie nowej, bardzo efektywnej i enancjoselektywnej metody otrzymywania chiralnych 5-cio członowych cyklicznych amin w drodze katalitycznego, asymetrycznego uwodornienia pochodnych indoli.
4. Opracowanie nowej, bardzo efektywnej metody katalitycznej hydrodeoksygenacji niepodstawionych cyklicznych imidów w celu otrzymania cyklicznych amin. O szczególnej atrakcyjności tej metody stanowią relatywnie łagodne warunki jak

również możliwość skutecznego recyklingu heterogenicznego katalizatora.

5. Synteza nowych 2-funkcjonalizowanych pochodnych chinolin i chinoksalin oraz opracowanie nowej efektywnej katalicznej metody ich asymetrycznego uwodornienia w celu otrzymania 6-cio członowych cyklicznych amin.

6. Opracowanie nowej, efektywnej katalicznej metody otrzymywania chiralnych niecyklicznych amin w drodze katalicznego, asymetrycznego uwodornienia enamidów i oksymów.



4.7 Literatura cytowana

- [1] Bourissou, D. ; Guerret, O. ; Gabbai, F. P. ; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.
- [2] a) Deiters, A. ; Martin, S.F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199. b) McReynolds, M.D. ; Dougherty, J.M. ; Hanson, P.R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239. c) Conrad, J.C. ; Fogg, D.E. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 185.
- [3] a) Buchmeiser, M.R. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1565. b) Frenzel, U. ; Nuyken, O. *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.* **2002**, *40*, 2895. c) Slugovc, C. ; *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 1283.
- [4] Connon, S.J.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900.
- [5] Ganic, A.; Rageot, D.; Trondlin, L. ; Pfaltz A. *Chimia* **2012**, *66*, 187.
- [6] Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669.
- [7] Yang, P.-Y. ; Zhou, Y.-G. *Tetrahedron : Asymmetry* **2004**, *15*, 1145.
- [8] Maj, A. M.; Suisse, I. ; Meliet, C. ; Hardouin, Ch., Agbossou-Niederecorn, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4747.
- [9] Noyori, R. *Proc. Indian Natn Sci. Acad.* **2006**, *4*, 267.
- [10] Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F.; *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 203.
- [11] Delaude, L.; Szypa, M.; Demonceau, A.; Noels, A. F.; *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 749.
- [12] (a) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387. (b) Littke, A. F.; Chaoyang, D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020. (c) Leadbeater, N. E.; Marco, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1407. (d) Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; Sangi, M. S.; Williams, V. A.; Granados, P.; Singer, R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 161. e) Tao, B.; Boykin, D. W. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4330. f) Thompson, A. E.; Hughes, G.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R.; Parry, P. R.; Tarbit, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 388.
- [13] Appukkuttan, P.; Orts, A. B.; Chandran, R. P.; Goeman, J. L.; Van der Eycken, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3277.
- [14] a) Newman, H. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1287. b) Wolfrom, M. L.; Bhat, H. B. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1821.
- [15] Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685.
- [16] Arduengo III, A.J. ; Krafczyk, R. ; Schmutzler, R. ; Craig, H.A. ; Goerlich, J.R. ; Marshall, W.J. ; Unverzagt, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523.
- [17] Huang, J. ; Nolan, S.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999** *121*, 9889.
- [18] a) Hillier, A.C. ; Sommer, W.J. ; Yong, B.S. ; Petersen, J.L. ; Cavallo, L. ; Nolan, S.P. *Organometallics* **2003**, *22*, 4322. b) Dorta, R. ; Stevens, E.D. ; Scott, N.M. ; Costabile, C. ; Cavallo, L. ; Hoff, C.D. ; Nolan, S.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2485.
- [19] Kuwano, R; Kashiwabara, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2653.
- [20] a) Aoun, R.; Renaud, J.-L.; Dixneuf, P. H.; Bruneau, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2021.
- b) Patton, D. E.; Drago, R. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1611.
- [21] Ito, M.; Sakaguchi, A.; Kobayashi, C.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 290.
- [22] Takebayashi, S.; John, J. M.; Bergens, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12832.

- [23] a) Das, S.; Addis, D.; Knopke, L.R.; Bentrup, U.; Junge, K.; Bruckner, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9180. b) Addis, D.; Das, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6004.
- [24] Paden, J. H.; Adkins, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 2487.
- [25] Wang, D.-S.; Chen, Q.-A.; Lu, S.-M.; Zhou, Y.-G. *Chem Rev.* **2012**, *112*, 2557.
- [26] Mršić, N.; Jerphagnon, T.; Minnard, A. J.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2549.
- [27] Dumeignil, F.; Montagne, L.; Froidevaux, R.; Heyte, S.; Paul, S. in *Modern Applications of High Throughput R&D in Heterogeneous Catalysis* Hagemeyer, A.; Volpe, A. F., Eds, **2014**, 324.
- [28] a) Welch, W. M.; Kraska, A. R.; Sarges, R.; Koe, B. K. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1508. b) Corey, E. J.; Gant, T. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5373. c) Taherian, E.; Rao, A.; Askari, A. D. *Cur. Rheumatol. Rev.* **2013**, *9*, 45. c) Chiral Amines Synthesis: Methods, Developments and Applications; Nugent, T. C., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2010;
- [29] a) Welch, W. M.; Kraska, A. R.; Sarges, R.; Koe, B. K. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1508. b) Corey, E. J.; Gant, T. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5373
- [30] (a) Taherian, E.; Rao, Anshul; Askari, A. D. *Cur. Rheumatology Rev.* **2013**, *9*, 45. b) Tariq, M.; Al-Badr, A. A. *Anal. Profiles Drug. Subst.* **1984**, *13*, 95.
- [31] Asif, M. *Elixir Online Journal* **2012**, 11774.
- [32] Sakya, S.; Karki, K. Donepezil, Rivagstigmine, and Galantamine: cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease In *Modern Drug Synthesis*; Ed. Wiley; Li, J. J., Johnson, D. **2010**, Chap. 17, pp. 249.
- [33] Dwivedi, S. D.; Prasad, A.; Patel, M. R. WO2012/153349 A2, **2012**
- [34] Singh, J.; Caers, I. US2013/0236573 A1, **2013**
- [35] Gelosa, P.; Sevin, G.; Pignieri A.; Budelli, S.; Castiglioni, L.; Blanc-Guillemund, L.; Lerond, L.; Treoli, E.; Sironi, L. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2011**, *300*, H762.
- [36] Dupau, P.; Hay, A.-E.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, *12*, 863.
- [37] Devocelle, M.; Mortreux, A.; Agbossou, F.; Dormoy, J.-R. *Tetrahedron: Lett.* **1999**, *24*, 4551.
- [38] Botteghi, C.; Bianchi, M.; Benedetti, E.; Matteoli, U. *Chimia* **1975**, *29*, 256.
- [39] Krasik, P.; Alper, H. *Tetrahedron: Asymm.* **1992**, *3*, 1283.
- [40] Chan, A. S. C.; Chen, C.-C.; Lin, C.-W.; Lin, Y.-C.; Cheng, M.-C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1767.
- [41] Xie, Y.; Mi, A.; Jiang, Y.; Liu, H. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2767.
- [42] Huang, K.; Li, S.; Chang, M.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 484.
- [43] Ryberg, P.; Berg, R. PCT Int. Appl. WO 2015178847 A1 20151126, **2015**.

5. Wykaz pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

5.1 Przebieg pracy naukowo-badawczej

Moją pracę doktorską wykonałam w ramach programu cotutelle pomiędzy Uniwersytetem Marii Curie Skłodowskiej w Lublinie (Polska) i Université de Lille 1 (Francja). W latach 1998-2001 pół roku pracowałam w Laboratorium Chemii Organicznej w Lublinie pod kierunkiem prof. K. Michała Pietrusiewicza a podczas drugiej połowy roku w Unite de Catalyse et Chimie du Solide w Lille pod kierunkiem prof. André Mortreux. Moje badania dotyczyły syntezy nowych optycznie czynnych tlenków winylofosfin oraz serii tlenków β -aminofosfin, w których centrum asymetryczne jest usytuowane na atomie fosforu, a następnie ich zastosowaniu w asymetrycznym uwodornieniu ketonów metodą przeniesienia wodoru. Wyniki badań, uzyskane w trakcie mojego doktoratu, zostały przedstawione w pracy doktorskiej zatytułowanej “Sythèse d’oxydes de phosphines optiquement purs et application en reduction énantiosélective de cétones simples par transfert d’hydrogène”. Obronionej w styczniu 2002 w Lille (Francja).

Wkrótce potem przeniosłam się do Uniwersytetu w Liège (Belgia) gdzie odbyłam staż podoktorski w Center for Education and Research on Macromolecules (CERM), w grupie prof. Alfreda Noelsa, gdzie w ciągu czterech lat uczestniczyłam w programie badawczym DENTALOPT sponsorowanym przez Unię Europejską i Spółkę Ivoclar Vivadent. Moja praca dotyczyła poszukiwań nowych katalizatorów do fotoindukowanej polimeryzacji metatetycznej z otwarciem pierścienia (ROMP) w celu uzyskania nowych materiałów do wypełnień dentystycznych. W szczególności zajmowałam się syntezą nowych kompleksów rutenu w połączeniu z *N*-heterocyklicznymi karbenami, a następnie testowaniem ich aktywności katalitycznej. Wymiernym efektem tych badań są 4 artykuły opublikowane w czasopismach o wysokiej randze międzynarodowej i 1 patent. Ponadto w tym samym czasie w ramach współpracy z Ivoclar Vivadent prowadziłam również badania w laboratoriach Ivoclar Vivadent w Schaan w Liechtensteinie. Moj staż w Ivoclar Vivadent polegał na przygotowaniu kompozytów stomatologicznych uzyskanych na drodze fotoindukowanego ROMP w obecności nowych katalizatorów opracowanych i zsyntetyzowanych w laboratorium w Liège, a następnie na przeprowadzeniu testów wytrzymałościowych tych kompozytów.

Od 2006 roku byłam zatrudniona przez ADRINORD (Espace Recherche Innovation, Lille, Francja) jako pracownik naukowy w grupie dr Francine Agboussou-Niedercorn w Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille i byłam oddelegowana do ścisłej kooperacji z firmą farmaceutyczną

Oril Industry (Grupa Servier). W ramach tej współpracy brałam udział w różnych projektach badawczych dotyczących opracowywania nowych katalitycznych metod otrzymywania syntonów związków biologicznie czynnych. Duża część mojej pracy badawczej była związana z asymetrycznym uwodornieniem nienasyconych wiązań C=C, C=O, C=N jak również selektywnym utlenianiem alkoholi i aldehydów w obecności zarówno katalizatorów homogenicznych (Ru, Rh, Ir) jak i heterogenicznych (Pt, Pd, Ru). Wiele uwagi poświęciłam opracowaniu nowych katalicznych metod dostępu do szerokiej gamy *N*-heterocykli. Część z mojej pracy badawczej została opublikowana, a ostatnie wyniki dotyczące utleniania będą wkrótce wprowadzone do produkcji.

Podczas mojej pracy dla Oril Industry odbyłam również dwa staże w laboratoriach przemysłowych Oril Industry w Bolbec (Francja), gdzie pracowałam nad katalitycznym, asymetrycznym uwodornieniem *N*-heterocykli i enamidów dla zastosowań farmaceutycznych. W ramach tej praktyki zapoznałam się z technikami pracy w systemach *multiclave*.

Ponadto we współpracy z platformą REALCAT (Driving Innovation in Catalysis) w Ecole Centrale de Lille (Francja), prowadziłam projekt dotyczący uwodornienia pochodnych chinoksalin. Podczas tego projektu miałam okazję pracować na w pełni zautomatyzowanej platformie robotycznej ChemSpeed Workstation.

Jestem współautorem rozdziału pt.; "Suzuki-Miyaura Coupling Reactions: Synthetic Potential And Recent Developments of Reactions Catalysed by *in situ* Generated Palladium *N*-Heterocyclic Carbene Complexes", Adriana Tudose, Anna Maj, Xavier Sauvage, Lionel Delaude, Albert Demonceau, and Alfred F. Noels, w *Organic and Polymer Synthesis and Catalysis*, Education in Advanced Chemistry, Vol. 10, Wydawnictwo Poznanskie: Poznan, 2006, pp 155-177.

W latach 1995-2002, jako asystent prowadziłam zajęcia dydaktyczne (ćwiczenia laboratoryjne z chemii organicznej) ze studentami trzeciego roku studiów dziennych Wydziału Chemii Uniwersytetu Marii Curie Skłodowskiej w Lublinie. Później we Francji byłam opiekunem dwóch staży DUT Chimie oraz trzech staży Licence Professionnelle Analyse Contrôle Expertise dans la Chimie et les Industries Chimiques IUT de Lille (Francja).

Brałam również aktywny udział w pracach komitetu organizacyjnego Journée Scientifique de Catalyse Homogène (Lille, Francja, 14 czerwca 2013).

Dodatkowo podczas mojej pracy w Lille przesłam pięć szkoleń na temat ochrony własności intelektualnej poprzez patenty i marki, a także szkolenia dotyczące obiegu informacji strategicznych w przedsiębiorstwie oraz komunikacji z konkurentami i kolegami.

Na skutek tego, że pracowałam głównie w badaniach związanych z przemysłem farmaceutycznym brałam udział w wielu projektach naukowych, których wyniki nie zostały opublikowane, i w konsekwencji nie są prezentowane w mojej pracy habilitacyjnej.

Mój obecny dorobek naukowy obejmuje: 16 publikacji o łącznym „wskaźniku wpływu” (ang. *impact factor*, IF) równym **37.849/36.647/37.91** (*Impact factor* (IF) publikacji naukowych podano: bieżący/zgodnie z rokiem ich opublikowania/z okresu ostatnich pięciu lat), 1 patent, 8 wystąpień ustnych na międzynarodowych konferencjach, 6 wykładów, 6 wystąpień ustnych w ramach prezentacji europejskiego projektu DENTALOPT oraz 19 komunikatów prezentowanych na sympozjach krajowych i międzynarodowych.

Łączna liczba cytowań wg. bazy Scopus wynosi bez autocytowań **200: indeks Hirscha $H = 7$**

5.2 Działalność naukowa

Opublikowane artykuły naukowe są wymienione w porządku chronologicznym. Impact Factor (IF) czasopism jest podany zgodnie z bieżący/zgodnie z rokiem ich opublikowania/z okresu ostatnich pięciu lat.

5.3 Wykaz artykułów naukowych opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora

1. K. Michal Pietrusiewicz, **Anna M. Maj**, and W. Wieczorek

“Very Efficient Resolution of *tert*-Butylphenylphosphine Oxide on Both Enantiomers”

Phosphorus, Sulfur **1999**, 147, 323-324.

IF = 0.611

Wkład osobisty = 50%

W powyższej publikacji przeprowadzałam rozdział tlenku *tert*-butylofenylofosfiny na enancjomery.

2. **Anna M. Maj**, K. Michal Pietrusiewicz, Isabelle Suisse, Francine Agbossou, and Andre Mortreux

“Chiral β -Aminophosphine Oxides as Ligands for Ruthenium Assisted Enantioselective Transfer Hydrogenation of Ketones”

Tetrahedron Asymmetry **1999**, *10*, 831-835.

IF = 2.155/2.647/2.038

Wkład osobisty = 50%

W powyższej publikacji zsyntetyzowałam tlenki β -aminofosfin przeprowadziłam wszystkie testy katalitycznego asymetrycznego uwodornienia ketonów poprzez transfer wodoru analizowałam i opracowałam wyniki reakcji.

3. **Anna M. Maj**, K. Michal Pietrusiewicz, Isabelle Suisse, Francine Agbossou, and Andre Mortreux

“P-Chiral β -Aminophosphine Oxides vs. β -Aminophosphine as Auxiliaries for Ruthenium Catalysed Enantioselective Transfer Hydrogenation of Arylketones”

J. Organomet. Chem. **2001**, *626*, 157-160.

IF = 2.173/1.803/2.056

Wkład osobisty = 50%

W powyższej publikacji zsyntetyzowałam tlenki β -aminofosfin przeprowadziłam wszystkie testy katalitycznego asymetrycznego uwodornienia ketonów poprzez transfer wodoru analizowałam i opracowałam wyniki reakcji.

5.4 Wykaz artykułów naukowych opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora

1. Tamas Gati, Andreas Simon, Gabor Toth, Anna Szmigielska, **Anna M. Maj**, K. Michal Pietrusiewicz, Stefan Moeller, Damian Magiera, and Helmut Duddeck

“Bis(phosphane oxide) Adducts of $\text{Rh}_2(\text{MTPA})_4$ - Kinetics and Chirality Discrimination”

Eur. J. Inorg. Chem. **2004**, 2160-2166.

IF = 2.942/2.336/2.93

Wkład osobisty = 10%

W powyższej publikacji brałam udział w syntezie bis(phosphine oxide) adduktów.

2. Adriana Tudose, **Anna M. Maj**, Xavier Sauvage, Lionel Delaude, Albert Demonceau, and Alfred F. Noels

“Synthesis of Stilbenoids via the Suzuki-Miyaura Reaction Catalysed by Palladium N-Heterocyclic Carbene Complexes”

J. Mol. Catal. A: Chem. **2006**, *257*, 158-166.

IF = 3.615/2.511/3.732

Wkład osobisty = 10%

W powyższej publikacji syntetyzowałam sole imidazoliowe i imidazolidyniowe będące ligandami w kompleksach Pd-NHC.

3. **Anna M. Maj**, Lionel Delaude, Albert Demonceau, and Alfred F. Noels,

“Synthesis of Biphenylamines via Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions”

Tetrahedron **2007**, *63*, 2657-2663.

IF = 2.641/2.869/2.675

Wkład osobisty = 65%

W powyższej publikacji opracowałam nową metodę syntezy nowych difenylamin w drodze reakcji Suzuki-Miyaura cross-coupling analizowałam i opracowałam wyniki reakcji i brałam udział w pisaniu publikacji.

4. **Anna M. Maj**, Lionel Delaude, Albert Demonceau, and Alfred F. Noels

“Synthesis of N-Heterocyclic Carbene Precursors Bearing Biphenyl Units and Their Use in Ruthenium-Catalyzed Ring-Opening Metathesis Polymerization”

J. Organomet. Chem. **2007**, *692*, 3048-3056.

IF = 2.173/2.168/2.056

Wkład osobisty = 65%

W powyższej publikacji opracowałam i zsyntetyzowałam sole imidazoliowe i odpowiednie kompleksy Ru-NHC. Przeprowadziłam również wszystkie testy katalityczne z indukowanej światłem polimeryzacji poprzez metatezę z otwarciem pierścienia (ROMP), analizowałam i opracowałam wyniki reakcji i brałam udział w pisaniu publikacji.

5. Holt J., **Maj A. M.**, Schudde E.P., Pietrusiewicz K. M., Sieroń L., Wieczorek W., Jerphagnon P., Arends I. W. C. E., Hanefeld U., Minnaard A

“On the resolution of Secondary Phosphine Oxides via Diastereomeric Complex Formation: the Case of tert-Butylphenylphosphine Oxide”

Synthesis, **2009**, 2061-2065.

IF = 2.69/2.333/2.39

Wkład osobisty = 10%

W powyższej publikacji przeprowadzałam rozdział tlenku tert-butylofenylofosfiny na enancjomery.

6. Anna M. Maj, Isabelle Suisse, Catherine Méliet; Francine Agbossou-Niedercom

“Enantioselective Hydrogenation of Indoles Derivatives Catalysed by Walphos/rhodium Complexes”

Tetrahedron Asymmetry **2010**, *21*, 2010-2014.

IF = 2.155/2.484/2.038

Wkład osobisty = 75%

W powyższej publikacji opracowałam nowy układ katalityczny do katalitycznego asymetrycznego uwodornienia pochodnych indoli, zsyntetyzowałam część 2-funkcjonalizowanych pochodnych chinolin przeprowadziłam wszystkie testy katalityczne analizowałam i opracowałam wyniki reakcji i napisałam publikację.

7. Anna M. Maj, Isabelle Suisse, Catherine Méliet; Christophe Hardouin; Francine - Niedercom

“Highly enantioselective hydrogenation of new 2-functionalized quinoline derivatives”

Tetrahedron Letters **2012**, *53*, 4747–4750.

IF = 2.379/2.397/2.286

Wkład osobisty = 75%

W powyższej publikacji opracowałam nowy układ katalityczny do katalitycznego asymetrycznego uwodornienia 2-funkcjonalizowanych pochodnych chinolin, zsyntetyzowałam część 2-funkcjonalizowanych pochodnych chinolin przeprowadziłam większość testów katalitycznych analizowałam i opracowałam wyniki reakcji i napisałam publikację.

8. Anna M. Maj, Isabelle Suisse, Christophe Hardouin ; Francine Agbossou-Niedercom

“Synthesis of new chiral 2-functionalized-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives via asymmetric hydrogenation of substituted quinolines”

Tetrahedron **2013**, *69*, 9322–9328.

IF = 2.641/2.817/2.675

Wkład osobisty = 80%

W powyższej publikacji opracowałam nowy układ katalityczny do katalitycznego asymetrycznego uwodornienia 2-funkcjonalizowanych pochodnych chinolin, zsyntetyzowałam część 2-funkcjonalizowanych pochodnych chinolin przeprowadziłam większość testów katalitycznych analizowałam i opracowałam wyniki reakcji i napisałam publikację.

9. **Anna M. Maj**, Isabelle Suisse, Nathalie Pinault, Francine Agbossou-Niedercorn

“Highly enantioselective synthesis of Terutroban key intermediate via asymmetric hydrogenation”

Comptes Rendus Chimie **2014**, *17*, 725-730.

IF = 1.713/1.713/1.781

Wkład osobisty = 70%

W powyższej publikacji opracowałam nowy układ katalityczny do katalitycznego asymetrycznego uwodornienia ene-amidów, przeprowadziłam większość testów katalitycznych analizowałam i opracowałam wyniki reakcji i napisałam publikację.

10. **Anna M. Maj**, Isabelle Suisse, Nathalie Pinault, Nicolas Robert, Francine Agbossou-Niedercorn

“Efficient catalytic hydrogenation of N-unsubstituted cyclic imides into cyclic amines”

ChemCatChem. **2014**, *6*, 2621-2625.

IF = 4.556/4.556/5.21

Wkład osobisty = 75%

W powyższej publikacji opracowałam nowy układ katalityczny do katalitycznego uwodornienia niepodstawionych cyklicznych imidów, przeprowadziłam większość testów katalitycznych analizowałam i opracowałam wyniki reakcji i napisałam publikację.

11. Michael Méret, **Anna M. Maj**, Albert Demonceau, Lionel Delaude

“Ruthenium–arene catalysts bearing N-heterocyclic carbene ligands for olefin cyclopropanation and metathesis”

Monatsh Chem **2015**, *146*, 1099-1105.

IF = 1.22/1.22/1.33

Wkład osobisty = 10%

W powyższej publikacji syntetyzowałam sole imidazoliowe i imidazolidyniowe będące

ligandami w kompleksach Ru-NHC.

12. **Anna M. Maj**, Svetlana Heyte, Marcia Araque, Franck Dumeignil, Sébastien Paul, Isabelle Suisse, Francine Agbossou-Niedercorn

“First catalytic asymmetric hydrogenation of quinoxaline-2- carboxylates”

Tetrahedron **2016**, *72*, 1375–1380.

IF = 2.641/2.641/2.675

Wkład osobisty = 70%

W powyższej publikacji opracowałam nowy układ katalityczny do katalitycznego asymetrycznego uwodornienia estrowych pochodnych chinoksalin, przeprowadziłam większość testów katalitycznych analizowałam i opracowałam wyniki reakcji i napisałam publikację.

13. **Anna M. Maj**, Isabelle Suisse, Francine Agbossou-Niedercorn

“Asymmetric hydrogenation of 2,3-dihydro-1H-inden-1-one oxime and derivatives“

Tetrahedron Asymmetry **2016**, *63*, 2657-2663.

IF = 2.155/2.155/2.038

Wkład osobisty = 80%

W powyższej publikacji opracowałam nowy układ katalityczny do katalitycznego asymetrycznego uwodornienia oxymu indanonu, przeprowadziłam większość testów katalitycznych analizowałam i opracowałam wyniki reakcji i napisałam publikację.

Łączna liczba publikacji – **16** (w tym **13** po doktoracie)

Sumaryczny *impact factor* podano: bieżący/zgodnie z rokiem ich opublikowania/ z okresu ostatnich pięciu lat. **IF = IF = 37.849/36.647/37.91** (po doktoracie – **IF = IF = 33.521/32.197/33.816**)

Łączna liczba cytowań (bez autocytowań, wg. Web of Knowledge of 14/02/2016) – **186**

Łączna liczba cytowań (bez autocytowań, wg. Scopus of 14/02/2016) - **200**

Indeks Hirscha: (wg. bazy Web of Knowledge z dnia 14/02/2016) **h = 7**

5.5 Monografia i rozdziały w książkach

- 1 "Suzuki-Miyaura Coupling Reactions: Synthetic Potential And Recent Developments of Reactions Catalysed by *in situ* Generated Palladium *N*-Heterocyclic Carbene Complexes",

Adriana Tudose, Anna Maj, Xavier Sauvage, Lionel Delaude, Albert Demonceau, and Alfred F. Noels, In *Organic and Polymer Synthesis and Catalysis*, Education in Advanced Chemistry, Vol. 10, Wydawnictwo Poznanskie: Poznan, 2006, pp 155-177.

Wkład osobisty = 20%

Mój osobisty wkład w powyższą publikację polega na współudziale w jej pisaniu.

5.6 Patenty

- 1 "Dental Materials Polymerizable by Photo-Induced Ring-Opening Metathesis Polymerization of Cyclic Olefins", N. Mosners, A. F. Noels, L. Delaude, and A. Maj, 2006, EP1614410, US20060004158.

Wkład osobisty = 65%

W powyższej publikacji projektowałam a także syntetyzowałam nowe sole imidazoliowe i imidazolidyniowe i nowe kompleksy zawierające N-heterocykliczne ligandy. Przeprowadziłam również wszystkie testy katalityczne z indukowanej światłem polimeryzacji poprzez metatezę z otwarciem pierścienia (ROMP).

5.7 Udział w konferencjach naukowych

5.7.1 Wygłoszone wykłady i komunikaty

- 1 "Catalytic Hydrogenation of *N*-heterocycles", Trans Mediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry 2015, Antalya (Turcja), listopad 2015
- 2 "Catalytic Asymmetric and Non-asymmetric Hydrogenations in Synthesis of Amine Building Blocks for Pharmaceutical Applications", International Symposium on Synthesis and Catalysis 2015, Evora (Portugalia), wrzesień 2015
- 3 "Catalytic Asymmetric and Non-asymmetric Hydrogenations in Synthesis of Amine Building Blocks for Pharmaceutical Applications", Assises Franco-Polonaises de Chimie Meeting, Paris (Francja), lipiec 2015
- 4 "Efficient Catalytic Hydrodeoxygenation of Unprotected Cyclic Imides to Cyclic Amines by Heterogeneous Catalysis", PRIM (Pôle de Recherche Interdisciplinaire pour le Médicament) Meeting, Lille (Francja), czerwiec 2014
- 5 "Access to Nitrogen-based Pharmaceutical Key Intermediates via Homogeneous and Heterogeneous Hydrogénation" Journée Hall Pilote Lille (Francja), lipiec 2013

- 6 “Asymmetric Hydrogenation of 2-Substituted Indoles and 2-Substituted Quinolines ” 25th ICOMC, Lisbonne (Portugalia), wrzesień 2012
- 7 “Enantioselective Hydrogenation of Indole Derivatives Catalysed by Walphos/Rhodium Complexes”, PRIM (Pôle de Recherche Interdisciplinaire pour le Médicament) Meeting, Lille (Francja), marzec 2010
- 8 “Development of New Catalysts for the Visible Light Induced Ring-Opening Metathesis Polymerization of Cyclic Olefins”, Dentalopt Meeting, Schaan (Liechtenstein), lipiec 2005
- 9 “Development of New Catalysts for the Visible Light Induced Ring-Opening Metathesis Polymerization of Cyclic Olefins”, Dentalopt Meeting, Düsseldorf (Niemcy), październik 2004
- 10 “New Catalysts for the Visible Light Induced Ring-Opening Metathesis Polymerization of Cyclic Olefins”, Dentalopt Meeting, Graz (Austria), marzec 2004
- 11 “New Catalysts for the Visible Light Induced Ring-Opening Metathesis Polymerization of Cyclic Olefins”, Dentalopt Meeting, Quedlinburg (Niemcy), wrzesień 2003
- 12 “New Catalysts for the Visible Light Induced Ring-Opening Metathesis Polymerization of Strained and Low-strain Cyclic Olefins”, Dentalopt Meeting, Schaan (Liechtenstein), marzec 2003
- 13 “Dual Activity of Ruthenium Catalysts in Olefin Metathesis and Controlled Radical Reactions”, 6th Sigma-Aldrich Organic Synthesis Meeting, Spa (Belgia), grudzień 2002
- 14 “New Catalysts for the Visible Light Induced Ring-Opening Metathesis Polymerization of Cyclic Olefins”, Dentalopt Meeting, Pisa (Włochy), wrzesień 2002

5.7.2 Konferencje i seminaria

- 1 "Efficient Catalytic Hydrodeoxygenation of Unprotected Cyclic Imides to Cyclic Amines by Heterogeneous Catalysis", Uniwersytet im. Adama Mickiewicza Poznań (Polska), 26 sierpień 2014
- 2 “Access to Chiral Nitrogen-based Pharmaceutical Key Intermediates via Homogeneous Hydrogenation”, Politechnika Poznańska (Polska), 18 grudzień, 2013
- 3 “Asymmetric Hydrogenation of Cyclic Enamides and Nitrogen Containing Heterocycles for the Synthesis of Pharmaceutical Intermediates”, Uniwersytet Wrocławski (Polska), 18 grudzień, 2012
- 4 “Catalytic Asymmetric Hydrogenation of Cycilic Enamides, Indoles and Quinolines applied in the synthesis of Pharmaceutical Intermediates”, Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny Szczecin (Polska), 17 grudzień, 2012

- 5 "Asymmetric Hydrogenation in Synthesis of Cyclic Enamides and Nitrogen Containing Heterocycles for the Synthesis of Pharmaceutical Intermediates", Université de Liège (Belgia), 9 listopad 2012
- 6 "Asymmetric Hydrogenation in Synthesis of Chiral Cyclic Enamides and N-containing Heterocycles for Pharmaceutical Applications", Uniwersytet Adama Mickiewicza Poznań (Polska), 16 lipiec 2012

5.7.3 Postery prezentowane na konferencjach międzynarodowych

- 1 "Accelerated Development Process in the First Asymmetric Hydrogenation of New 2-Substituted Quinoxalines Esters" 19th Sigma-Aldrich Symposium, Blankenberge (Belgia) grudzień, 2015
- 2 "Efficient Catalytic Hydrodeoxygenation of Unprotected Cyclic Imides to Cyclic Amines by Heterogeneous Catalysis" Molecular Complexity in Modern Chemistry, Moscow (Rosja) wrzesień, 2014
- 3 "Asymmetric Hydrogenation of Nitrogen Containing Heteroaromatic" 10th CAFC, Turku/Abo (Finlandia), czerwiec 2013
- 4 "Asymmetric Hydrogenation of Nitrogen Containing Heteroaromatic" JSCH, Lille (Francja), czerwiec 2013
- 5 "Asymmetric Hydrogenation of N-Boc Indoles and Cyclic Enamides for Pharmaceutical Use", 15th Sigma-Aldrich Organic Synthesis Meeting, Spa (Belgia), grudzień 2011
- 6 "Highly Enantioselective Ru-catalysed Hydrogenation of Cyclic Enamides" 16th OMCOS, Shanghai (Chiny), lipiec 2011
- 7 "Highly Enantioselective Ru-catalysed Hydrogenation of Cyclic Enamides" PRIM (Pôle de Recherche Interdisciplinaire pour le Médicament) Meeting, Lille (Francja), marzec 2011
- 8 "Enantioselective hydrogenation of N-Boc-indoles catalysed by rhodium complexes" JCO Palaiseau, Palaiseau (Francja) wrzesień 2010
- 9 "Enantioselective hydrogenation of N-Boc indoles catalyzed by rhodium complexes" 24th ICOMC, Taipei (Tajwan), lipiec 2010
- 10 "Enantioselective hydrogenation of indole derivatives catalyzed by Walphos/rhodium complexes" ISHHC XIV, Stockholm (Szwecja), wrzesień 2009
- 11 "Visible Light Induced Ring-Opening Metathesis Polymerization of Cyclic Olefins", 10th Belgian Organic Synthesis Symposium, Louvain-la-Neuve (Belgia), lipiec 12-16, 2004

- 12 “Ru and Pd Complexes Containing *N*-Heterocyclic Carbene Ligands with Nitrogen Substituents. Synthesis and Catalytic Screening”, 8th Sigma-Aldrich Organic Synthesis Meeting, Spa (Belgia), wrzesień 2-3, 2004
- 13 “Visible Light Induced Ring-Opening Metathesis Polymerization of Cyclic Olefins”, Recent Progress in Macromolecular Chemistry, CERM Symposium, Liege (Belgia), maj 2003
- 14 “A New Asymmetric Hydrogenation Route to PROPHOS”, 13th International Symposium on Homogenous Catalysis, Tarragona (Hiszpania), wrzesień 2002
- 15 “P-Chiral β -Aminophosphine Oxides as Auxiliaries for Enantioselective Transfer Hydrogenation of Ketones”, European Summer Organometallic School, Dymaczewo (Polska), wrzesień 2001
- 16 “Synthèses d’Oxydes de Phosphines Secondaires Optiquement Purs. Application en Catalyse Asymétrique”, Congrès de la Société Française de Chimie, Rennes (Francja), wrzesień 2000
- 17 “Hemilabile Chiral β -Aminophosphine Oxide for Enantioselective Transfer Hydrogenation of Ketones”, 10th IUPAC Organo-Metallics Chemistry directed towards Organic Synthesis OMCOS Symposium, Wersal (Francja), lipiec 1999

5.7.4 Postery prezentowane na konferencjach krajowych

- 1 “P-Chiralne Tlenki β -Amofosfin Jako Efektywne Ligandy w Katalitycznym Uwodornieniu Asymetrycznym Ketonow”, PTChem Symposium, Rzeszow (Polska), wrzesień 1999
- 2 “Rozdział Drugorzędowego Tlenku *tert*-Butylofenylofosfiny na Enancjomery”, PTChem Symposium, Poznan (Polska), wrzesień 1996

5.7.5 Udział w projektach badawczych

Europejski projekt badawczy DENTALOPT numer G5RD-CT-2001-00554 "Low shrinkage materials for dental and ophthalmic applications" zakończony w 2005-08-31 - wykonawca

5.8 Staże zagraniczne

- 1 Staż naukowy w Oril (Grupa Servier), Bolbec (Francja), Wrzesień 2007
- 2 Staż naukowy w Oril (Grupa Servier), Bolbec (Francja), Luty 2007
- 3 Staż naukowy w Ivoclar Vivadent, Schaan (Liechtenstein), Kwiecień 2004
- 4 Staż naukowy w Ivoclar Vivadent, Schaan (Liechtenstein), Sierpień 2003

5.9 Działalność dydaktyczna

5.9.1. Prowadzone zajęcia dydaktyczne dla studentów Wydziału Chemii UMCS Lublin

- Ćwiczenia laboratoryjne z chemii organicznej (III rok studiów, stacjonarnych) w latach 1995-2002

5.9.2 Opieka nad dyplomantami

- 1 Maître de stage DUT Chimie et les Industries Chimiques – Sophie LEBRUN 2014
- 2 Maître de stage Licence Professionnelle Analyse Contrôle Expertise dans la Chimie et les Industries Chimiques - François WAELKENS 2013-2014
- 3 Maître de stage DUT Chimie et les Industries Chimiques – Marine de JALRAS 2013
- 4 Maître de stage Licence Professionnelle Analyse Contrôle Expertise dans la Chimie et les Industries Chimiques - Audrey GUYON 2012-2013
- 5 Maître de stage Licence Professionnelle Analyse Contrôle Expertise dans la Chimie et les Industries Chimiques - Justine LUCET 2011-2012

5.10 Działalność organizacyjna

Udział w organizacji “Journée Scientifique de Catalyse Homogène” w Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille, 14 czerwiec 2013, Francja.

Przygotowywanie materiałów promocyjnych UCCS takich jak postery, zdjęcia film prezentujący laboratorium CCCF UCCS. Opracowanie foto albumu dokumentującego “Journée Scientifique de Catalyse Homogène”.

Realizacja filmu popularyzującego urządzenia dostępne w ramach programu PRIM (Pole de Recherche sur le Médicament Interdisciplinaire) Lille (Francja)

http://www.drugdiscoverylille.org/list_infos/list%20of%20equipements%20grants%20and%20technical%20contacts/1011306087/list1280422627.html

Anna M. Maj

