



UNIWERSYTET GDAŃSKI



WYDZIAŁ CHEMII



CHEMIA UG

Załącznik 3a

AUTOREFERAT

BADANIE REAKTYWNOŚCI I KONFORMACJI WYBRANYCH POCHODNYCH CUKRÓW Z WYKORZYSTANIEM METOD CHEMII OBLICZENIOWEJ

Andrzej Nowacki

**WYDZIAŁ CHEMII
UNIWERSYTET GDAŃSKI**

GDAŃSK 2019

1. Imię i nazwisko: Andrzej Nowacki

2. Posiadane stopnie naukowe i tytuły:

- 2003 - Doktor nauk chemicznych w zakresie chemii
Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii (2003)
Tytuł rozprawy: „O tworzeniu się i izomeryzacji wybranych glikozydów”
Promotor: prof. Andrzej Wiśniewski
- Magister chemii
Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii (1995)
Tytuł pracy: „Badania kinetyki reakcji przegrupowania 3,4,6-tri-*O*-acetylo-1,5-anhydro-2-deoksy-D-arabino-heks-1-enitolu.”
Promotor: prof. Andrzej Wiśniewski

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

01.02.2004 - obecnie adiunkt, Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański

01.10.1997-31.01.2004 specjalista naukowo-techniczny, Wydział Chemii, Uniwersytet
Gdański

4. Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego

Badanie reaktywności i konformacji wybranych pochodnych cukrów z wykorzystaniem metod chemii obliczeniowej

b) Wykaz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

- H1** **Nowacki A.**,[✉] Dmochowska B., Jączkowska E., Sikora K., Wiśniewski A., Theoretical studies of the formation of quaternary ammonium mesylates, *Comput. Theor. Chem.*, **2011**, 973, 53-61. (IF: 1,437*, 1,141 – z 5 lat)
- H2** **Nowacki A.**,[✉] Dmochowska B., Sikora K., Madaj J., Wiśniewski A., Theoretical studies of the formation of quaternary pyridinium mesylates, *Comput. Theor. Chem.*, **2012**, 986, 85-92. (IF: 1.139)
- H3** **Nowacki A.**,[✉] Sikora K., Dmochowska B., Wiśniewski A., Studies of the formation of *N*-substituted pyridinium mesylates: a theoretical approach, *Comput. Theor. Chem.*, **2012**, 1000, 33-41. (IF: 1.139)
- H4** **Nowacki A.**,[✉] Sikora K., Dmochowska B., Wiśniewski A., DFT studies of the conversion of four mesylate esters during reaction with ammonia, *J. Mol. Model.*, **2013**, 19, 3015-3026. (IF: 1.867)
- H5** Walczak D., **Nowacki A.**,[✉] DFT studies of conversion of methyl chloride and three substituted chloromethyl tetrahydrofuran derivatives during reaction with trimethylamine, *J. Mol. Model.*, **2013**, 19, 4403-4417. (IF: 1.867)

- H6** Wielińska J., Liberek B., **Nowacki A.**,[✉] DFT studies of the formation of furanoid derivatives of ammonium chlorides, *J. Mol. Graph Model.*, **2015**, 56, 74-83. (IF: 1.674)
- H7** **Nowacki A.**,[✉] Wielińska J., Walczak D., Sikora K., Dmochowska B., Liberek B., The conformational behavior, geometry and energy parameters of Menshutkin-like reaction of *O*-isopropylidene-protected glycofuranoid mesylates in view of DFT calculations, *J. Mol. Graph Model.*, **2014**, 52, 91-102. (IF: 1,722)
- H8** Bednarko J., Wielińska J., Sikora K., Liberek B., **Nowacki A.**,[✉] Theoretical studies on the reaction of mono- and ditriflate derivatives of 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitol with trimethylamine: can a quaternary ammonium salt be a source of the methyl group?, *J. Comput. Aid. Mol. Des.*, **2016**, 30, 13-26. (IF: 3.028)
- H9** **Nowacki A.**, Liberek B., Methyl 4-*O*-acetyl-3-azido- and 3-azido-4-*O*-methylsulfonyl-2,3,6-trideoxyhex-5-enopyranosides in DFT-level conformational studies, *J. Phys. Chem. A.*, **2007**, 111, 4397-4403. (IF: 2,918)
- H10** **Nowacki A.**, Liberek B., Methyl 3-amino-2,3,6-trideoxy-L-hexopyranosides in DFT level theory conformational studies", *J. Phys. Chem. A*, **2008**, 112, 7072-7079. (IF: 2,871)
- H11** **Nowacki A.**,[✉] Myszka H., Liberek B., Conformational studies of diosgenyl 2-amino-2-deoxy- β -D-glucopyranosides at the PM3 and DFT levels of theory, *Carbohydr. Res.*, **2013**, 377, 4-13. (IF: 1.966)
- H12** **Nowacki A.**, Walczak D., Liberek B., Fully acetylated 1,5-anhydro-2-deoxypent-1-enitols and 1,5-anhydro-2,6-dideoxyhex-1-enitols in DFT level theory conformational studies, *Carbohydr. Res.*, **2012**, 352, 177-185. (IF: 2.044)
- H13** **Nowacki A.**, Liberek B., Acetylated methyl 1,2-dideoxyhex-1-enopyranuronates in density functional theory conformational studies, *Carbohydr. Res.*, **2013**, 371, 1-7. (IF: 1.966)
- H14** **Nowacki A.**,[✉] Liberek B., Comparative conformational studies of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,5-anhydro-2- deoxyhex-1-enitols at the DFT level, *Carbohydr. Res.*, **2018**, 462, 13-27. (IF: 2.074)

([✉] - autor korespondencyjny)

* W roku opublikowania artykułu zmieniona została nazwa czasopisma (z *Journal of Molecular Structure* (Theochem) na *Computational and Theoretical Chemistry*), w związku z tym, zgodnie z sugestią edytora czasopisma, w wykazie dorobku podaję IF *Journal of Molecular Structure* (Theochem) z roku opublikowania pracy oraz IF z 5 lat.

Sumaryczny Impact Factor dla publikacji wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego wynosi **27,712** (obliczony na podstawie danych z roku opublikowania pracy). Średni IF - **1,979**.

Oświadczenia habilitanta dotyczące wykonanych prac i procentowego udziału znajdują się w **załączniku 4**.

Oświadczenia współautorów prac wraz z określeniem indywidualnego wkładu każdego z nich w powstanie poszczególnych prac znajdują się w **załączniku 5**.

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Przedmowa

Przedmiotem 14 prac stanowiących moje osiągnięcie habilitacyjne są badania reaktywności i konformacji wybranych pochodnych cukrów z wykorzystaniem metod chemii obliczeniowej, opartych głównie na funkcjonale gęstości elektronowej (DFT). W przedstawionych pracach koncentrowałem się na dwóch aspektach:

- a) badaniach wpływu zmian struktury wybranych pochodnych *O*-metylowych 2-hydroksymetylotetrahydrofuranu, a także pochodnych 2-chlorometylotetrahydrofuranu na ich reaktywność względem trzech azotowych czynników nukleofilowych (reakcja Menshutkina). Wybrane związki są uproszczonymi strukturalnie analogami cukrów. Badałem również przemiany sulfonianowych pochodnych rzeczywistych cukrów.
- b) badaniach konformacyjnych obejmujących pochodne wymienione w punkcie a), a także grupę wybranych azotowych pochodnych cukrów oraz 1,2-nienasyconych cukrów.

1. Wstęp

Pod koniec XIX wieku opracowana została przez Menshutkina,¹ stosowana do dziś, jedna z najważniejszych metod syntezy związków o ogólnej nazwie - czwartorzędowe sole amoniowe (CSA). Synteza ta, zwana reakcją Menshutkina (RM), rozpoczęła erę, trwających do dziś, badań nad tymi, jak się okazało niezwykle ciekawymi i ważnymi związkami. CSA to związki organiczne o budowie jonowej, a ich najważniejszym elementem strukturalnym jest kation, w centrum którego znajduje się atom azotu z formalnym ładunkiem dodatnim. Do atomu azotu dobudowane mogą być grupy o dowolnej budowie i stopniu sfunkcjonalizowania, co sprawia, że CSA to niezwykle obszerna i zróżnicowana pod względem struktury klasa związków.

Wykorzystując metodę Menshutkina uzyskano liczną reprezentację CSA z przyłączonym do atomu azotu fragmentem pochodzenia cukrowego.²⁻⁴ W gdańskiej grupie cukrowej od wielu lat prowadzone są badania eksperymentalne poświęcone tworzeniu CSA z wykorzystaniem halogeno- i *O*-tosylo pochodnych cukrów.⁵⁻⁹

W ostatnich dziesięcioleciach przeprowadzono szczegółowe studia nad przebiegiem RM z użyciem metod obliczeniowych.¹⁰⁻²⁴ W efekcie określono wpływ zmiany grupy opuszczającej i budowy czynnika nukleofilowego oraz polarności środowiska na przebieg reakcji Menshutkina. Badania te zostały jednakże przeprowadzone na bardzo ograniczonym pod względem złożoności chemicznej zestawie halogenopochodnych alkanów. Przedmiotem badań były przeważnie chlorki i bromki metylu bądź etylu, poddane działaniu najczęściej amoniaku i/lub pirydyny.¹⁹ Dopiero w

ostatnich latach przeprowadzono badania układów bardziej złożonych. Na przykład, Melo i wsp., wykorzystując funkcjonal B3LYP, zbadali reakcję czwartorzędowania 2-amino-1-metylobenzimidazolu za pomocą jodku metylu.²² Natomiast Fábíán i wsp. przedstawili mechanizm reakcji podstawienia nukleofilowego pomiędzy bromkiem fenacylu a pirydyną.²³ Z kolei, Bini i wsp. zbadali wpływ cieczy jonowych na przebieg RM zachodzącej pomiędzy *N*-metyloimidazolem a halogenkami benzylu.²⁴ Przedstawione przykłady nadal reprezentują układy o niewielkiej złożoności strukturalnej oraz swobodzie konformacyjnej.

W literaturze brakuje doniesień dotyczących badań obliczeniowych reaktywności estrów sulfonowych w reakcji z aminami różnego typu. **W swoim osiągnięciu habilitacyjnym postawiłem sobie za cel zbadanie przebiegu reakcji tworzenia CSA, w których substratami są *O*-metylo- i chloropochodne na bazie THF, analogi związków cukrowych. Pochodne te charakteryzują się znacznie większym stopniem złożoności, dysponując jednocześnie znaczną swobodą konformacyjną. Dwie z trzech badanych pochodnych THF dodatkowo były modyfikowane dołączoną do pierścienia grupą metylową lub metoksyłową, znajdującą się w położeniu *cis* względem atomu węgla stanowiącego centrum reakcji. Założyłem, że takie usytuowanie dodatkowej grupy może wpływać na przebieg badanych reakcji. Celem moim było wykazanie istnienia zależności pomiędzy strukturą wyjściowego związku a jego reaktywnością. Ponadto, celem badań było stworzenie kompleksowego opisu przebiegu reakcji z uwzględnieniem zmian energetycznych, geometrii badanych indywiduów w trakcie przemiany, a także prześledzenie zmian konformacyjnych jakim podlegały reagujące indywidua w czasie przemiany.** W badaniach przebiegu reakcji tworzenia czwartorzędowych soli amoniowych szczególnie nacisk położyłem na zbadanie wpływu rozgałęzienia przy centrum reakcji oraz obecności dodatkowych podstawników dołączonych do pierścienia THF, znajdujących się w położeniu *cis* względem centrum reakcji. Badania preferencji konformacyjnych przeprowadziłem dla geometrii odpowiadających wszystkim fazom przemiany na założonej ścieżce reakcji.

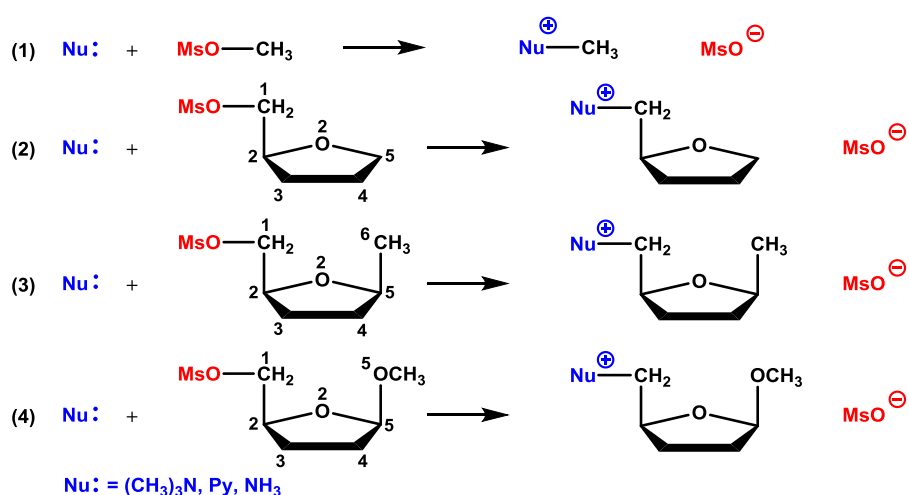
Drugim aspektem mojego osiągnięcia habilitacyjnego są badania konformacyjne, istotnych z punktu widzenia ich zastosowania w syntezie lub ich aktywności biologicznej, azotowych i 1,2-nienasyconych pochodnych cukrów. Konformacja ma zasadniczy wpływ na aktywność biologiczną związku²⁵⁻²⁸ oraz jego właściwości chemiczne.²⁸⁻³⁴ Z tego względu badania konformacyjne są nieustannie obecne w kręgu zainteresowań badaczy. Szczegółowy opis preferencji konformacyjnych danego związku może nieść za sobą szereg cennych informacji dotyczących jego zachowania w stosunku do określonych reagentów. Ponadto, pogłębione studia konformacyjne mogą ujawnić dotychczas nieznanne cechy badanych układów.

Na przestrzeni wielu lat przeprowadzono liczne badania konformacyjne podstawowych cukrów prostych oraz ich pochodnych zarówno w oparciu o metody eksperymentalne, jak i obliczeniowe.^{28,35-47} Owoce tych badań jest dogłębna wiedza m.in. na temat czynników strukturalnych determinujących trwałość poszczególnych form konformacyjnych, a także stanu równowagi konformacyjnej. Zdecydowanie mniej uwagi poświęcono badaniom konformacyjnym azotowych pochodnych cukrów oraz cukrom nienasyconym. Przeprowadziłem więc badania konformacyjne 4-*O*-acetylo-3-azydo- i 3-azydo-4-*O*-metanosulfonylo-2,3,6,-trideoksyheks-5-enopiranozydów metylu różniących się konfiguracją dwóch atomów węgla – C1 i C3, 3-amino-2,3,6,-trideoksy-L-heksopiranozydów metylu w dwóch odmianach anomerycznych i czterech układach konfiguracyjnych (*arabino*-, *likso*-, *rybo*- i *ksylo*-) oraz 2-amino-2-deoksy-β-D-glukopiranozydu diosgenyłu w postaci neutralnej i *N*-protonowanej. Ponadto, przeprowadziłem badania konformacyjne reprezentatywnej grupy cukrów 1,2-nienasyconych w postaci *O*-acetylowych pochodnych. **Moim celem było prześledzenie preferencji konformacyjnych oraz określenie czynników determinujących stan równowagi konformacyjnej wybranych pochodnych cukrów.**

2. Badania własne

1. Badania przemiany *O*-mesylowych pochodnych w CSA ([H1]-[H4])

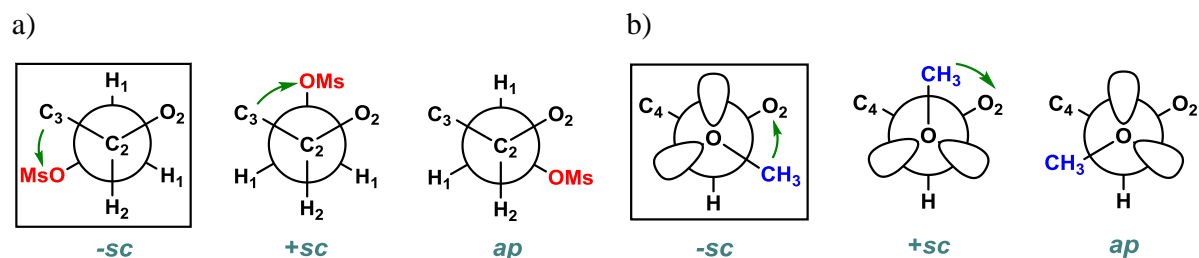
Przedmiotem mojego osiągnięcia habilitacyjnego, opisanego w pierwszych czterech publikacjach była przemiana pochodnych *O*-mesylowych w reakcji z trzema azotowymi czynnikami nukleofilowymi: trimetyloaminą [H1], pirydyną [H2], [H3] i amoniakiem [H4], zachodzących zgodnie z równaniami reakcji pokazanymi na schemacie 1.



Schemat 1. Przemiana *O*-mesylowych pochodnych metanu i 2-hydroksymetylotetrahydrofuranu w sole pod wpływem działania trzech nukleofilów.

Sole analogiczne do tych pokazanych w reakcjach **2** i **4** (reakcja z trimetyloaminą i pirydyną) zostały otrzymane eksperymentalnie, z tym że w badaniach eksperymentalnych użyte zostały *O*-tosylo pochodne 1,4-anhydro-D,L-rybitolu (reakcja **2**) oraz β -D-rybofuranozydu metylu (reakcja **4**), chronione osłoną *O*-izopropylidenową.^{6,9} Badania obliczeniowe postanowiłem poszerzyć o reakcję **3**, mimo że tego typu sól nie została otrzymana. Krok ten miał na celu zbadanie wpływu obecności grupy hydrofobowej przy atomie węgla C5, potencjalnie powodującej wyłącznie efekt steryczny, na przebieg reakcji. Ponadto, do badań włączyłem metanosulfonian metylu (mesylan metylu, reakcja **1**). Centrum elektrofilowe tego związku znajduje się na połączonej z atomem tlenu grupie metylowej, jest to więc centrum sterycznie nieosłonięte przed atakiem czynnika nukleofilowego. Z włączenia do badań mesylanu metylu płyną dwie korzyści, po pierwsze, krok ten umożliwił przedyskutowanie wpływu rozgałęzienia w centrum reakcji na jej przebieg, po drugie, pozwolił porównać uzyskane przeze mnie wyniki z wynikami klasycznej reakcji Menshutkina.

W przypadku badanych przeze mnie układów (reakcje **2-4**) istotne było przestrzenne ułożenie grupy odchodzącej względem pierścienia THF. Badania półempiryczne (metoda PM3) pokazały, że z trzech naprzemianległych ustawień grupy odchodzącej względem pierścienia THF, opisanych kątem torsyjnym MsO-C1-C2-C3, najkorzystniejsze jest ustawienie *-sc* (rys. 1a). Biorąc to pod uwagę w badaniach wykorzystałem tylko ten jeden konformer. Podobnie w przypadku rotacji wokół wiązania C5-O5 (reakcja **4**) również układ *-sc* jest najkorzystniejszy (rys. 1b), co związane jest z tzw. efektem *egzo*-anomerycznym.



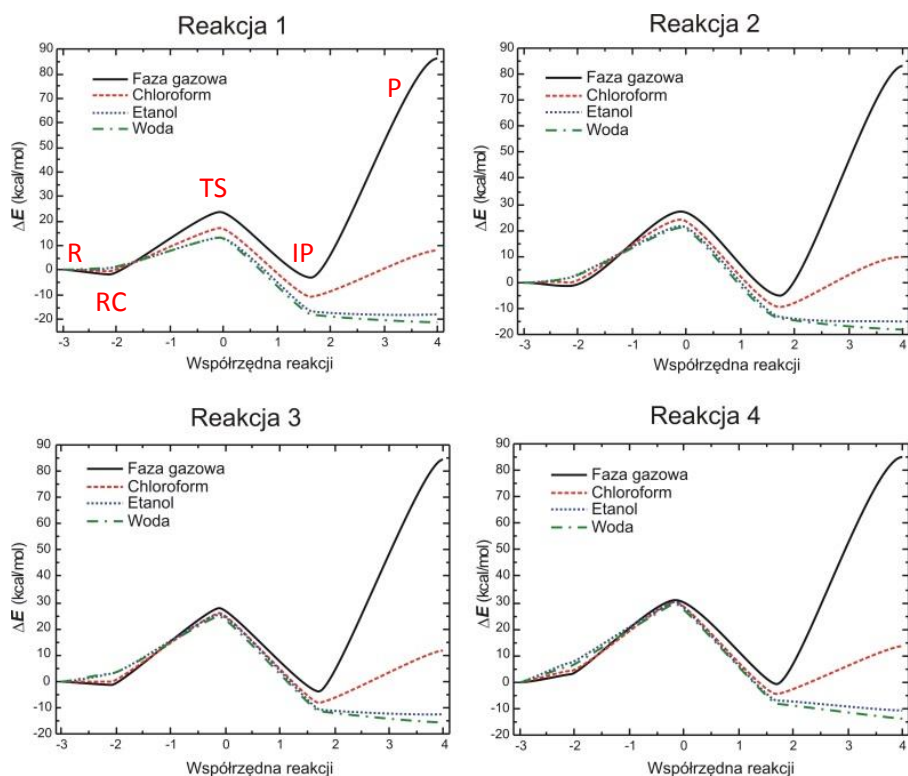
Rysunek 1. Rzut Newmana wzdłuż wiązania C1-C2 (a) i C5-O5 z zaznaczeniem konformacji korzystniejszej.

Obliczenia przeprowadziłem w fazie gazowej (B3LYP/6-31+G**) oraz w trzech rozpuszczalnikach (chloroform, etanol, woda) wykorzystując model solwacyjny PCM. Opisane w publikacjach [H1]-[H3] wyniki badań w etanolu i w wodzie wykazują niewielkie różnicowanie energetyczne, dlatego w dalszych obliczeniach (publikacje [H4]-[H7]) zrezygnowałem z wykonywania obliczeń w etanolu.

Bazując na doniesieniach literaturowych¹⁹ przyjąłem pięć punktów charakterystycznych na ścieżce przemiany badanych mesylanów w sole: zestaw rozdzielonych reagentów (**R**), kompleks

reagentów (**RC**), stan przejściowy reakcji S_N2 (**TS**), zwartą parę jonową (**IP**) oraz odseparowane jony (**P**).

Wyniki obliczeń reakcji mesylianów z trimetyloaminą w fazie gazowej pokazują klasyczny kształt krzywej energii z dwoma minimami, rys. 2 (Fig. 2, [H1]). Podobny przebieg mają krzywe energii dla reakcji z pozostałymi dwoma czynnikami nukleofilowymi. Uzyskane profile energetyczne badanych przemian przypominają profile znane z literatury, charakterystyczne dla klasycznej reakcji Menshutkina.¹⁹



Rysunek 2. Krzywe energii potencjalnej wyliczone dla reakcji *O*-mesyloPOCHODNYCH z trimetyloaminą.

Zmiana energii dla całego procesu (od reagentów do izolowanych produktów) wskazuje, że jest on skrajnie nieprawdopodobny w fazie gazowej. W miarę wzrostu polarności środowiska energia produktów maleje, osiągając w środowisku wodnym wartość ujemną.

Pierwsze minimum na krzywej energii (rys. 2) odpowiada kompleksowi van der Waalsa reagentów. Przeprowadzone obliczenia pokazują, że zmiana czynnika nukleofilowego nie wywołuje istotnych zmian trwałości tego kompleksu. Jego tworzeniu towarzyszy obniżenie energii w granicach 1,5-3,0 kcal/mol. Wyjątkiem jest reakcja **4** (z trimetyloaminą jako nukleofilem), w której powstający kompleks ma energię wyższą niż rozdzielone reagenty (Tabela 3, H1). Związane jest to ze zmianą orientacji przestrzennej aglikonu (OCH_3) względem pierścienia THF. W cząsteczce izolowanego substratu grupa metylowa przyjmuje położenie *-sc* względem heterocyklicznego atomu tlenu (rys. 1b), zgodnie z wymogami efektu *egzo-*

anomerycznego. Zbliżanie sterycznie rozbudowanej cząsteczki trimetyloaminy do cząsteczki reagenta wymusza zmianę położenia aglikonu $-sc \rightarrow ap$ (rys. 1b), co prowadzi do utraty stabilizacji wynikającej z efektu *egzo*-anomerycznego. W reakcji **4** z pirydyną [**H3**] i amoniakiem [**H4**], grupa metoksylova w trakcie całej przemiany jest w ułożeniu $-sc$ względem heterocyklicznego atomu tlenu (Fig. 3, [**H3**], oraz Fig. 6, [**H4**]). Przeniesienie reakcji z fazy gazowej do rozpuszczalnika nie wywołuje znaczących zmian w energetyce tworzenia kompleksu.

Drugiemu minimum na krzywej energii odpowiada geometria zwartej pary jonowej. W fazie gazowej energia pary jonowej jest do około 5 kcal/mol niższa od sumy energii rozdzielonych reagentów (reakcja z trimetyloaminą [**H1**] i pirydyną [**H2**, **H3**]). Tworzenie pary jonowej w reakcji z amoniakiem przebiega ze znaczącym efektem *egzoenergetycznym* wynoszącym od około -12 aż do -15 kcal/mol (Tabela 1, [**H4**]). Opisany efekt energetyczny uległ pogłębieniu, gdy obliczenia zostały przeprowadzone w rozpuszczalnikach, w chloroformie do około -17 kcal/mol, w wodzie do -20 kcal/mol (Tabela 4, [**H4**]). Ten wzrost trwałości zwartej pary jonowej wynika z tworzenia dwóch silnych wiązań wodorowych pomiędzy jonami. Oddziaływania tego typu zostały opisane w artykule przeglądowym i określone mianem „jonowych wiązań wodorowych”.⁴⁸

Wartości energii swobodnej Gibbsa par jonowych w reakcjach **1-4** z trimetyloaminą i pirydyną są do 10 kcal/mol wyższe niż suma energii reagentów, w przeciwieństwie do reakcji z amoniakiem, gdzie już w gazie gazowej $\Delta G < 0$. W rozpuszczalnikach energia swobodna Gibbsa par jonowych przyjmuje wartość ujemną dla wszystkich badanych reakcji.

Parametry energetyczne tworzenia par jonowych przedstawione w publikacjach [**H1**]-[**H4**] znacząco odbiegają od danych literaturowych dotyczących klasycznej reakcji Menshutkina, dla której przemiana reagentów w parę jonową wiąże się z dużo większym nakładem energii (20-33 kcal/mol).¹⁹

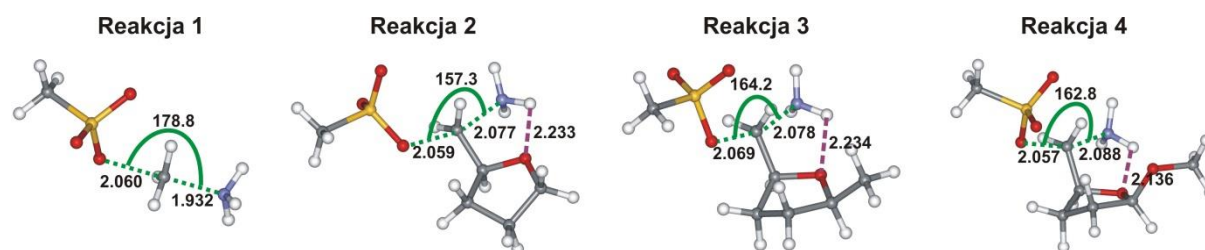
W fazie gazowej, bariery aktywacji wyliczone metodą B3LYP/6-31+G** dla reakcji **1**, biegnących z udziałem trimetyloaminy i pirydyny, są niższe od odpowiednich barier obliczonych dla reakcji **2**. Różnica w wysokości barier dla tych reakcji wynosi około 3 kcal/mol i 1 kcal/mol odpowiednio dla reakcji z trimetyloaminą (Tabela 3, [**H1**]) i pirydyną (Tabele 3 i 4, [**H2**]). Z uwagi na to, że wysokości barier aktywacji obliczone za pomocą funkcjonału B3LYP mogą być w pewnych przypadkach bardzo mocno niedoszacowane, sięgnąłem po funkcjonał MPW1K, zaprojektowany do badania kinetyki reakcji.^{49,50} Obliczenia z wykorzystaniem tego funkcjonału pokazały bariery wyższe o 1-1,5 kcal/mol (reakcje z trimetyloaminą, [**H1**]) oraz o około 3 kcal/mol (reakcje z pirydyną, [**H2**]) niż odpowiednie bariery wyliczone z użyciem funkcjonału B3LYP. Pomimo rozbieżności w oszacowaniu wysokości barier, obie metody pokazują podobnej wielkości różnice między nimi, a co ważniejsze, taki sam trend reaktywności.

Wprowadzenie do pierścienia THF podstawnika metylowego lub metoksyowego (reakcje odpowiednio **3** i **4**, schemat 1), w położeniu *cis* względem centrum reakcji, powoduje dalsze zróżnicowanie barier aktywacji ([H1], [H3]). W przypadku **3** i **4**, gdy nukleofilem jest trimetyloamina, wyższą barierą, w odniesieniu do kompleksu reagentów, charakteryzuje się reakcja **3**. Z kolei, jeśli punktem odniesienia są izolowane reagenty, najwyższą barierą aktywacji jest dla reakcji **4**. W przypadku, gdy nukleofilem jest pirydyna, przemiana **4** charakteryzuje się najwyższą barierą aktywacji, niezależnie od przyjętego punktu odniesienia.

Po zastosowaniu modelu solwatacyjnego zaobserwowałem obniżenie wysokości bariery badanych reakcji w stosunku do fazy gazowej, jednakże trendy reaktywności pozostają bez zmian (Tabela 5, [H1], Tabele 4 i 5, [H2] oraz Tabele 6 i 7, [H3]).

Z przedstawionego opisu wyłania się więc następujący obraz badanych przemian: mesylian metylu w reakcji z trimetyloaminą i pirydyną (reakcja **1**), z powodu braku zawady sterycznej, reaguje najszybciej. Zastąpienie jednego z atomów wodoru w grupie metylowej pierścieniem THF prowadzi do pojawienia się zawady sterycznej, co skutkuje spowolnieniem przemiany odpowiedniej *O*-mesylo pochodnej w sól (reakcja **2**). Wprowadzenie do pierścienia grupy metylowej (reakcja **3**) dodatkowo podwyższa barierę w stosunku do reakcji **2**. Najwolniejszy przebieg ma reakcja **4**, w której, oprócz zawady sterycznej (jak w reakcji **3**), istotną rolę odgrywa czynnik elektronowy.

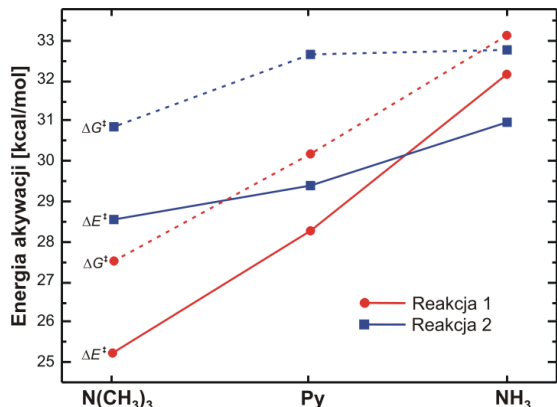
W fazie gazowej i w chloroformie reakcja **4**, w której nukleofilem jest amoniak, ma do pokonania najwyższą barierę (Tabele 1, 3 i 4, [H4]). Jeśli chodzi natomiast o środowisko wodne, uzyskane wyniki nie pozwalają jednoznacznie wskazać, która z badanych przemian powinna przebiegać najwolniej, gdyż wyliczone bariery są bardzo zbliżone. Z kolei, w fazie gazowej najniższą barierę znajdujemy dla reakcji **2**, a nie reakcji **1**. Co więcej, bariera aktywacji w reakcji **1** jest wyższa nawet niż odpowiednia bariera dla reakcji **3**. Obserwowane różnice wynikają z obecności wiązania wodorowego pomiędzy atomem wodoru cząsteczki amoniaku a endocyklicznym atomem tlenu w geometrii stanu przejściowego (rys. 3).



Rysunek 3. Geometrie stanów przejściowych dla reakcji pochodnych mesylianowych z amoniakiem, optymalizowane na poziomie B3LYP/6-31+G** w fazie gazowej.

Przeprowadzone przeze mnie badania pokazały korelację pomiędzy wysokością bariery aktywacji w fazie gazowej a powinowactwem nukleofila do protonu. Powinowactwo do protonu

amoniaku wynosi 204,0 kcal/mol, natomiast dla trimetyloaminy i pirydyny wynosi odpowiednio 225,1 kcal/mol i 220,8 kcal/mol.⁵¹ Zatem, amoniak ma najmniejsze powinowactwo do protonu i wyliczone bariery w reakcji z jego udziałem są wyższe, niż odpowiednie bariery dla reakcji z trimetyloaminą i pirydyną, co pokazałem na przykładzie reakcji **1** i **2** (rys. 4).



Rysunek 4. Porównanie barier aktywacji wyliczonych w fazie gazowej dla reakcji **1** i **2** z trzema różnymi nukleofilami, (Fig. 7, [H4]).

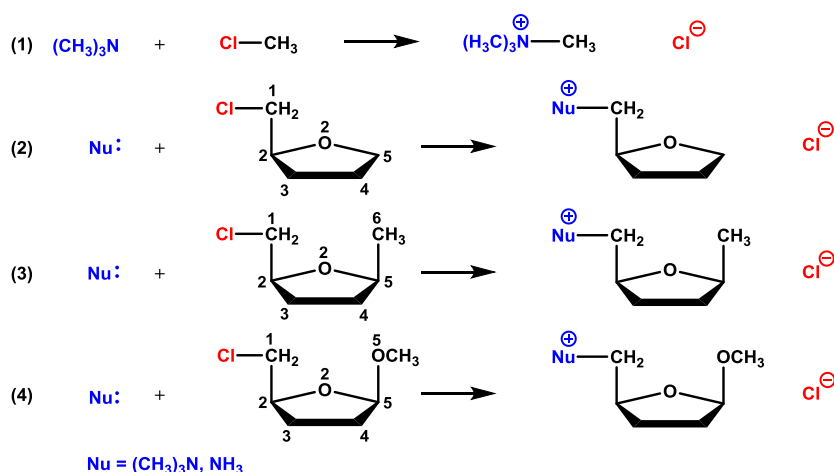
Istotnym nowym elementem mojego osiągnięcia habilitacyjnego, który pojawił się po raz pierwszy w publikacji [H3], było prześledzenie zmian konformacyjnych pierścienia THF, zachodzących w trakcie reakcji z pirydyną. Konformacje opisałem posługując się powszechnie przyjętym systemem, opracowanym przez Altonę i Sundaralingama (AS).^{52,53} Zastosowane indeksy są zgodne z numeracją przyjętą w publikacji [H3] i na schemacie 1 niniejszego opracowania. W przypadku reakcji **3** (schemat 1) pierścień THF jest konformacyjnie labilny, w różnych fazach reakcji przyjmuje różne formy, leżące jednakże we wschodniej części koła pseudorotacji (Tabela 4, [H3]). W przypadku reakcji **4** pierścień THF w trakcie reakcji nie ulega istotniejszym zmianom. Z kolei, w przypadku reakcji badanych *O*-mesylopo pochodnych z amoniakiem pierścień THF wykazuje niewielkie zmiany konformacyjne w trakcie reakcji (Tabela 2, [H4]). W zależności od budowy podstawnika w pozycji C5, pierścień THF przyjmuje sąsiadujące ze sobą na kole pseudorotacji konformacje leżące w północnej (reakcje **2** i **4**) lub południowej (reakcja **3**) części koła.

Z przedstawionych wyników rysuje się następujący obraz rozpatrywanej przemiany. W fazie gazowej, całkowita przemiana (od izolowanych reagentów do izolowanych produktów) jest energetycznie niekorzystna i wymuszona. Zastosowanie modelu solwatacyjnego drastycznie zmienia relacje energetyczne substratów i produktów. W mało polarnym rozpuszczalniku takim jak chloroform proces ten nadal jest niekorzystny, chociaż tworzenie zwartej pary jonowej, w zależności od czynnika nukleofilowego, może być korzystne. W rozpuszczalnikach o wysokiej polarności tworzenie CSA jest samorzutne. Wysokość bariery aktywacji w badanych procesach jest zależna od rozgałęzienia przy centrum reakcji (atom C1), a także od rozgałęzienia w pozycji sąsiedniej (atom C2). Jeśli inne czynniki, takie jak wiązania wodorowe ([H4]), nie wpłyną na

zwiększenie trwałości stanu przejściowego, rozgałęzienie w pozycjach C1 i C2 powoduje wzrost bariery aktywacji. Wysokość bariery aktywacji zależy również od wielkości i stanu elektronowego podstawnika w pozycji C5 pierścienia THF. Zazwyczaj najmniejszą wysokość bariery obserwuje się dla układu niepodstawionego, natomiast najwyższą barierą charakteryzuje się przemiana glikozydu metylowego (reakcja 4). Wynika to najpewniej z odpychania pomiędzy parami elektronowymi glikozydowego atomu tlenu a grupą odchodzącą, przyjmującą ładunek ujemny w miarę postępu reakcji. Nie wykluczone, że również czynnik odpychania sterycznego w pewnym stopniu wpływa na podwyższenie bariery energetycznej reakcji 4, jednak jego znaczenie jest raczej drugorzędne. Pośrednie miejsce zajmuje pochodna z grupą metylową dołączoną do pierścienia THF (reakcja 3). W tym przypadku podwyższenie bariery aktywacyjnej, względem reakcji 2, jest wynikiem wyłącznie wzrostu zawady sterycznej.

2. Badania przemiany chloropochodnych w CSA ([H5], [H6])

Halogenopochodne alkanów są najczęściej wykorzystywanymi związkami modelowymi w badaniach obliczeniowych tworzenia CSA. Z tego względu w następnym etapie badań postanowiłem dokonać modyfikacji struktur wyjściowych zastępując sulfonianową grupę odchodzącą atomem chloru. Krok ten umożliwił mi zbadanie wpływu zmiany grupy odchodzącej na przebieg reakcji tworzenia soli. Przeprowadziłem badania przemiany przygotowanych chloropochodnych z dwoma nukleofilami, trimetyloaminą ([H5]) i amoniakiem ([H6]). Przebieg reakcji chlorku metylu z amoniakiem był wielokrotnie opisywany w literaturze, dlatego pominąłem ją w swoich badaniach. Przebieg badanych reakcji przedstawiłem na schemacie 2.



Schemat 2. Przemiana chlorometanu i pochodnych 2-chlorometylotetrahydrofuranu w CSA pod wpływem działania trimetyloaminy i amoniaku.

Przeprowadzona na poziomie metody HF/6-31G analiza konformacyjna dla rotacji wokół wiązania C1-C2 w przypadku wszystkich trzech chloropochodnych THF pokazała trzy wyraźnie rozdzielone minima energetyczne (Fig. 4, [H5]). Minimum odpowiadające konformacji $-\text{sc}$

(wartość kąta torsyjnego Cl-C1-C2-C3 około 300°) ma najniższą energię, i to właśnie ten rotamer C1-C2 wykorzystalem w dalszych badaniach przebiegu reakcji tworzenia CSA, podobnie jak miało to miejsce w przypadku pochodnych mesylanowych. W przypadku reakcji **4**, podobnie jak we wcześniejszych badaniach, aglikon ułożony jest zgodnie z wymogami efektu *egzo*-anomerycznego (*-sc*, rys 1b oraz Fig. 5, [H5]).

Przebieg reakcji transformacji badanych chloropochodnych w CSA jest analogiczny do omówionych wcześniej przemian odpowiednich mesylopochoodnych. Niezależnie od nukleofila oraz polarności środowiska, we wszystkich badanych reakcjach tworzenie kompleksu reagentów przebiega z niewielkim obniżeniem energii (0,5-2 kcal/mol, Tabele 1, 3 i 5, [H5], oraz Tabele 2 i 6, [H6]). Wartości te są porównywalne z wartościami obliczonymi dla analogicznych reakcji *O*-mesyloowych pochodnych ([H1] i [H4]). Zatem zmiana grupy odchodzącej nie ma istotnego wpływu na przebieg tej fazy reakcji. We wszystkich badanych reakcjach energia swobodna Gibbsa natomiast wyraźnie wskazuje, że proces ten jest niekorzystny.

W przypadku zachodzących w fazie gazowej reakcji badanych chloropochodnych z trimetyloaminą przemiana reagentów w zwartą parę jonową jest procesem energetycznie niekorzystnym, odwrotnie niż to było w przypadku analogicznych reakcji trimetyloaminy z *O*-mesylopochoodnymi [H1]. Obserwowany wzrost energii, względem rozdzielonych reagentów, wynosi około 6 kcal/mol. Zwiększenie polarności środowiska wpływa korzystnie na tworzenie zwartej pary jonowej. W przypadku reakcji **1** energia pary jonowej w chloroformie wynosi -3,4 kcal/mol by w środowisku wodnym osiągnąć wartość -12,9 kcal/mol. Warto jednak podkreślić, że znacznie silniejszy efekt egzoenergetyczny występuje w przypadku reakcji odpowiedniej *O*-mesylopochoodnej z trimetyloaminą, -11,06 i -17,72 kcal/mol, odpowiednio dla chloroformu i wody (Tabela 5, [H1]). W przypadku pozostałych reakcji zwiększenie polarności środowiska również sprzyja tworzeniu zwartej pary jonowej, jednakże obniżenie energii jest nieco mniejsze (~ 2 i ~ 10 kcal/mol odpowiednio w chloroformie i w wodzie). Wartości energii swobodnej Gibbsa wskazują, że w fazie gazowej i chloroformie tworzenie zwartej pary jonowej jest energetycznie niekorzystne, z kolei w wodzie staje się korzystne.

Tworzenie zwartej pary jonowej w reakcji badanych chloropochodnych z amoniakiem przebiega z obniżeniem energii we wszystkich trzech ośrodkach, przy czym efekt ten najmocniej zaznaczony jest w wodzie (Tabele 2 i 6, oraz Fig. 6, [H6]). Zatem zmiana czynnika nukleofilowego (trimetyloamina [H5] zastąpiona amoniakiem) prowadzi do znaczących różnic w przebiegu badanych reakcji. Energetycznie niekorzystna przemiana, w której czynnikiem nukleofilowym była trimetyloamina, staje się przemianą energetycznie korzystną, gdy nukleofilem jest amoniak. Podobny przebieg badanych reakcji obserwowany był w reakcji amoniaku z pochodnymi mesylanowymi ([H4]). Przyczyny tego stanu rzeczy należy upatrywać w

różnicy energii oddziaływania pomiędzy składnikami kompleksu reagentów oraz składnikami pary jonowej, czego dowodzą wyniki analizy NBO ($E^{(2)}$, Tabele 3 i 5, [H6]). Należy w tym miejscu podkreślić, że w reakcji z amoniakiem tworzenie zwartej pary jonowej, już w fazie gazowej, jest energetycznie korzystne, w przeciwieństwie do reakcji opisanych w literaturze.¹⁹

Wyliczona na poziomie B3LYP/6-31+G** bariera aktywacji dla reakcji **1** (odniesiona do kompleksu reagentów) wynosi 26,9 kcal/mol i jest o 1,6 kcal/mol wyższa od bariery w reakcji pomiędzy trimetyloaminą a mesylnem metylu [H1]. Obliczone bariery aktywacji dla reakcji **2-4** są wyższe (przynajmniej o 4 kcal/mol) niż bariera reakcji **1**. Wynika to z rozgałęzienia w centrum reakcji i w jego pobliżu. Ponadto, wysokość barier w reakcjach **2-4** jest zróżnicowana ze względu na obecność i budowę podstawnika w pozycji C5 pierścienia THF. Ponownie najniższą barierą charakteryzuje się reakcja **2** (schemat 3), najwyższą barierę natomiast obserwujemy w przypadku reakcji **4**. Metoda MPW1K/6-31+G** przewiduje bariery o około 3-4 kcal/mol wyższe od tych uzyskanych za pomocą metody B3LYP/6-31+G**, przy czym trend reaktywności jest zachowany (Tabela 4, [H5]). Przeprowadzone badania pokazały, że dyskutowane chloropochodne w reakcji z trimetyloaminą są mniej reaktywne niż odpowiednie pochodne mesylnowe.

W fazie gazowej wysokość bariery aktywacji w badanych reakcjach chloropochodnych z amoniakiem oszacowana została za pomocą pięciu metod (B3LYP/6-311++G**, MPWIK/6-31+G**, MPWIK/6-311++G** and MP2/6-311++G(2d,2p)//MPWIK/6-31+G**, Fig. 7, [H6]). Niezależnie od zastosowanej metody, najwyższą barierę można zaobserwować dla reakcji **4** (schemat 2). W odniesieniu do dwóch pozostałych reakcji uzyskane wyniki nie dają jednoznacznej odpowiedzi. Funkcjonały B3LYP oraz MPW1K wskazują, że najniższą barierą charakteryzuje się reakcja **2**, natomiast metoda MP2 wskazuje reakcję **3** jako tę najszybszą.

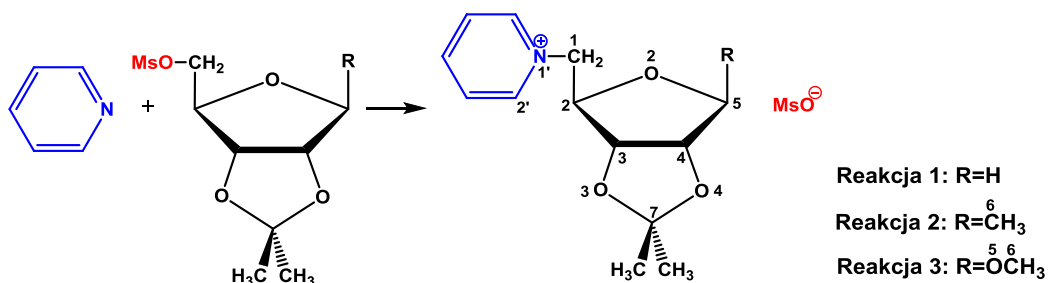
Wyliczone bariery aktywacji są o około 2 kcal/mol wyższe od barier opisanych w publikacji [H4], zatem zamiana grupy odchodzącej (OMs→Cl) skutkować powinna spowolnieniem reakcji tworzenia soli amoniowych. Z kolei, efekt zmiany nukleofila (trimetyloamina→amoniak) jest w zasadzie niezauważalny.

W pracach [H5] i [H6] szczegółowo przedyskutowałem również problem zmian konformacyjnych pierścienia THF zachodzących w trakcie reakcji (Tabele 2 [H5] i 1 [H6] oraz Fig. 8, [H6]). W przypadku reakcji z trimetyloaminą największe zmiany konformacji pierścienia THF zachodzą w reakcji **3**, natomiast w przypadku reakcji **2** i **4** pierścień THF pozostaje praktycznie w jednej konformacji leżącej w rejonie bieguna północnego koła pseudorotacji. W przypadku przemian z udziałem amoniaku w reakcji **2** i **4** pierścień THF ponownie preferuje konformację z okolic bieguna północnego koła pseudorotacji, natomiast wprowadzenie podstawnika metylowego (reakcja **3**) w pozycji C5 pierścienia prowadzi do zmiany preferencji konformacyjnych pierścienia THF, korzystną formą staje się konformacja ${}^2E-{}^2T_1$ leżąca w

południowo-wschodniej części koła pseudorotacji (Fig. 8, [H6]). W żadnej z badanych reakcji z udziałem amoniaku pierścieni THF nie wykazuje tendencji do znaczących zmian konformacyjnych w trakcie zachodzenia reakcji, niezależnie od środowiska.

3. Badania przemiany usztywnionych konformacyjnie *O*-mesylowych pochodnych THF w CSA ([H7])

Po ustaleniu trendów reaktywności badanych pochodnych mesylanowych poddanych działaniu trzech różnych nukleofili, postanowiłem sprawdzić, czy, a jeśli tak, to w jakim stopniu, ustalony porządek reaktywności zależy od labilności konformacyjnej pierścienia THF. W związkach badanych swoboda ruchów wewnętrznych pierścienia THF determinowana była jedynie budową i wzajemną orientacją podstawników w pierścieniu. Na tym etapie badań do pierścienia THF dobudowałem pierścień dioksolanowy (osłona *O*-izopropylidenowa stosowana w syntezie cukrowej) tworząc w ten sposób skondensowany układ bicykliczny, [H7]. Wybór osłony *O*-izopropylidenowej wynikał z faktu, że była ona wykorzystywana w syntezie cukrowych CSA. Po serii badań na związkach modelowych przeprowadziłem więc obliczenia dla układów bardzo zbliżonych pod względem budowy do rzeczywistych związków otrzymywanych eksperymentalnie, różniących się od nich jedynie budową grupy odchodzącej.⁶ Badane reakcje pokazałem na schemacie 3.



Schemat 3. Przemiana *O*-mesylowych pochodnych THF z dobudowanym pierścieniem dioksolanowym w CSA, pod wpływem działania pirydyny.

Wprowadzona modyfikacja struktury znacząco redukuje swobodę ruchów atomów w pierścieniu THF, przez co niektóre konformacje stają się nieosiągalne. Założyłem, że spośród atomów pierścieniowych w tego typu skondensowanym układzie bicyklicznym największą swobodę ruchów posiadały będą atomy najbardziej oddalone od wspólnej krawędzi, mianowicie w pierścieniu THF – endocykliczny atom O2, natomiast w pierścieniu dioksolanowym – atom C7. Przeprowadzone obliczenia potwierdziły słuszność wstępnie przyjętego założenia, w każdej fazie przemiany chemicznej obydwa pierścienie pozostawały w jednej z dwóch, mniej lub bardziej zdeformowanych, form, *egzo* lub *endo* (Tabela 1, Fig. 3, [H7]). O preferencji formy *egzo* lub *endo* pierścienia THF decyduje budowa podstawnika przy atomie węgla C5. Generalnie, w przypadku

reakcji **1** i **3**, korzystniejszą formą pierścienia THF jest *endo*. Wyjątkiem jest izolowany kation powstający w reakcji **1**, dla którego to forma *egzo* jest korzystniejsza. Z kolei, w przypadku reakcji **2**, z wyjątkiem geometrii stanu przejściowego, preferowaną formą pierścienia THF jest układ *egzo*. Należy w tym miejscu podkreślić, że różnice energetyczne pomiędzy różnymi formami zazwyczaj są niewielkie, w granicach 2 kcal/mol. Wyjątek stanowi izolowany kation reakcji **3**, dla którego dwie geometrie, *endo-egzo* i *egzo-endo* (odpowiednio Fig. 8a i 8b, [H7]) znacznie różnią się energią (niemal 5 kcal/mol) oraz przestrzennym ułożeniem aglikonu względem pierścienia THF. Korzystniejsza energetycznie jest forma *endo-egzo*, w której aglikon ułożony jest niezgodnie z wymogami efektu *egzo*-anomerycznego. O większej trwałości formy *endo-egzo* decydują dwa czynniki: (1) wewnątrzcząsteczkowe oddziaływanie typu wodorowego, C2'(Py)-H...O5CH₃, (2) efekt *endo*-anomeryczny. O tworzeniu w kationie *endo-egzo* oddziaływania typu wodorowego świadczy odległość międzyatomowa (2.308 Å, Fig. 8a, [H7]) oraz analiza NBO. W geometrii *egzo-endo* (Fig 8b, [H7]) odpowiednia odległość międzyatomowa wzrasta do 4.022 Å, a analiza NBO wyklucza przeniesienie ładunku pomiędzy niewiążącym orbitalem atomu O5 a antywiążącym orbitalem wiązania C2'(Py)-H. Drugi z wymienionych czynników stabilizujących kation *endo-egzo*, efekt *endo*-anomeryczny, wynika z niemal antyperiplanarnego ułożenia niewiążącej pary elektronowej heterocyklicznego atomu tlenu względem atomu O5.

Opis konformacji za pomocą deskryptorów *endo/egzo* jest zgrubny, z tego względu przeprowadziłem bardziej szczegółową analizę konformacyjną pierścienia THF (Tabela 2, [H7]), a konformacje opisałem za pomocą parametrów AS.^{52,53} Analiza pokazała, że preferowanymi konformacjami pierścienia THF są te leżące w okolicach równikowych koła pseudorotacji (w przeciwieństwie do układów konformacyjnie nieusztynionych, w których pierścień ten przyjmował konformacje z rejonów biegunowych), E_0 lub 0E , w zależności od rodzaju podstawnika w pozycji C5 pierścienia THF, a także fazy reakcji. Generalnie, w przypadku reakcji **1** i **3** (schemat 3) korzystniejszą formą pierścienia jest konformacja E_0 , leżąca w zachodniej części koła pseudorotacji (Tabela 2, Fig. 10, [H7]). Obraz preferencji konformacyjnych pierścienia THF rozmywa się w przypadku reakcji **2**. W zależności od fazy reakcji korzystniejsza jest konformacja leżąca we wschodniej lub zachodniej części koła pseudorotacji, tym niemniej wszystkie one lokują się w okolicach równika. Obserwacje te potwierdzają, że wprowadzenie osłony *O*-izopropylidenowej ogranicza swobodę konformacyjną pierścienia THF. Konformacje znajdujące się w rejonie biegunów koła pseudorotacji są nieosiągalne dla układów chronionych w ten sposób.

Poza omówionymi efektami konformacyjnymi, wprowadzenie osłony *O*-izopropylidenowej nie wywarło istotnych zmian w energetyce badanych reakcji. Zarówno tworzeniu kompleksu reagentów jak i jego przemianie w parę jonową towarzyszą zmiany energii i energii swobodnej

Gibbsa podobne do tych opisanych w publikacjach [H2] i [H3]. Średnia wartość energii kompleksowania wynosi -2,5 kcal/mol, z kolei wartość energii swobodnej Gibbsa średnio ~7,0 kcal/mol.

Wysokość barier w fazie gazowej wyliczyłem na czterech poziomach teorii: B3LYP/6-31+G**, B3LYP/6-311++G**, MPW1K/6-31+G** i MPW1K/6-311++G** (Tabela 4, [H7]). Wszystkie zastosowane metody wskazują, że najniższą barierę znajdujemy dla reakcji **1**, najwyższą zaś dla reakcji **3**, podobnie, jak w układach konformacyjnie nieusztynionych. Ponadto, wprowadzenie do cząsteczki osłony *O*-izopropylidenowej powoduje nieznaczne obniżenie (średnio o około 0,5 kcal/mol) wysokości barier w porównaniu do analogicznych układów bez tej osłony ([H2], [H3]). Wygląda więc na to, że ograniczenie swobody konformacyjnej nie stanowi przeszkody w przebiegu opisywanych przeze mnie reakcji. Dużo istotniejsza jest możliwość przyjęcia określonych konformacji, takich, w których centrum reakcji jest wyeksponowane na atak nukleofilowy. Wydaje się, że warunek ten spełniają konformacje, w których atom ten jest w położeniu *pseudo*-aksjalnym.

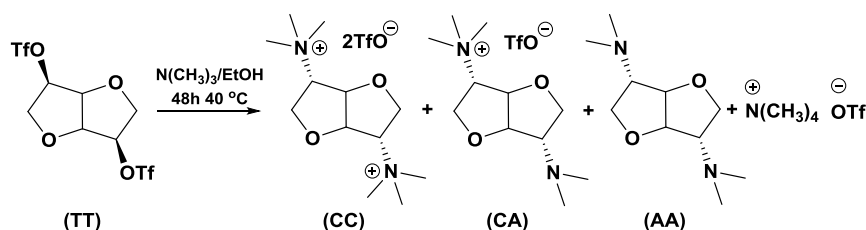
Wzrost polarności środowiska wpływa korzystnie na przebieg badanych reakcji obniżając wysokość bariery aktywacji oraz obniżając energię zwartej pary jonowej i rozdzielonych produktów jonowych. Nie zmienia natomiast szeregu reaktywności badanych związków (Tabele 4 i 5, [H7]), a także nie powoduje istotnych zmian konformacji pierścienia THF, w stosunku do fazy gazowej (Fig. 10, [H7]).

4. Badania mechanizmu tworzenia CSA „gemini” i jej następczej przemiany w diaminę ([H8])

Interesującą grupę CSA stanowią sole „gemini”, związki zawierające w cząsteczce dwa dodatnio naładowane centra połączone ze sobą hydrofobowym elementem strukturalnym. Związki tego typu wykazują silniejsze właściwości powierzchniowoczynne niż konwencjonalne CSA.^{54,55} Ponadto, związki tego typu wykazują zwiększoną toksyczność wobec bakterii i grzybów.⁵⁵

W ostatnich latach prowadzone były badania eksperymentalne nad powstawaniem soli podwójnych w oparciu o 1,4:3,6-dianhydro-2,5-di-*O*-triflilo-D-mannitol.⁵⁶ Szczególnie ciekawy przebieg miała synteza podwójnej CAS prowadzona z udziałem trimetyloaminy. Nietypowość tej syntezy polegała na tym, że w mieszaninie po reakcji, obok oczekiwanego produktu (CC), pojawiały się produkty uboczne, mianowicie sól pojedyncza posiadająca ugrupowanie aminowe (CA), diamina (AA) oraz triflan tetrametyloamoniowy, schemat 4. Spostrzeżenie to zrodziło przypuszczenie, że w mieszaninie reakcyjnej zachodzi wtórny proces, polegający na przeniesieniu grupy metylowej od utworzonej soli podwójnej do obecnego w środowisku reakcji w nadmiarze nukleofila. Zainspirowało mnie to do przeprowadzenia badań obliczeniowych ścieżek reakcji

syntezy CSA z mono- i ditriflanów 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitolu oraz następczego procesu przeniesienia grupy metylowej.

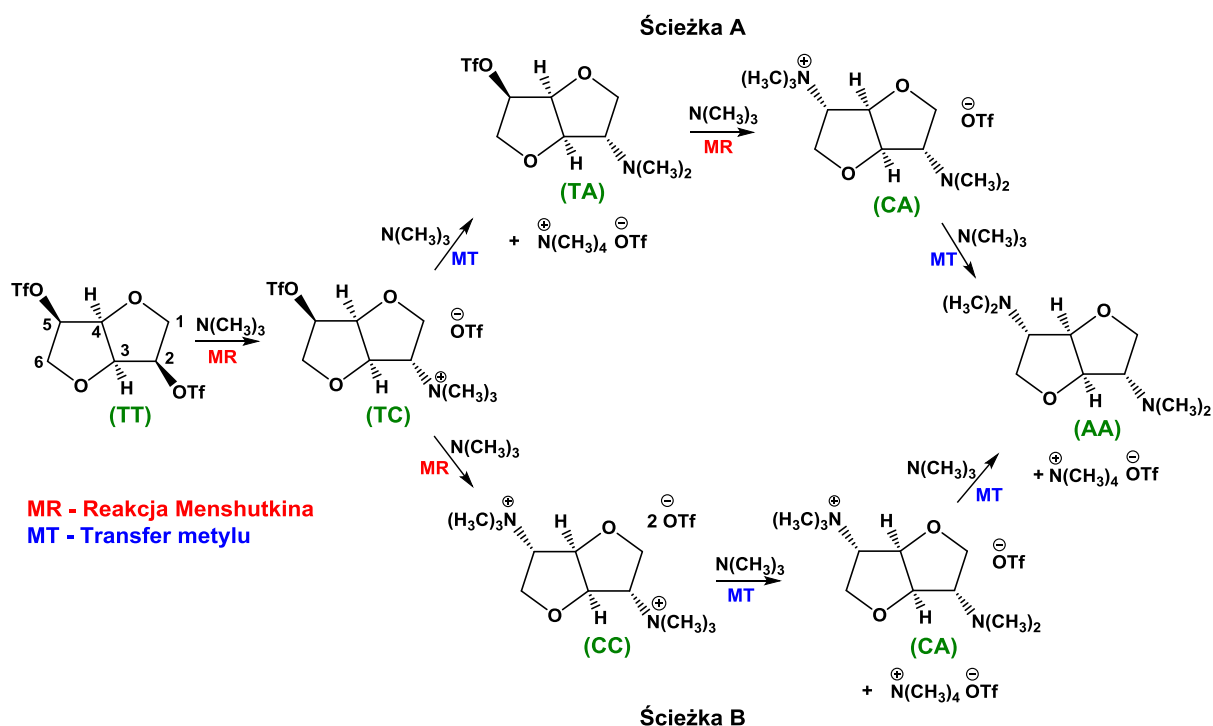


Schemat 4. Produkty reakcji powstające w czasie syntezy soli podwójnej.

W przeciwieństwie do reakcji Menshutkina, zjawisko przeniesienia grupy metylowej z udziałem CSA było przez chemików traktowane z mniejszą skrupulatnością. Wśród nielicznych badań znalazła się praca Callahana, który przeprowadził badania kinetyczne dotyczące przeniesienia grupy metylowej od CSA lub protonowanych amin do innych amin.⁵⁷ Badania te znalazły swoją kontynuację w postaci obliczeń wykonanych przez Gunaydin i wsp.⁵⁸ Znaczniej więcej miejsca w literaturze poświęcono przeniesieniu grupy metylowej w układach biologicznych. Reakcje przeniesienia grupy metylowej odgrywają kluczową rolę w wielu procesach biologicznych, np. w metabolizmie, procesach regulacyjnych, rozpoznawaniu cząsteczkowym, przekazywaniu sygnału. W ostatnich latach zbadano również rolę metylowania DNA dla właściwego funkcjonowania organizmu. Nieprawidłowości w metylowaniu DNA są przyczyną wielu chorób.^{59,60} Przykładem obrazującym obecność CSA w procesie przeniesienia grupy metylowej jest enzymatyczna przemiana L-homocysteiny w S-adenozylometioninę (SAM), najważniejszego czynnika metylującego w organizmie, przy udziale choliny.⁵⁹ Zważywszy na rosnącą z roku na rok obecność CSA w środowisku naturalnym zasadnym wydaje się podjęcie badań nad potencjałem alkilującym niektórych soli.

Celem przeprowadzonych badań było naświetlenie dwóch zagadnień. Po pierwsze, przedyskutowanie etapowego procesu tworzenia pojedynczej i podwójnej CSA oraz porównanie zmian energetycznych i geometrycznych, po drugie, badania transferu grupy metylowej pomiędzy CSA a trimetyloaminą, zachodzącego w różnych fazach reakcji. Ponadto, celem badawczym było wskazanie preferowanej ścieżki reakcji tworzenia i wtórnej przemiany CSA.

Zaprojektowałem obliczenia zakładając dwie alternatywne drogi przemiany 1,4:3,6-dianhydro-2,5-di-O-triflilo-D-mannitolu (TT) w odpowiednią diaminę (AA), których przebieg obrazuje schemat 5. Zgodnie ze ścieżką A, dwa procesy tworzenia CSA i dwa procesy transferu grupy metylowej zachodzą naprzemiennie. W przypadku ścieżki B, po dwóch następujących po sobie reakcjach tworzenia CSA dwukrotnie zachodzi proces przeniesienia grupy metylowej na cząsteczkę trimetyloaminy ([H8]). Niezależnie zbadalem też przemianę 1,4:3,6-dianhydro-2-O-triflilo-D-mannitolu w CSA oraz jej następcze przekształcenie w aminę.



Schemat 5. Badane ścieżki przemiany 1,4:3,6-dianhydro-di-*O*-triflilo-D-mannitolu pod wpływem trimetyloaminy.

Przeprowadzone obliczenia z użyciem metod B3LYP/6-31+G**, B3LYP/6-311++G** i M06-2X/6-31+G** pokazały, że bariery aktywacji procesów przeniesienia grupy metylowej, wyliczone dla fazy gazowej, są niższe niż bariery wyliczone dla procesów tworzenia soli (Tabele 3 i 5, [H8]). Wynik ten można wyjaśnić biorąc pod uwagę naturę obydwu procesów. W przypadku reakcji tworzenia CSA z nienaładowanych reagentów powstają naładowane produkty, zatem prowadzący do nich stan przejściowy z częściowo rozdzielonym ładunkiem będzie bardzo niestabilny w fazie gazowej. W przypadku reakcji przeniesienia grupy metylowej, dodatnio naładowane reagenty przekształcają się w dodatnio naładowane produkty. W stanie przejściowym ładunek dodatni ulega rozmyciu, co korzystnie wpływa na jego stabilność w fazie gazowej. W fazie ciekłej (etanol, PCM/B3LYP/6-31+G**) bariery aktywacji procesu przeniesienia grupy metylowej znacząco wzrastają, natomiast dla reakcji tworzenia CSA bariery aktywacji maleją, nadal jednakże dla procesów przeniesienia grupy metylowej bariery generalnie są nieco niższe.

Z porównania wysokości barier aktywacji na ścieżkach **A** i **B** wynika, że zarówno w fazie gazowej, jak i w roztworze, korzystniejszy przebieg reakcji opisuje ścieżka **B**, chociaż w roztworze różnice energetyczne nie są tak znaczące, jak w fazie gazowej. Zatem po dwóch kolejnych procesach tworzenia soli zachodzą wtórne przemiany polegające na przeniesieniu grupy metylowej na czynnik nukleofilowy (trimetyloamina) z utworzeniem produktu ubocznego - $N(CH_3)_4^+$. Za takim przebiegiem przemiany przemawiają również przeprowadzone badania eksperymentalne. Pokazują one, że przez odpowiedni dobór warunków prowadzenia reakcji

można z dobrą wydajnością otrzymać sól podwójną (CC). W drastyczniejszych warunkach w mieszaninie po reakcji obecne mogą być jedynie produkty transferu metylu. Ta niezwykła łatwość odszczepiania grupy metylowej z CSA może znaleźć zastosowanie praktyczne w syntezie, wymaga to jednak dalszych badań.

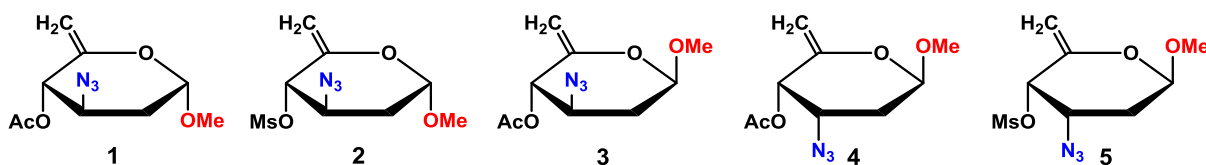
5. Badania konformacyjne azotowych pochodnych cukrów ([H9]-[H11])

W publikacjach [H9]-[H11] zaprezentowane zostały badania konformacyjne wybranych azotowych pochodnych cukrów: pięciu 3-azydo-2,3,6,-trideoksyheks-5-enopiranozydów metylu, czterech 3-amino-2,3,6,-trideoksy-L-heksopiranozydów metylu, a także 2-amino-2-deoksy- β -D-glukopiranozydu diosgenyłu oraz jego strukturalnie uproszczonego odpowiednika.

5.1. 4-O-Acetylo-3-azydo- i 3-azydo- 4-O-metanosulfonylo-2,3,6-trideoksy-5-enopiranozydy metylu ([H9])

3-Azydo-2,3,6,-trideoksyheks-5-enopiranozydy to ważna grupa związków będących produktami przejściowymi w syntezie 3-amino-2,3,6,-trideoksy-L-heksopiranozydów, cukrowych komponentów antybiotyków antracyklinowych.⁶¹ Ponadto, 6-deoksyheks-5-enopiranozydy są substratami w reakcji karbocyklizacji Ferriera, najpowszechniejszej metodzie otrzymywania chiralnych cykloheksanonów z cukrów.⁶²

W gdańskiej grupie cukrowej otrzymano szereg 3-azydo-2,3,6-trideoksyheks-5-enopiranozydów metylu o konfiguracji α -*treo*, β -*treo* i β -*erytro*.^{63,64} Przeprowadzone dla nich badania konformacyjne z wykorzystaniem spektroskopii ¹H NMR umożliwiły odkrycie interesujących zależności dotyczących wpływu podstawnika 5-metylenowego na pierścień piranozowy.^{63,64} Postanowiłem więc przeprowadzić badania obliczeniowe z wykorzystaniem metody B3LYP/6-31+G**, aby zweryfikować wyniki badań eksperymentalnych. Struktury badanych 4-O-acetylo-3-azydo- i 3-azydo-4-O-metylsulfonylo-2,3,6,-trideoksyheks-5-enopiranozydów metylu są pokazane na rys. 5.



Rysunek 5. Struktury badanych 4-O-acetylo-3-azydo- i 3-azydo-4-O-metylsulfonylo-2,3,6,-trideoksyheks-5-enopiranozydów metylu.

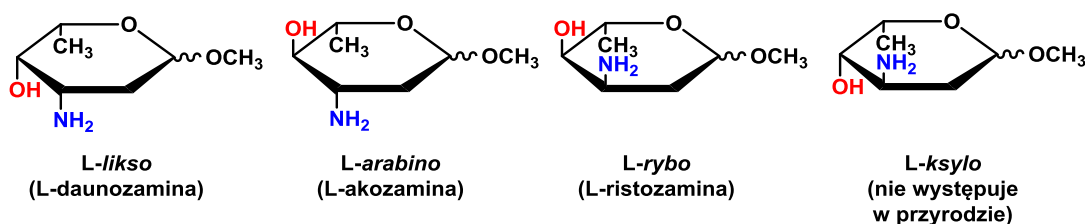
Badane związki różnią się konfiguracją atomów węgla C1 i C3 oraz budową podstawnika w pozycji C4 pierścienia. Ważnym elementem struktury jest w nich grupa metylenowa w pozycji C5 pierścienia cukru. Obecność w cząsteczce egzocyklicznego wiązania podwójnego zwiększa

labilność konformacyjną pierścienia cukrowego, w porównaniu do cukrów nasyconych. Grupa metylenowa potencjalnie jest źródłem tzw. naprężeń allilowych w pierścieniu.⁶⁵

Przeprowadzone badania pokazały, że w przypadku związków **1** i **2** (konfiguracja α -*treo*) korzystniejsza jest konformacja 4C_1 pierścienia (Tabela 4, [**H9**]). Z kolei, w przypadku związków **4** i **5** (konfiguracja β -*erythro*) preferowaną formą pierścienia jest konformacja 1C_4 , co jest zgodne z wynikami badań 1H NMR.^{63,64} Najważniejszymi czynnikami wpływającymi na stan równowagi konformacyjnej są ekwatorialne położenie grupy azydkowej oraz aksjalne ułożenie grupy 1-metoksylowej (efekt *endo*-anomeryczny). Wydaje się, że wspomniany efekt allilowy nie wywiera istotnego wpływu na trwałość konformacji 4C_1 badanych związków. Podobnie zresztą jak położenie grupy estrowej przy atomie węgla C4. W związku **3** (β -*treo*) oddziaływania 1,3-diaksjalne i efekt *endo*-anomeryczny konkurują ze sobą, w rezultacie pierścień pozostaje w stanie równowagi konformacyjnej ${}^4C_1 \rightleftharpoons {}^5S_0 \rightleftharpoons {}^1C_4$, w której pojawia się konformacja skróconej łódki (około 10%), co było sugerowane na podstawie badań eksperymentalnych.⁶⁴

5.2. 3-Amino-2,3,6,-trideoksy-L-heksopiranozydy metylu ([**H10**])

Analogiczne badania konformacyjne przeprowadziłem dla grupy czterech 3-amino-2,3,6,-trideoksy-L-heksopiranozydów metylu (Rys. 6). Związki te są składnikami zarówno naturalnych, jak i syntetycznych antybiotyków glikozydowych.⁶¹ Spośród czterech teoretycznie możliwych tego typu związków w naturze występują trzy z nich, mające konfigurację *L-arabino*, *L-rybo* i *L-likso*. Dwa z nich, *L-daunozamina* i *L-akozamina*, są szczególnie ważne z powodu występowania w stosowanych klinicznie antybiotykach antracyklinowych (Fig. 2, [**H10**]).



Rysunek 6. Struktury badanych 3-amino-2,3,6,-trideoksy-L-heksopiranozydów metylu.

Celem podjętych badań było opisanie preferencji konformacyjnych tej grupy pochodnych cukrów z uwzględnieniem dwóch konformacji pierścienia, obydwu anomerów oraz rotacji wokół wszystkich wiązań pojedynczych (rotacje grup 3-NH₂ i 4-OH).

Przeprowadzone obliczenia na poziomie B3LYP/6-31+G** wskazują, że aminocukry o konfiguracji *L-arabino* i *L-likso* występują preferencyjnie w konformacji 1C_4 pierścienia (powyżej 99%), niezależnie od konfiguracji anomerycznego atomu węgla (Fig. 3, [**H10**]). O tak wyraźnej dominacji konformacji 1C_4 decyduje przede wszystkim przestrzenne położenie grupy metylowej.

W przypadku obu tych aminocukrów, w konformacji 4C_1 występują oddziaływania 1,3-diaksjalne z udziałem grupy metylowej destabilizujące tę formę pierścienia.

Pomimo oddziaływania 1,3-diaksjalnego pomiędzy grupami 3-NH₂ i 1-OCH₃, cukier o konfiguracji α -L-*rybo* przyjmuje konformację 1C_4 (powyżej 99%), co wynika z ekwatorialnego ułożenia grup 5-CH₃ i 4-OH, a także efektu *endo*-anomerycznego. W przypadku cukru o konfiguracji β -L-*rybo* nadal formą dominującą jest konformacja 1C_4 , jednakże w równowadze zaznacza się obecność konformacji 4C_1 (2,8%). Pewien wzrost trwałości konformacji 4C_1 wynika w tym przypadku z ekwatorialnego położenia grupy aminowej oraz stabilizującego działania efektu *endo*-anomerycznego. Wyniki uzyskane z obliczeń zgadzają się z ustaleniami opartymi na widmach 1H NMR.

Badania obliczeniowe potwierdzają, że spośród omawianych diastereoizomerów 3-amino-2,3,6,-trideoksy-L-heksopiranozydów metylu, z powodu aksjalnej orientacji grup 4-OH i 3-NH₂, konformacja 1C_4 charakteryzuje się najmniejszą trwałością w przypadku związku o konfiguracji L-*ksylo*. Udział tej konformacji w równowadze wynosi 85,7% i 65,4% odpowiednio dla anomeru α i β (Fig. 3, [H10]). Prawdopodobnie labilność konformacyjna 3-amino-2,3,6-trideoksy-L-*ksylo*-heksopiranozydów metylu jest odpowiedzialna za niestabilność energetyczną i niewystępowanie tego cukru w przyrodzie.

Ponadto badania wskazują, że w przypadku 3-amino-2,3,6,-trideoksy-L-heksopiranozydów metylu o konfiguracji L-*arabino*, L-*rybo* i L-*likso*, anomer α jest zdecydowanie trwalszy, niż β , co najprawdopodobniej jest wynikiem działania efektu *endo*-anomerycznego (warto podkreślić, że reszta cukrowa w antybiotykach antracyklinowych ma właśnie konfigurację α). Z drugiej strony, w przypadku 3-amino-2,3,6,-trideoksy-L-heksopiranozydów metylu o konfiguracji L-*xylo* różnica energii pomiędzy obydwoma anomerami jest wyraźnie mniejsza.

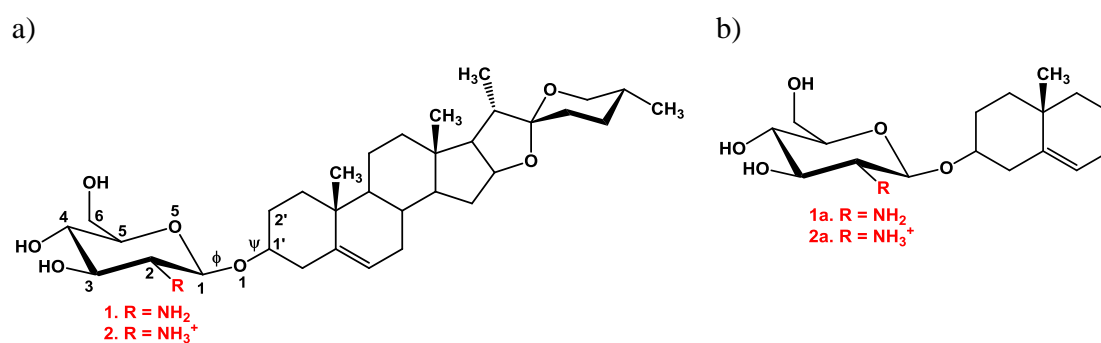
5.3. 2-Amino-2-deoksy- β -D-glukopiranozyd diosgenyłu w postaci neutralnej i N-protonowanej ([H11])

Trzecią grupę badanych związków azotowych stanowi 2-amino-2-deoksy- β -D-glukopiranozyd diosgenyłu w postaci neutralnej i N-protonowanej. Glikozydy diosgenyłu w tradycyjnej medycynie orientalnej stosowane są w leczeniu malarii, infekcji pasożytami i ukąszeń węży.⁶⁶⁻⁶⁸ Wykazują również działanie przeciwgrzybowe i przeciwbakteryjne⁶⁹ oraz cytostatyczne wobec komórek nowotworowych.^{70,71}

W ostatnich latach w naszej grupie badawczej zsyntezowano oraz przebadano pod kątem ich aktywności biologicznej przeciwko grzybom, bakteriom oraz komórkom nowotworowym wiele analogów naturalnych glikozydów diosgenyłu zawierających 2-amino-2-deoksy-D-glukopiranozę.^{72,73} Testy biologiczne pokazały, że między innymi pochodna z nieosłoniętą grupą

2-aminową wykazywała podwyższoną aktywność. Zważywszy na istnienie bezpośredniej zależności pomiędzy aktywnością biologiczną a konformacją związku, postanowiłem przeprowadzić szczegółowe badania preferencji konformacyjnych glikozydu diosgenyłu z grupą 2-aminową. W badanym glikozydzie jednostka cukru ma konfigurację *gluko*, w której, w konformacji 4C_1 , wszystkie grupy znajdują się w preferowanej pozycji ekwatorialnej, rozważanie zatem konformacji z podstawnikami w położeniu aksjalnym (1C_4) wydaje się bezcelowe. W związku z tym obliczenia ograniczyłem do konformacji 4C_1 pierścienia, koncentrując się na analizie orientacji przestrzennej podstawników dołączonych do pierścienia, zwracając szczególną uwagę na ułożenie aglikonu w układzie obojętnym i naładowanym dodatnio. Według mojej wiedzy, tego typu badania konformacyjne glikozydów 2-amino-2-deoksy- β -D-glukopiranozy, niezwykle ważnego, szeroko rozpowszechnionego w przyrodzie cukru, zostały wykonane po raz pierwszy.

Badane cząsteczki 2-amino-2-deoksy- β -D-glukopiranydy diosgenyłu (Rys. 7a) zbudowane są z 41 ciężkich atomów, z tego względu obliczenia pełnych struktur przeprowadziłem wykorzystując metodę półempiryczną PM3. Następnie, przygotowałem uproszczone modele rzeczywistych struktur pozostawiając w nich jedynie dwa pierścienie jednostki diosgenyłu (Rys. 7b), połączone bezpośrednio z jednostką cukrową. Przyjęty model zachowuje wszystkie cechy układów rzeczywistych, tzn. sztywność konformacyjną aglikonu oraz możliwość wchodzenia w oddziaływania między aglikonem a częścią cukrową tej samej cząsteczki (oddziaływania wewnątrzcząsteczkowe). Modele uproszczone poddałem optymalizacji metodą B3LYP/6-311++G**.



Rysunek 7. Struktura obojętnej i sprotonowanej cząsteczki 2-amino-2-deoksy- β -D-glukopiranydy diosgenyłu (a) oraz jej uproszczony model (b).

Zarówno metoda PM3, jak i B3LYP/6-311++G** wskazują, że badany glikozyd w postaci neutralnej występuje jako złożona mieszanina rotamerów (Tabele 1 i 3, [H11]). Protonowanie grupy aminowej znacząco upraszcza skład mieszaniny. W przypadku metody PM3, w mieszaninie wyraźnie dominuje jeden konformer (>60%), natomiast metoda B3LYP/6-311++G** pokazuje dwa konformery występujące w niemal równych ilościach (~44%).

Jak wynika z wykresów Ramachandrana (Fig. 5, [H11]), a także danych zamieszczonych w publikacji (Tabele 1 i 3, [H11]), kąt torsyjny $\phi(O5-C1-O1-C1')$, dla kilku najtrwalszych konformerów, przyjmuje wartość około -100° (Fig. 5, Tabela 1, [H11]). Może to wskazywać, że metoda PM3 albo niedoszacowuje efektu *egzo*-anomerycznego, albo przeszacowuje oddziaływania van der Waalsa pomiędzy jednostką cukru a aglikonem, względnie obie te możliwości występują jednocześnie. W geometriach zoptymalizowanych z użyciem funkcjonu B3LYP wartość tego kąta wynosi około -70° (Tabela 3, [H11]), co jest zgodne z wymogami efektu *egzo*-anomerycznego. W odniesieniu do kąta torsyjnego $\psi(C1-O1-C1'-C2')$ wykresy Ramachandrana wskazują, że kąt ten może przyjmować niemal dowolną wartość, jeśli kąt ϕ przyjmie wartość około -100° , przynajmniej na poziomie obliczeń PM3.

Obie metody wskazują, że spośród dwóch ustawień grup OH, **cw** (**clockwise**) i **ccw** (**counterclockwise**) korzystniejsze jest ustawienie **ccw**, które umożliwia grupie aminowej uczestniczenie w tworzeniu dwóch oddziaływań typu wodorowego, jako akceptor z atomem wodoru grupy 3-OH oraz jako donator z atomem tlenu O1 (Fig. 3, Tabela 2, [H11]). Ponownie obie metody wskazują, że po sprotonowaniu grupy aminowej tylko jedno ustawienie grup OH jest korzystne (**cw**), co jest wynikiem odpychania pomiędzy atomem wodoru grupy 3-OH a grupą NH_3^+ .

Badania pokazały, że spośród trzech możliwych orientacji przestrzennych grupy hydroksymetylowej (Fig. 2c, [H11]) dla cząsteczki obojętnej najkorzystniejsza jest *gt*, jednakże różnice energetyczne są nieznaczne. W przypadku natomiast cząsteczki protonowanej funkcjonal B3LYP przewiduje, że najkorzystniejszy jest układ *tg*.

W pracy pokusiłem się o zestawienie różnych parametrów cząsteczkowych pod kątem ich wpływu na stabilność danego konformera. Z przeprowadzonej analizy wynika następujący szereg: kąt $\phi \approx NH_2/ccw/cw > gg/gt/tg >$ kąt ψ .

6. Badania konformacyjne 1,2-nienasyconych cukrów (glikali) ([H12]-[H14])

1,5-Anhydro-2-deoksy-1-enitole, zwane potocznie glikalami, są nienasyconymi monosacharydami z wiązaniem podwójnym pomiędzy atomami węgla C1 i C2 pierścienia cukrowego. Glikale stanowią grupę związków o ogromnym potencjale w syntezie wielu różnorodnych pochodnych cukrów.⁷⁴⁻⁷⁶ Chemia glikali to przede wszystkim chemia wiązania podwójnego, w której regio- i stereoselektywność kontrolowana jest obecnością pierścieniowego atomu tlenu, a także budową podstawnika w pozycji C3 pierścienia cukrowego (pozycja allilowa). Do efektywnego przewidywania stereochemicznego wyniku reakcji z udziałem glikali niezbędne jest zrozumienie czynników wpływających na konformacje tych związków w stanie podstawowym.⁷⁷⁻⁸⁰ Dwoma głównymi czynnikami rządzącymi trwałością, a co za tym idzie

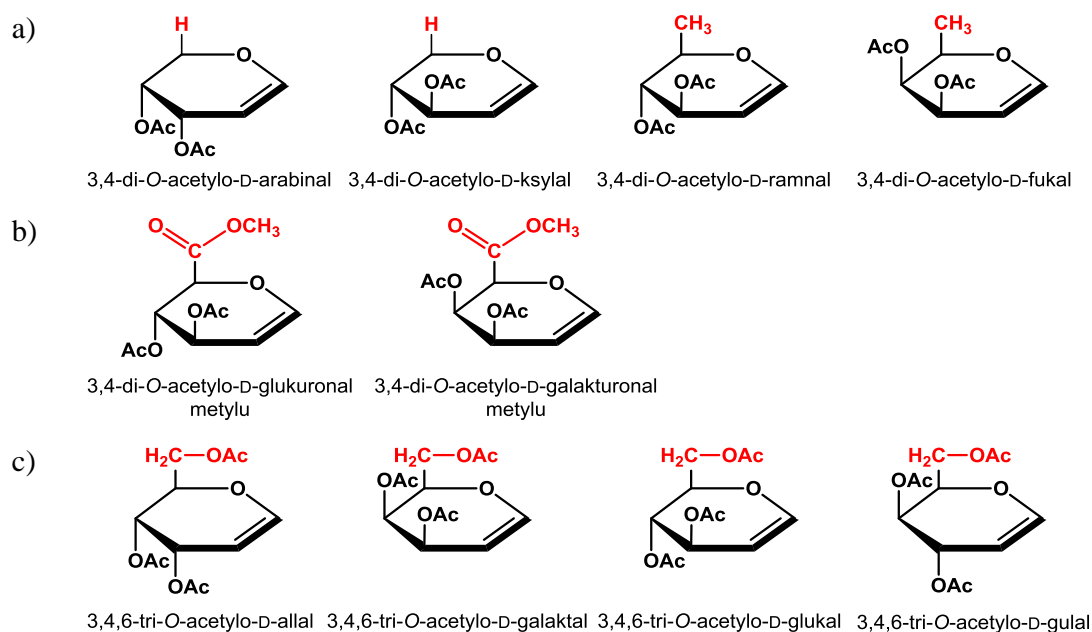
również równowagą konformacyjną acetylowanych glikali są oddziaływania quasi 1,3-diaksjalne i tzw. winylowy efekt anomeryczny (VAE, Fig. 6, [H12]).⁸¹⁻⁸³ VAE można wyjaśnić w oparciu delokalizację elektronów: $n \rightarrow \pi \rightarrow \sigma^*$, która może wystąpić jedynie w sytuacji, gdy podstawnik w pozycji allilowej przyjmie orientację quasi aksjalną. VEA preferuje więc konformacje w których podstawnik przy atomie węgla C3 znajduje się w ułożeniu quasi aksjalnym.

Glikale zostały szczegółowo zbadane pod kątem preferencji konformacyjnych głównie w oparciu o metody ^1H NMR.⁸⁴⁻⁸⁸ Nieliczne natomiast badania obliczeniowe tych związków wykonane zostały bardzo powierzchownie. Przykładem mogą być badania DFT wykonane dla pochodnych L-ramnalu.⁸⁴

Celem moich badań było opisanie geometrii i preferencji konformacyjnych glikali oraz zdefiniowanie czynników strukturalnych wpływających na stan równowagi konformacyjnej tych związków.

6.1. 1,5-Anhydro-2-deoksyent-1- oraz 1,5-anhydro-2,6-dideoksyheks-1-enitole ([H12])

W pierwszym kroku przebadalem grupę czterech glikali pokazanych na rysunku 8a. Pomimo tego, że ramnal i fukal pochodzą od cukrów szeregu L, obliczenia wykonałem dla ich enanancjomerów.



Rysunek 8. Struktury badanych glikali.

W analizie konformacyjnej uwzględniłem dwie formy półkrzesłowe pierścienia (4H_5 , 5H_4) oraz rotacje wokół wszystkich wiązań pojedynczych. W ten sposób uzyskałem pełny obraz przestrzeni konformacyjnej badanych glikali. Z dwóch możliwych ułożeń (*cis* i *trans*, Fig. 2, [H12]) wynikających z rotacji wokół wiązania estrowego korzystniejsze jest ułożenie *cis*, w

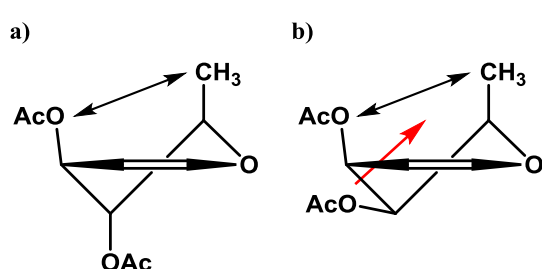
którym karbonylowy atom tlenu jest w układzie ekliptycznym względem pierścieniowego atomu węgla. Rozpatrując natomiast ułożenie grup acetylowych w stosunku do pierścienia (obrót wokół wiązania AcO-C), zauważyłem, że niektóre orientacje nie są obecne w gronie konformacji niskoenergetycznych (Tabela 4, [H12]). Na przykład, w przypadku 3,4-di-*O*-acetylo-D-arabinalu, orientacja $-sc$, w odniesieniu do obu grup OAc, pojawia się jedynie w konformerach o populacji mniejszej niż 1%. Z kolei, orientacja $+sc$ nie pojawia się wśród najtrwalszych geometrii 3,4-di-*O*-acetylo-D-fukalu.

Wyniki obliczeń wskazują, że 3,4-di-*O*-acetylo-D-arabinal występuje głównie w postaci konformacji 4H_5 (91,7% w równowadze, Tabela 1, [H12]). Zmiana konfiguracji atomu C3 (3,4-di-*O*-acetylo-D-ksylal) prowadzi do odwrócenia stanu równowagi konformacyjnej, dominującą formą jest 5H_4 (92,8% w stanie równowagi, Tabela 1, [H12]). Wyniki te są zbieżne z badaniami 1H NMR.^{84,85} W obu przypadkach za taki stan równowagi odpowiada VAE (Fig. 6, [H12]).

Wraz z wprowadzeniem w pozycji C5 cząsteczki glikalu grupy metylowej (3,4-di-*O*-acetylo-D-ramnal i 3,4-di-*O*-acetylo-D-fukal) pojawia się, obok VAE, drugi czynnik determinujący stan równowagi konformacyjnej pomiędzy dwoma formami glikalu – oddziaływania quasi 1,3-diaksjalne, występujące w cząsteczce, lub nie, zależnie od konformacji. Z jednej strony VAE preferuje konformację 5H_4 , w której podstawnik 3-OAc jest w położeniu quasi aksjalnym, z drugiej strony jednak występujące w tej konformacji oddziaływania quasi 1,3-diaksjalne pomiędzy grupami 3-OAc oraz 5-CH₃ sprawiają, że preferowana jest konformacja 4H_5 . Oba czynniki konkurują ze sobą, a stan równowagi jest wypadkową siły działania tych dwóch przeciwstawnych efektów. Wykonane obliczenia wskazują, że konformacja 4H_5 dominuje w równowadze (66,4% i 73,8%, odpowiednio dla 3,4-di-*O*-acetylo-D-ramnalu i 3,4-di-*O*-acetylo-D-fukalu), co znów bardzo dobrze zgadza się z wynikami badań eksperymentalnych.⁸⁶

Występowanie niekorzystnych oddziaływań quasi 1,3-diaksjalnych deformuje niektóre orientacje naprzemianległe z udziałem podstawników przy C4 i C5, co przejawia się zmianami wartości kątów torsyjnych. Taka deformacja pomaga w pewnym stopniu zmniejszyć siłę występujących oddziaływań quasi 1,3-diaksjalnych, a zatem jest zjawiskiem stabilizującym. Rzeczywiście, w konformacji 5H_4 3,4-di-*O*-acetylo-D-ramnalu takie deformacje kątowe są widoczne (Tabela 3, [H12]), nie są natomiast obserwowane w cząsteczce 3,4-di-*O*-acetylo-D-fukalu. Obydwa związki różnią się jedynie konfiguracją atomu C4, w pierwszym grupa 4-OAc jest aksjalna, w drugim – ekwatorialna. Wygląda więc, że ekwatorialnie zorientowana grupa 4-OAc w D-fukalu blokuje deformację pierścienia. Skutkuje to podwyższeniem energii formy 5H_4 i przesunięciem równowagi w stronę formy 4H_5 . Działanie blokujące ekwatorialnej grupy 4-OAc, nazwane przez nas efektem „klinowym” (Rys. 9), można wyjaśnić następująco: podstawniki w pozycji C3 i C5 oddalając się od siebie wciągają ekwatorialną grupę 4-OAc w przestrzeń

między nimi zwiększając zatłoczenie i naprężenia steryczne. Efekt ten jest wystarczająco silny, by zapobiegać deformacji pierścienia. Biorąc pod uwagę wszystkie czynniki, w konformacji 5H_4 3,4-di-*O*-acetylo-D-fukalu występują nieco silniejsze naprężenia steryczne niż w konformacji 5H_4 3,4-di-*O*-acetylo-D-ramnalu, co przekłada się na większą zawartość formy 4H_5 w równowadze konformacyjnej pierwszego z nich. Wydaje się więc, że w glikalach z podstawnikami przy kolejnych atomach pierścieniowych (C3, C4 i C5) w położeniach aksjalnym-ekwatorialnym-aksjalnym pierścień ulega usztywnieniu na skutek działania efektu klinowego, natomiast w glikalach z ułożeniem aksjalnym-aksjalnym-aksjalnym takie usztywnienie pierścienia nie występuje.



Rysunek 9. Oddziaływania quasi 1,3-diaksjalne w konformacji 5H_4 3,4-di-*O*-acetylo-D-ramnalu (a) oraz 3,4-di-*O*-acetylo-D-fukalu (b), z zaznaczonym efektem „klinowym”.

6.2. 1,2-Dideoksyheks-1-enopiranouroniany metylu ([H13])

Następnie przebadalem dwa glikale, które w pozycji C5 mają podstawnik metoksykarbonylowy (3,4-di-*O*-acetylo-D-glukuronol metylu, GlcA i 3,4-di-*O*-acetylo-D-galakturonol metylu, GalA, rys. 8b). Grupa metoksykarbonylowa jest płaska w otoczeniu grupy karbonylowej, a zatem efekty steryczne z nią związane znacznie różnią się od tych wynikających z obecności grupy metylowej ([H12]). Ponadto, z powodu płaskiej budowy tej grupy, profil energetyczny rotacji wokół wiązania C5-C6 różni się od tego w układach nasyconych. W celu znalezienia niskoenergetycznych geometrii wynikających z rotacji wokół wiązania C5-C6 oraz związanych z tym zmian energii przeprowadziłem badanie przestrzeni konformacyjnej tego wiązania dla GlcA w konformacji 5H_4 . Jak pokazuje diagram (Fig. 3, [H13]) istnieją dwa minima energetyczne nieznacznie różniące się energią. Wartości kąta torsyjnego O6-C6-C5-C4 (około -60° i 120°) wskazują, że jedno z dwóch wiązań, C6=O6 lub C6-O9, jest ułożone ekliptycznie względem wiązania C5-O5 (Fig. 2c, [H13]). Takie ustawienie grupy metoksykarbonylowej w sposób istotny wpływa na zmniejszenie siły oddziaływania quasi 1,3-diaksjalnego pomiędzy tą grupą a podstawnikiem 3-OAc. Ponadto, takie wzajemne ustawienie wymienionych grup umożliwia wystąpienie oddziaływania przyciągającego między nimi, co nie jest bez wpływu na stan równowagi konformacyjnej tych związków, szczególnie GlcA.

W przypadku 3,4-di-*O*-acetylo-D-glukuronolu metylu oddziaływania quasi 1,3-diaksjalne pomiędzy grupami znajdującymi się w pozycjach C3 i C5 pierścienia są tak słabe, że dochodzi do odwrócenia preferencji konformacyjnych (w wyniku działania VEA), energetycznie

korzystniejszą formą staje się konformacja 5H_4 (84,7% w równowadze). Natomiast w 3,4-di-*O*-acetylo-D-galakturonalu metylu efekt „klinowy” z jednej strony zapobiega deformacji konformacji 5H_4 , z drugiej jednak strony podwyższa jej energię do tego stopnia, że w równowadze konformacyjnej dominuje forma 4H_5 (76,7% w równowadze). Uzyskane wyniki dobrze korespondują z badaniami eksperymentalnymi.⁸⁶

Podobnie jak w przypadku glikali opisanych w publikacji [H12], tu również niektóre ułożenia grup OAc względem pierścienia są energetycznie niekorzystne. W odniesieniu do grupy 3-OAc w przypadku obu związków niekorzystna jest orientacja *+sc*. Jeśli natomiast chodzi o grupę 4-OAc, układ *+sc* niekorzystny jest dla GalA, z kolei układ *-sc* - dla GlcA.

6.3. 1,5-Anhydro-2-deoksyheks-1-enitole ([H14])

W publikacji [H14] opisałem badania konformacyjne ostatniej grupy czterech glikali pokazanych na rys. 8c. W związkach tych przy atomie węgla C5 znajduje się grupa acetoksymetylowa, pod względem efektów sterycznych przez nią wywoływanych podobna do grupy metylowej.

W przypadku acetylowanych D-allalu i D-gulalu, podstawniki w pozycjach C3 i C5 są względem siebie w położeniu *trans*, a zatem w związkach tych oddziaływania quasi 1,3-diaksjalne nie występują. VAE jest więc jedynym czynnikiem wpływającym na stan równowagi konformacyjnej ${}^4H_5 \rightleftharpoons {}^5H_4$. W obydwu związkach grupa 3-OAc jest skierowana w dół, z tego względu jedynie w konformacji 4H_5 może przyjąć orientację quasi aksjalną. Zatem to właśnie ta forma pierścienia stabilizowana jest przez VAE, co skutkuje jej ogromną dominacją w równowadze (około 99% w odniesieniu do D-allalu i D-gulalu, Tabela 1, Fig. 7, [H14]), co jest zbieżne z danymi eksperymentalnymi.⁸⁶ Inaczej jest w przypadku acetylowanych D-galaktalu i D-glukalu, w których na stan równowagi konformacyjnej wpływają dwa konkurujące efekty - winylowy efekt anomeryczny oraz oddziaływania quasi 1,3-diaksjalne. Działanie tych dwóch efektów prowadzi do współistnienia obydwu konformacji w równowadze, ze znaczną przewagą konformacji 4H_5 . Tymczasem badania przeprowadzone z wykorzystaniem funkcjonału B3LYP pokazały dominację formy 5H_4 , co jest niezgodne z eksperymentem.⁸⁶ Postanowiłem więc wykonać obliczenia dla wszystkich glikali opisanych w tej publikacji wykorzystując w tym celu funkcjonał M06-2X. Przeprowadzone obliczenia tym razem dostarczyły wyniki zgodne z eksperymentem.⁸⁶ Obserwowane odchylenia od wyników eksperymentalnych mogą wskazywać, że funkcjonał B3LYP niewłaściwie oszacował oddziaływania pomiędzy grupami 3-OAc i 5-CH₂OAc. Wydaje się, że funkcjonał ten albo niedoszacowuje odpychającego oddziaływania quasi 1,3-diaksjalnego, albo przeszacowuje przyciągające oddziaływania między tymi grupami.

Istnienie wiążącego oddziaływania między tymi grupami wykazałem za pomocą analizy AIM (Fig. 9, Tabela 2, [H14]).

Opisywany wcześniej efekt „klinowy” ([H12] i [H13]) obserwowany jest również w acetylo pochodnej D-galaktalu. Manifestuje się on przede wszystkim brakiem deformacji naprzemianległych orientacji podstawników przy atomach C4 i C5.

7. Podsumowanie osiągnięcia habilitacyjnego

Celem badań prowadzonych w ramach osiągnięcia naukowego było opisanie przebiegu reakcji tworzenia grupy CSA z udziałem pochodnych i analogów cukrów oraz określenie wpływu zmian w budowie reagentów, a także zmian czynnika nukleofilowego, grupy odchodzącej i polarności środowiska na przebieg tych reakcji. Ponadto, celem badań był wszechstronny opis geometrii indywiduów chemicznych występujących na ścieżce badanych reakcji z uwzględnieniem zmian konformacyjnych. Drugim aspektem badań realizowanych w ramach osiągnięcia habilitacyjnego były studia konformacyjne wybranych pochodnych azotowych oraz nienasyconych cukrów, związków ważnych zarówno z punktu widzenia ich aktywności biologicznej, jak i wykorzystania w syntezie cukrowej.

Do najważniejszych swoich osiągnięć zaliczam:

- Zbadanie przebiegu reakcji wybranych *O*-metylo- i chlorometylo pochodnych THF oraz cukrów, z trimetyloaminą, pirydyną i amoniakiem. Stworzyłem spójny opis przebiegu reakcji tworzenia CSA w układach wieloatomowych, którego dotychczas w literaturze brakowało. Obliczenia wykonane dla diskutowanych pochodnych sulfonianowych stanowią oryginalny wkład w poszerzenie stanu wiedzy na temat przebiegu reakcji Menshutkina.
- Zbadanie wpływu zmian struktury, w szczególności budowy podstawnika wprowadzonego do pierścienia THF w położeniu *cis* względem centrum reakcji, na wysokość bariery aktywacji badanych procesów.
- Zbadanie wpływu wymiany grupy opuszczającej na wysokość bariery aktywacji badanych procesów. Chloropochodne badanych związków są mniej reaktywne niż ich odpowiedniki z *O*-metylową grupą odchodzącą.
- Zbadanie wpływu usztywnienia pierścienia THF na wysokość bariery aktywacji badanych procesów. Dobudowanie pierścienia dioksolanowego nie wywołuje istotnych zmian w wysokości barier aktywacji, wpływa natomiast znacząco na konformację pierścienia THF.
- Zbadanie przebiegu tworzenia soli podwójnej „gemini” oraz jej następczej przemiany w diaminę w procesie przeniesienia grup metylowych. Wskazałem preferowaną ścieżkę tej przemiany. Wykazałem, że w fazie gazowej oderwanie grupy metylowej od soli podwójnej jest najszybszym z wszystkich zachodzących w środowisku reakcji procesów. W roztworze

szybkości procesów tworzenia soli podwójnej i oderwania pierwszej grupy metylowej są zbliżone. Przeprowadzone badania teoretyczne reakcji przeniesienia grupy metylowej od podwójnej CSA do aminy, zachodzącej w warunkach syntezy CSA, są pionierskie. Łatwość migracji grupy metylowej stwarza możliwość praktycznego wykorzystania tego procesu.

- Zbadanie przestrzeni konformacyjnej pięciu 3-azydo-5-enopiranozydów metylu różniących się konfiguracją atomów węgla C1 i C3. Pokazałem, że obecna w pierścieniu grupa 5-metylenowa zwiększa labilność konformacyjną tych pochodnych, w porównaniu z cukrami nasyconymi. Wykazałem, że stan równowagi konformacyjnej ${}^4C_1 \rightleftharpoons {}^1C_4$ w głównej mierze zależy od orientacji przestrzennej grupy azydkowej oraz efektu *endo*-anomerycznego. W przypadku pochodnej o konfiguracji β -*treo* potwierdziłem istnienie równowagi konformacyjnej ze znaczącym udziałem konformacji 2S_0 , sugerowanej na podstawie badań 1H NMR.
- Zbadanie przestrzeni konformacyjnej wszystkich teoretycznie możliwych 3-amino-2,3,6,-trideoksy-L-heksopiranozydów metylu. Potwierdziłem, na drodze obliczeniowej, wyniki badań 1H NMR odnośnie preferencji konformacyjnych tych związków. Potwierdziłem również, że w przypadku cukru o konfiguracji *L-ksylo*, jedyne związku niewystępującego w przyrodzie, mamy do czynienia z równowagą konformacyjną ${}^4C_1 \rightleftharpoons {}^1C_4$, przesuniętą w prawą stronę. Pozostałe cukry występują wyłącznie w konformacji 1C_4 .
- Zbadanie przestrzeni konformacyjnej 2-amino-2-deoksy- β -D-glukopiranydu diosgenyłu w postaci neutralnej i naładowanej dodatnio. Opisałem wpływ protonowania atomu azotu na preferencje konformacyjne badanych glikozydów.
- Zbadanie przestrzeni konformacyjnej wybranych, reprezentatywnych dla całej klasy, 1,5-anhydro-2-deoksy-1-enitoli. Opisałem wpływ zmian struktury podstawnika w pozycji C5 pierścienia oraz konfiguracji na stan równowagi konformacyjnej ${}^4H_5 \rightleftharpoons {}^5H_4$. Odkryłem i opisałem działanie efektu „klinowego”. Na przykładzie glikali wykazałem przewagę funkcjonału M06-2X nad popularnym funkcjonałem B3LYP w opisywaniu oddziaływań 1,3-diaksjalnych.

8. Literatura

1. N. Menshutkin, *Z. Phys. Chem.* 5 (1890) 589–601.
2. E. Fischer, K. Raske, *Chem. Ber.* 43 (1910) 1750–1753.
3. S.J. Mantell, P.S. Ford, D.J. Watkin, G.W.J. Fleet, D. Brown *Tetrahedron* 49 (1993) 3343–3358.
4. V. Kumar, C.E. Olsen, S.J.C. Schäffer, V.S. Parmar, S.V. Malhotra, *Org. Lett.* 9 (2007) 3905–3908.
5. L. Pellowska-Januszek, B. Dmochowska, E. Skorupa, J. Chojnacki, W. Wojnowski, A. Wiśniewski, *Carbohydr. Res.* 339 (2004) 1537–1544.

6. E. Skorupa, B. Dmochowska, L. Pellowska-Januszek, W. Wojnowski, J. Chojnacki, A. Wiśniewski, *Carbohydr. Res.* 339 (2004) 2355–2362.
7. B. Dmochowska, E. Skorupa, L. Pellowska-Januszek, M. Czarkowska, A. Sikorski, A. Wiśniewski, *Carbohydr. Res.* 341 (2006) 1916–1921.
8. B. Dmochowska, E. Skorupa, P. Świtecka, A. Sikorski, I. Łącka, S. Milewski, A. Wiśniewski, *J. Carbohydr. Chem.* 28 (2009) 222–233.
9. B. Dmochowska, K. Sikora, J. Chojnacki, W. Wojnowski, A. Wiśniewski, *Acta. Cryst. E*, 69 (2013) o1019–o1020.
10. J.W. Viers, J.C. Schug, M.D. Stovall, J.I. Seeman *J. Comput. Chem.* 5 (1984) 598–605.
11. M. Solà, A. Lledós, M. Duran, J. Bertrán, J.-L.M. Abboud *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 2873–2879.
12. J. Gao, X. Xia *J. Am. Chem. Soc.* 115 (1993) 9667–9675.
13. U. Maran, T.A. Pakkanen, M. Karelson *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* (1994) 2445–2452.
14. S. Shaik, A. Ioffe, A.C. Reddy, A. Pross *J. Am. Chem. Soc.* 116 (1994) 262–273.
15. X. Fradera, L. Amat, A.M. Torrent, J. Mestres, P. Constans, E. Besalú, J. Martí, S. Simon, M. Lobato, J.M. Oliva, J.M. Luis, M. Andrés, M. Solà, R. Carbó, M. Duran *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 371 (1996) 171–183.
16. T.N. Truong, T.-T.T. Truong, E.V. Stefanovich *J. Chem. Phys.* 107 (1997) 1881–1889.
17. U. Maran, M. Karelson, T.A. Pakkanen *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 397 (1997) 263–272.
18. C. Amovilli, B. Mennucci, F.M. Floris *J. Phys. Chem. B* 102 (1998) 3023–3028.
19. H. Castejon, K.B. Wiberg *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 2139–2146.
20. S.P. Webb, M.S. Gordon *J. Phys. Chem.* 103 (1999) 1265–1273.
21. J. Poater, M. Solà, M. Duran, Fradera *J. Phys. Chem. A* 105 (2001) 6249–6257.
22. A. Melo, A.J.I. Alfaia, J.C.R. Reis, A.R.T. Calado *J. Phys. Chem. B* 110 (2006) 1877–1888.
23. A. Fábíán, F. Ruff, Ö. Farkas *J. Phys. Org. Chem.* 21 (2008) 988–996.
24. R. Bini, C. Chiappe, C.S. Pomelli, B. Parisi *J. Org. Chem.* 74 (2009) 8522–8530.
25. E. Sabini, G. Sulzenbacher, M. Dauter, Z. Dauter, P. Jørgensen, M. Schüleín, C. Dupont, G.J. Davies, K.S. Wilson, *Chem. Biol.* 6 (1999) 483–492.
26. P.K. Qasba, B. Ramakrishnan, E. Boeggeman, *Trends Biochem. Sci.* 30 (2005) 53–62.
27. M. Raab, S. Kozmon, I. Tvaroška, *Carbohydr. Res.* 340, (2005) 1051–1057.
28. H.B. Mayes, L.J. Broadbelt, G.T. Beckham, *J. Am. Chem. Soc.* 136 (2014) 1008–1022.
29. J. Thiem, P. Ossowski, *J. Carbohydr. Chem.* 3 (1984) 287–313.
30. P. Laszlo, I.F. Pelyvas, F. Sztaricskai, *Carbohydr. Res.* 175 (1988) 227–239.
31. T. Hosoya, Y. Ohashi, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* 37 (1996) 663–666.
32. S. Shuto, M. Terauchi, Y. Yahiro, H. Abe, S.; Ichikawa, A. Matsuda, *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 4151–4155.
33. A. Bérces, G. Enright, T. Nukada, D.M. Whitfield, *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) 5460–5464.
34. A. R. Ionescu, D.M. Whitfield, M.Z. Zgierski, T. Nukada, *Carbohydr. Res.* 341 (2006) 2912–2920.
35. B. Ma, H.F. Schaefer III, N.L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* 120 (1998) 3411–3422.
36. G.I. Csonka, K. Éliás, I. Kolossváry, C.P. Sosa, I.G. Csizmadia, *J. Phys. Chem. A* 102 (1998) 1219–1229.
37. M. Appell, G. Strati, J.L. Willett, F.A. Momany, *Carbohydr. Res.* 339 (2004) 537–551.
38. B. Nyerges, A. Kovács, *J. Phys. Chem. A* 109 (2005) 892–897.
39. M.P. DeMatteo, N.L. Snyder, M. Morton, D.M. Baldissari, C.M. Hadad, M.W. Peczu, *J. Org. Chem.* 70 (2005) 24–38.
40. J.-R. Aviles-Moreno, T.R. Huet, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* 858 (2008) 113–119.
41. S.C.C. Nunes, A.J.L. Jesus, M.J. Moreno, M.E.S. Eusébio, *Carbohydr. Res.* 345 (2010) 2048–2059.
42. E.J. Cocinero, A. Lesarri, P. Écija, F.J. Basterretxea, J.-U. Grabow, J.A. Fernández, F. Castaño, *Angew. Chem., Int. Ed.* 51 (2012) 3119–3124.

43. E.J. Cocinero, A. Lesarri, P. Écija, Á. Cimas, B.G. Davis, F.J. Basterretxea, J.A. Fernández, F. Castaño, *J. Am. Chem. Soc.* 135 (2013) 2845–2852.
44. M.M. Quesada-Moreno, L.M. Azofra, J.R. Avilés-Moreno, I. Alkorta, J. Elguero, J.J. López-González, *J. Phys. Chem. B* 117 (2013) 14599–14614.
45. P. Oborský, I. Tvaroška, B. Králová, V. Spiwok, *J. Phys. Chem. B* 117 (2013) 1003–1009.
46. H.A. Taha, M.R. Richards, T.L. Lowary, *Chem. Rev.* 113 (2013) 1851–1876.
47. M.R. Richards, Y. Bai, T.L. Lowary, *Carbohydr. Res.* 374 (2013) 103–114.
48. M. Mautner, *Chem. Rev.* 105 (2005) 213–284.
49. B.J. Lynch, P.L. Fast, M. Harris, D.G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* 104 (2000) 4811–4815.
50. B.J. Lynch, D.G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* 105 (2001) 2936–2941.
51. S.G. Lias, J.F. Lieberman, R.D. Levin, *J Phys Chem Ref Data*, 13 (1984) 695–808.
52. C. Altona, M. Sundaralingam, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 8205–8212.
53. J.B. Houseknecht, C. Altona, C.M. Hadad, T.L. Lowary, *J. Org. Chem.* 67 (2002) 4647–4651.
54. M.J. Rosen, J.H. Mathias, L. Davenport, *Langmuir* 15 (1999) 7340–7346.
55. D. Shukla, V.K. Tyagi, *J. Oleo. Sci.* 55 (2006) 381–390.
56. K. Sikora, A. Nowacki, A. Sikorski, B. Dmochowska, *J. Mol. Struct.*, 1101 (2015) 228–235.
57. B.P. Callahan, R. Wolfenden, *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003) 310–311.
58. H. Gunaydin, O. Acevedo, W.L. Jorgensen, K.N. Houk, *J. Chem. Theory Comput.* 3 (2007) 1028–1035.
59. K. Robertson, *Nat. Rev. Genet.* 6 (2005) 597–610.
60. M.B. Glier, T.J. Green, A.M. Devlin, *Mol. Nutr. Food Res.* 58 (2014) 172–182.
61. F.M. Hauser, S.R. Ellenberger, *Chem. Rev.* 86 (1986) 35–67.
62. R.J. Ferrier, S. Middleton, *Chem. Rev.* 93 (1993) 2779–2831.
63. B. Liberek, A. Dąbrowska, R. Frankowski, Z. Smiatacz, *J. Carbohydr. Chem.* 23 (2004) 417–434.
64. B. Liberek *Carbohydr. Res.* 340 (2005) 2039–2047.
65. R.W. Hoffmann, *Chem. Rev.* 89 (1989) 1841–1860.
66. S.B. Mahato, A.N. Ganguly, N.P. Sahu, *Phytochemistry*, 21 (1982) 959–978.
67. A. Gurib-Fakim, *Mol. Asp. Med.* 27 (2006) 1–93.
68. P.R. Ravikumar, *J. Pharm. Sci.*, 68 (1979) 900–903.
69. J.-D. Zhang, Y.-B. Cao, Z. Xu, H.-H. Sun, M.-M. An, L. Yan, H.-S. Chen, P.-H. Gao, Y. Wang, X.-M. Jia, Y.-Y. Jiang, *Biol. Pharm. Bull.* 28 (2005) 2211–2215.
70. Y. Wang, Y. Zhang, Z. Zhu, S. Zhu, Y. Li, M. Lia, B. Yu, *Bioorg. Med. Chem.* 15 (2007) 2528–2532.
71. I. Podolak, A. Galanty, D. Sobolewska *Phytochem. Rev.* 9 (2010) 425–474.
72. D. Bednarczyk, W. Kaca, H. Myszka, L. Serwecińska, Z. Smiatacz, A. Zaborowski, *Carbohydr. Res.* 328 (2000) 249–252.
73. H. Myszka, D. Bednarczyk, M. Najder, W. Kaca, *Carbohydr. Res.*, 338 (2003) 133–141.
74. S.J. Danishefsky, M.T. Bilodeau, *Angew. Chem. Int. Ed.* 35 (1996) 1380–1419.
75. B. Liberek, *J. Pol. Chem. Soc.* 60 (2006) 489–521.
76. L.V.R. Reddy, V. Kumar, R. Sagar, A.K. Shaw, *Chem. Rev.* 113 (2013) 3605–3631.
77. D. Horton, W. Priebe, M. Sznajdmann, *Carbohydr. Res.* 205 (1990) 71–86.
78. J. Harders, A. Garming, A. Jung, V. Kaiser, H. Monenschein, M. Ries, L. Rose, K.-U. Schöning, T. Weber, A. Kirschning, *Liebigs Ann.* (1997) 2125–2132.
79. F.E. McDonald, K.S. Reddy, Y. Diaz, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 4304–4309.
80. C.H. Ernst, M. Piacenza, S. Grimme, W. Klaffke, *Carbohydr. Res.* 338 (2003) 231–236.
81. D.P. Curran, Y.-G. Suh, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 5002–5004.
82. S.E. Denmark, M.S. Dappen, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 798–806.
83. A.R. Katritzky, P.J. Steel, S.N. Denisenko, *Tetrahedron* 57 (2001) 3309–3314.
84. A.A. Chalmers, R.H. Hall, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1974) 728–732.
85. M. Rico, J. Santoro, *Org. Magn. Reson.* 8 (1976) 49–55.
86. J. Thiem, P. Ossowski, *J. Carbohydr. Chem.* 3 (1984) 287–313.

87. W.R. Roush, D.P. Sebesta, C.H.E. Bennett, *Tetrahedron* 53 (1997) 8825–8836.
88. C.H. Jäkel, K.H. Dötz, *J. Organomet. Chem.* 624 (2001) 172–185.

9. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych po osiągnięciu stopnia doktora

Moje pozostałe osiągnięcia naukowe są bardzo rozległe tematycznie. Składają się na nie zarówno badania eksperymentalne, jak i obliczeniowe. W obszarze badań eksperymentalnych, uczestniczyłem w pracach, których celem było otrzymanie szeregu czwartorzędowych soli amoniowych i pirydyniowych zawierających jednostkę cukrową. Ponadto, w ramach realizacji projektu badawczego (współfinansowanego przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego, w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka 2007-2013) uczestniczyłem w badaniach nad tworzeniem glikozydów diosgenylu, w których jednostkę cukrową stanowią pochodne 2-aminocukru. Związki te poddane zostały badaniom pod kątem ich aktywności biologicznej. Uczestniczyłem również w badaniach dotyczących syntezy tetramerów aminokwasów cukrowych (SAA), zbudowanych z jednostek o konfiguracji *D-arabino* i *D-rybo*. Pochodna SAA o konfiguracji *D-arabino* wbudowana została do cząsteczki Leu-enkefaliny, w miejsce dwóch reszt glicyny, tworząc mimetyk wykazujący działanie inhibicyjne w stosunku do proteasomu.

Głównym kierunkiem mojej aktywności badawczej są jednak badania obliczeniowe, w których na plan pierwszy wysuwają się szeroko rozumiane studia konformacyjne. Przedmiotem badań były pochodne hydroksyiminowe cukrów posiadające pierścień piranozowy oraz pochodne furanozowe usztywnione dodatkowym pierścieniem laktonowym kwasu D-glukuronowego. Niezwykle istotnym elementem moich najnowszych zainteresowań są badania nad strukturą przestrzenną monomerów nienaturalnego kwasu nukleinowego opartego na czterowęglowej jednostce L-treozy (kwas treonukleinowy, TNA). Kierowane przeze mnie badania nad tymi związkami mają na celu scharakteryzowanie pod względem preferencji konformacyjnych szereg treonukleozydów i treonukleotydów dla wszystkich zasad nukleinowych. W założeniu badania te pozwolą określić stopień ich podobieństwa do naturalnych makromolekuł przenoszących i przechowujących informację genetyczną. Zdaniem wielu naukowców TNA odegrał jedną z głównych ról w procesie powstawania życia na Ziemi, będąc ważnym aktorem dziedziny zwanej biogenezą. Uważa się, że związek ten był bezpośrednim prekursorem RNA, na co wskazują liczne eksperymenty pokazujące zdolność nici TNA do tworzenia helisy zarówno z komplementarną nicią TNA, jak i komplementarnymi nićmi RNA i DNA.

Kolejny obszar moich zainteresowań to badania właściwości kwasowo-zasadowych azotowych pochodnych cukrów. Celem tych badań było określenie preferowanych miejsc protonowania i deprotonowania tych związków.

10. Plany na przyszłość

Moje plany na przyszłość dotyczą zarówno badań obliczeniowych, jak i eksperymentalnych. W obszarze obliczeniowym zamierzam kontynuować badania preferencji konformacyjnych struktur monomerycznych nienaturalnych analogów kwasów nukleinowych – kwas treonukleinowy (TNA). Badania te, na poziomie struktur podstawowych, są w końcowej fazie realizacji. W następnym etapie badań zamierzam przeprowadzić badania układów z ujemnie naładowanymi resztami fosforanowymi.

Wykorzystując doświadczenie zdobyte w trakcie prac nad CSA, zamierzam kontynuować badania dotyczące oddziaływań pomiędzy cieczami jonowymi a wybranymi lekami. Badania te realizowane są we współpracy z dr Magdą Caban z Katedry Analizy Środowiska Wydziału Chemii UG.

Drugim obszarem moich badań jest eksperyment. W ostatnim czasie rozpocząłem badania nad reakcją Hantzscha (wieloskładnikowa synteza typu domino), w której jednym z reagentów jest cukier. Wiele produktów reakcji Hantzscha wykorzystywanych jest w medycynie. Zamierzam kontynuować rozpoczęte badania pod kątem optymalizacji warunków syntezy związków, których potencjał biologiczny, jako substancji przydatnych w medycynie i kosmetyce, również zostanie zbadany. Badania te są we wstępnej fazie realizacji, jednakże uzyskane dotychczas wyniki wyglądają obiecująco.

Zamierzam ponadto kontynuować rozpoczęte już badania eksperymentalne transferu grupy metylowej pomiędzy układami o różnym powinowactwie do tej grupy. Wstępne badania na tym polu pozwoliły wyłonić pierwszą grupę akceptorów metylu. Zamierzam więc rozszerzyć katalog biorców grupy metylowej. Zamierzam również poszukiwać inne CSA zdolne do oddawania prostych grup alkilowych. Badania te mogą znaleźć praktyczne wykorzystanie w syntezie.

Andrzej Nowacki