

dr inż. Łukasz Albrecht
Politechnika Łódzka
Wydział Chemiczny
Instytut Chemii Organicznej
ul. Żeromskiego 116
90-924 Łódź
Tel. +48426313157
e-mail: lukasz.albrecht@p.lodz.pl

Katalizowane chiralnymi aminami nowe asymetryczne reakcje związków karbonylowych i ich zastosowania syntetyczne

Autoreferat do wniosku habilitacyjnego

Łódź, 2014

1. IMIĘ I NAZWISKO: Łukasz Albrecht

2. POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE:

2009

Politechnika Łódzka
Wydział Chemiczny
Specjalność: chemia organiczna
Uzyskany stopień: doktor nauk chemicznych
Promotor: prof. dr hab. H. Krawczyk

Tytuł rozprawy doktorskiej: Zastosowanie reagentów fosforoorganicznych w stereoselektywnej syntezie związków karbo- i heterocyklicznych
(praca doktorska wyróżniona przez Radę Naukową Wydziału Chemicznego)

2004

Politechnika Łódzka
Wydział Chemiczny
Kierunek: chemia
Uzyskany stopień: magister inżynier
Promotor: prof. dr hab. H. Krawczyk

Tytuł pracy dyplomowej: Wewnętrzcząsteczkowa kataliza reakcji Nefa – zastosowania syntetyczne
(praca magisterska obroniona z wynikiem celującym)

3. INFORMACJE O ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH:

03.2014 – obecnie

Politechnika Łódzka
Wydział Chemiczny
Stanowisko: adiunkt

11.2013 – 02.2014

Politechnika Łódzka
Wydział Chemiczny
Stanowisko: asystent

2009 – 2013

Politechnika Łódzka
Wydział Chemiczny
Stanowisko: pracownik naukowo-techniczny

4. OMÓWIENIE NAJWAŻNIEJSZYCH OSIĄGNIĘĆ ZAWARTYCH W PRACACH PRZEDSTAWIONYCH DO HABILITACJI

a) Tytuł

Katalizowane chiralnymi aminami nowe asymetryczne reakcje związków karbonylowych i ich zastosowania syntetyczne

b) Cytowane w Autoreferacie oryginalne naukowe prace twórcze stanowiące podstawę wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego:

H1 A simple recipe for sophisticated cocktails: organocatalytic one-pot reactions - concept, nomenclature, and future perspectives

Albrecht, Ł.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8492–8509; IF₂₀₁₁ = 13.455.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: wspólnie z dr H. Jiangiem zaproponowałem temat przeglądu oraz przygotowałem pierwszą wersję manuskryptu, współuczestniczyłem w przygotowaniu ostatecznej wersji publikacji, byłem zaangażowany w korespondencję z edytorem oraz przygotowanie odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

H2 Asymmetric formal *trans*-dihydroxylation and *trans*-aminohydroxylation of α,β -unsaturated aldehydes via an organocatalytic reaction cascade

Albrecht, Ł.; Jiang, H.; Dickmeiss, G.; Gschwend, B.; Hansen, S. G.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9188–9196; IF₂₀₁₀ = 9.023.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badanej ścieżki syntetycznej, przeprowadzeniu wstępnych eksperymentów potwierdzających możliwość jej realizacji, współuczestniczyłem w badaniach optymalizacyjnych, badaniach nad zakresem stosowalności metody oraz pracowałem nad wybranymi transformacjami produktów reakcji, byłem odpowiedzialny za opracowanie wyników oraz przygotowanie pierwszej wersji manuskryptu, współuczestniczyłem w przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu, byłem zaangażowany w korespondencję z edytorem oraz przygotowanie odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

H3 An organocatalytic approach to 2-hydroxyalkyl- and 2-aminoalkyl furanes

Albrecht, Ł.; Ransborg, L. K.; Gschwend, B.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17886–17893 (highlighted in *Synfacts*); IF₂₀₁₀ = 9.023.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badanej ścieżki syntetycznej, przeprowadzeniu wstępnych eksperymentów potwierdzających możliwość jej realizacji, współuczestniczyłem w badaniach optymalizacyjnych oraz w pracach nad zakresem stosowalności metody, byłem odpowiedzialny za opracowanie wyników oraz przygotowanie pierwszej wersji manuskryptu, współuczestniczyłem w przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu, byłem zaangażowany w korespondencję z edytorem oraz przygotowanie odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

H4 Asymmetric organocatalytic [3+2]-annulation strategy for the synthesis of N-fused heteroaromatic compounds

Albrecht, Ł.; Albrecht, A.; Ransborg, L. K.; Jørgensen, K. A. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1273–1277; IF₂₀₁₁ = 7.525.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badanej ścieżki syntetycznej, przeprowadzeniu wstępnych eksperymentów potwierdzających możliwość jej realizacji, współuczestniczyłem w badaniach optymalizacyjnych, w pracach nad zakresem stosowalności metody oraz nad byłem odpowiedzialny za opracowanie wyników oraz przygotowanie pierwszej wersji manuskryptu, współuczestniczyłem w przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu, byłem zaangażowany w korespondencję z edytorem oraz przygotowanie odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

H5 Organocatalytic strategies for the construction of optically active imidazoles, oxazoles and thiazoles

Albrecht, Ł.; Ransborg, L. K.; Albrecht, A.; Lykke, L.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13240–13246 (highlighted in *Synfacts*); IF₂₀₁₁ = 5.925.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badanych ścieżek syntetycznych, przeprowadzeniu wstępnych eksperymentów potwierdzających możliwość jej realizacji, współuczestniczyłem w badaniach optymalizacyjnych oraz w pracach nad zakresem stosowalności metody, byłem odpowiedzialny za opracowanie wyników oraz przygotowanie pierwszej wersji manuskryptu, współuczestniczyłem w przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu, byłem zaangażowany w korespondencję z edytorem oraz przygotowanie odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

H6 Taming the Friedel-Crafts reaction – organocatalytic approach to optically active 2,3-dihydrobenzofurans

Albrecht, Ł.; Ransborg, L. K.; Lauridsen, V.; Overgaard, M.; Zweifel, T.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12496–12500; IF₂₀₁₁ = 13.455.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badanej ścieżki syntetycznej, przeprowadzeniu wstępnych eksperymentów potwierdzających możliwość jej realizacji, współuczestniczyłem w badaniach optymalizacyjnych oraz w pracach nad zakresem stosowalności metody, byłem odpowiedzialny za opracowanie wyników oraz przygotowanie pierwszej wersji manuskryptu, współuczestniczyłem w przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu, byłem zaangażowany w korespondencję z edytorem oraz przygotowanie odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

H7 Asymmetric formation of bridged benzoxazocines through an organocatalytic multicomponent dienamine-mediated one-pot cascade

Ransborg, L. K.; Overgaard, M.; Hejmanowska J.; Barfüsser, S.; Jørgensen, K. A.; Albrecht, Ł. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4182–4185; IF₂₀₁₃ = 6.324.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badanej ścieżki syntetycznej, przeprowadzeniu wstępnych eksperymentów potwierdzających możliwość jej realizacji, współuczestniczyłem w badaniach optymalizacyjnych, byłem odpowiedzialny za opracowanie wyników oraz przygotowanie pierwszej wersji manuskryptu, współuczestniczyłem w przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu, byłem odpowiedzialny za korespondencję z edytorem oraz przygotowanie odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

H8 Organocatalytic enantioselective approach to spirocyclic $\Delta^{\beta,\gamma}$ -butenolides

Hejmanowska, J.; Dziegielewski, M.; Kowalczyk, D.; Albrecht, Ł. *Synlett*, DOI: 10.1055/s-0034-1378905; IF₂₀₁₃ = 2.463.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badanej ścieżki syntetycznej, przeprowadzeniu wstępnych eksperymentów potwierdzających możliwość jej realizacji, brałem udział w analizie i interpretacji wyników, byłem odpowiedzialny za ich opracowanie oraz przygotowanie manuskryptu do wysłania, prowadziłem korespondencję z edytorem oraz przygotowałem odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

H9 Asymmetric organocatalytic formal [2+2]-cycloadditions via bifunctional H-bond directing dienamine catalysis

Albrecht, Ł.; Dickmeiss, G.; Cruz Acosta, F.; Rodríguez-Escrich, C.; Davis, R. L.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2543–2546; IF₂₀₁₂ = 10.677.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu katalizatora oraz badanej ścieżki syntetycznej, przeprowadzeniu wstępnych eksperymentów potwierdzających możliwość jej realizacji, współuczestniczyłem w badaniach optymalizacyjnych oraz w pracach nad zakresem stosowalności metody, byłem odpowiedzialny za opracowanie wyników oraz przygotowanie pierwszej wersji manuskryptu, współuczestniczyłem w przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu, byłem zaangażowany w korespondencję z edytorem oraz przygotowanie odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

H10 Dienamine-mediated inverse-electron-demand hetero-Diels-Alder reaction by using enantioselective H-bond-directing strategy

Albrecht, Ł.; Dickmeiss, G.; Weise, C. F.; Rodríguez-Escrich, C.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13109–13113 (highlighted in *Synfacts*); IF₂₀₁₂ = 13.734.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badanej ścieżki syntetycznej, współuczestniczyłem w badaniach optymalizacyjnych oraz w pracach nad zakresem stosowalności metody i transformacjami jej produktów, byłem odpowiedzialny za opracowanie wyników oraz przygotowanie pierwszej wersji manuskryptu, współuczestniczyłem w przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu, byłem zaangażowany w korespondencję z edytorem oraz przygotowanie odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

H11 Enantioselective H-bond-directing approach for trienamine-mediated reactions in asymmetric synthesis

Albrecht, Ł.; Cruz Acosta, F.; Fraile, A.; Albrecht, A.; Christensen, J.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9088–9092 (hot paper in *Angew. Chem. Int. Ed.*, highlighted in *Synfacts*); IF₂₀₁₂ = 13.734.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badanej ścieżki syntetycznej, przeprowadzeniu wstępnych eksperymentów potwierdzających możliwość jej realizacji, współuczestniczyłem w badaniach optymalizacyjnych oraz w pracach nad zakresem stosowalności metody i transformacjami jej produktów, byłem odpowiedzialny za opracowanie wyników oraz przygotowanie pierwszej wersji manuskryptu, współuczestniczyłem w przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu, byłem zaangażowany w korespondencję z edytorem oraz przygotowanie odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

H12 1,4-Naphthoquinones in H-bond-directed trienamine-mediated strategies

Albrecht, Ł.; Gómez, C. V.; Jacobsen, C. B.; Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3010–3013; IF₂₀₁₃ = 6.324.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badanej ścieżki syntetycznej, przeprowadzeniu wstępnych eksperymentów potwierdzających możliwość jej realizacji, współuczestniczyłem w badaniach optymalizacyjnych oraz w pracach nad zakresem stosowalności metody, byłem odpowiedzialny za opracowanie wyników oraz przygotowanie pierwszej wersji manuskryptu, współuczestniczyłem w przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu, byłem zaangażowany w korespondencję z edytorem oraz przygotowanie odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

H13 Novel organocatalytic activation of unmodified Morita-Baylis-Hillman alcohols for the synthesis of bicyclic α -alkylidene-ketones

Stiller, J.; Kowalczyk, D.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A.; Albrecht, Ł. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13108–13112; IF₂₀₁₃ = 5.696.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badanej ścieżki syntetycznej, przeprowadzeniu wstępnych eksperymentów potwierdzających możliwość jej realizacji, współuczestniczyłem w badaniach optymalizacyjnych, byłem odpowiedzialny za opracowanie wyników oraz przygotowanie pierwszej wersji manuskryptu, współuczestniczyłem w przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu, byłem odpowiedzialny za korespondencję z edytorem oraz przygotowanie odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

H14 Organocatalytic synthesis of optically active heteroaromatic compounds

Albrecht, Ł.; Ransborg, L. K.; Jørgensen, K. A. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1089–1098; IF₂₀₁₃ = 4.760.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaproponowaniu tematu pracy przeglądowej, wspólnie z dr L. Ransborgiem przygotowałem pierwszą wersję manuskryptu, współuczestniczyłem w przygotowaniu ostatecznej wersji publikacji, byłem zaangażowany w korespondencję z edytorem oraz przygotowanie odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

H15 H-Bonding in aminocatalysis: from proline and beyond

Albrecht, Ł.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 358–368 (cover paper); IF₂₀₁₃ = 5.696.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: wspólnie z dr H. Jiangiem zaproponowaliśmy temat pracy przeglądowej oraz przygotowaliśmy pierwszą wersję manuskryptu, współuczestniczyłem w przygotowaniu ostatecznej wersji publikacji, byłem zaangażowany w korespondencję z edytorem oraz przygotowanie odpowiedzi dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

Sumaryczny IF publikacji wchodzących w skład dysertacji habilitacyjnej według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania: 127.814 (8.521 na jedną pracę).

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS): 400

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS): 371 (z wyłączeniem autocytowań)

c) Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

1. Wstęp

1.1. Wprowadzenie do asymetrycznej katalizy

Kataliza należy do podstawowych technik inicjowania oraz sterowania kinetyką, a także selektywnością reakcji chemicznych. Technika ta jest z powodzeniem wykorzystywana w syntezie szerokiej gamy wyrobów przemysłów: chemicznego, farmaceutycznego, agrochemicznego, polimerowego, petrochemicznego i im pokrewnych. Szacuje się, że odgrywa ona kluczową rolę w produkcji ponad 90% wszystkich chemikaliów o znaczeniu użytkowym.¹ Skalę produkcji dobrze oddaje roczne światowe zapotrzebowanie na katalizatory² przekraczające 850000 ton oraz roczny przychód uzyskiwany w oparciu o katalizę i procesy katalityczne wynoszący 900 bilionów dolarów rocznie.³

Wyjątkowe znaczenie katalizy wiąże się nie tylko z wysoką efektywnością przebiegających z jej udziałem reakcji. Niemniej ważne są tu korzyści ekonomiczne powodowane ograniczonymi kosztami używanych w ilościach substechiometrycznych katalizatorów, a także znaczną redukcją generowanych odpadów, oszczędnością energii jak również skróceniem czasu niezbędnego dla otrzymania określonego produktu. Walory te lokują reakcje katalityczne wśród transformacji chemicznych stanowiących fundament „zielonej chemii”.⁴ Zarówno naukowe jak i praktyczne aspekty katalizy docenione zostały przez Komitet Noblowski już w 1909 roku kiedy to Ostwald otrzymał Nagrodę Nobla za prace związane z katalizą oraz równowagami i szybkością reakcji chemicznych. Ponadto, w ubiegłej dekadzie trzy dalsze Nagrody Nobla w dziedzinie chemii przyznane zostały wybitnym naukowcom rozwijającym w tej dziedzinie nowe koncepcje (2001 - Knowles, Noyori, Sharpless – katalityczne, asymetryczne uwodornienia i utlenienia; 2005 – Chauvin, Grubbs, Schrock – rozwój nowych katalizatorów w reakcji metatezy; 2010 – Heck, Negishi, Suzuki – katalizowane metalami przejściowymi sprzęgania krzyżowe).

W ostatnich latach obserwuje się stale rosnące zapotrzebowanie ze strony przemysłu farmaceutycznego i przemysłu środków zapachowych na organiczne związki chiralne o określonej konfiguracji absolutnej. Warto odnotować, że zdecydowana większość syntetycznych leków zatwierdzonych w roku 2010 przez FDA (Food and Drug Administration) była chiralna (około 77% zatwierdzonych związków) oraz, co ważniejsze, enancjomerycznie czysta (około 65% ogólnej ilości).⁵ Konsekwencją takiego stanu rzeczy stał się dalszy intensywny rozwój metod syntezy stanowiących źródło czystych stereoizomerów. Szczególnie dużo uwagi poświęcono reakcjom enancjoróżnicującym, a wśród nich takim, w których prochiralne substraty przekształcane są w enancjomerycznie wzbogacone produkty docelowe pod kontrolą katalizatorów wyposażonych w nośniki chiralności.

¹ Anon, *Recognizing the Best in Innovation: Breakthrough Catalyst*, R&D Magazine, September **2005**, p 20.

² *Market Reports: World Catalyst Market*, June, **2008**; Acmite Market Intelligence.

³ *U.S. Climate Change Technology Program: Technology Options for the Near and Long Term* (A Compendium of Technology Profiles and Ongoing Research and Development at Participating Federal Agencies), p 56.

⁴ (a) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, **1998**. (b) *Green Chemistry Metrics: Measuring and Monitoring Sustainable Processes* (Lapkin, A.; Constable, D. Eds.), Wiley-Blackwell, **2008**.

⁵ Dane zaczerpnięte z bazy danych nowych leków FDA szukając w “Original New Drug Approvals (NDAs and BLAs) by Month”.

Reakcje te nazywane są powszechnie reakcjami katalizy asymetrycznej. Kataliza asymetryczna szybko zyskała rangę metody o charakterze przemysłowym.⁶

Do niedawna podstawowymi katalizatorami używanymi w reakcjach enancjoróżnicujących były kompleksy metali grup przejściowych oraz enzymy.⁷ Sytuacja ta ulega jednak zmianie. W coraz szerszym zakresie, z niemniej wartościowymi rezultatami, jako katalizatory reakcji enancjoróżnicujących wykorzystuje się chiralne związki organiczne o małych cząsteczkach.⁸ Metodologia ta, nazywana organokatalizą posiada wszelkie cechy strategii biomimetycznej, w której małe cząsteczki katalizatora naśladują chemicznie i stereochemicznie katalityczne zachowania enzymów. Organokataliza szybko staje się potężnym narzędziem służącym do konstruowania szerokiego spektrum enancjomerycznych form różnego rodzaju chiralnych związków w tym przede wszystkim wielu uniwersalnych syntonów, związków o znanej i potencjalnej aktywności biologicznej, a także produktów naturalnych. Wysoka wydajność chemiczna i stereochemiczna, różnorodność, a także łatwy dostęp do katalizatorów o ograniczonej toksyczności i znaczna odporność na tlen i wilgoć powodują, że reakcje organokatalityczne spełniają wszelkie warunki wymagane od metod syntetycznych nadających się do zastosowań przemysłowych. Wśród problemów warunkujących dalszy rozwój organokatalizy centralne miejsce zajmuje synteza nowych katalizatorów w tym także wielofunkcyjnych i ich różnorodne zastosowania. Równie istotne są próby poszerzenia skali reakcji organokatalitycznych oraz optymalizacja relacji ilościowych między reagentami, a katalizatorem.

1.2. Asymetryczna aminokataliza

Charakterystyczne dla aldehydów i ketonów wysoce reaktywne ugrupowanie karbonylowe jest często jednym z ważnych elementów bloków budulcowych oraz związków biologicznie aktywnych. Ugrupowanie to umożliwia dalszą transformację chemiczną wyposażonych w nie struktur służąc konstruowaniu chemicznej różnorodności tworzących się produktów, zarówno w sensie strukturalnym jak i stereochemicznym odgrywając tym samym kluczową rolę we współczesnej syntezie organicznej. Realizacja tego typu transformacji w sposób enancjoselektywny posiada istotne znaczenie jako źródło optycznie czynnych produktów docelowych. Do ważnych czynników warunkujących ich powodzenie należy wybór odpowiedniego chiralnego katalizatora zapewniającego wysokie poziomy stereoindukcji jak również przebieg reakcji według wybranego profilu podyktowanego strukturą związku docelowego. W minionej dekadzie pojawiło się nowe narzędzie służące stereoselektywnej funkcjonalizacji związków karbonylowych. Jest nim asymetryczna aminokataliza, w której chiralne pierwszo- i drugorzędowe aminy wykorzystuje się jako katalizatory różnych enancjoróżnicujących reakcji aldehydów i ketonów.⁹ Pionierskie prace z grup badawczych Barbasa¹⁰ i MacMillana¹¹ sprawiły, że asymetryczna aminokataliza stała się jednym z podstawowych narzędzi we współczesnej syntezie asymetrycznej komplementarnym do dotychczas wykorzystywanych metodologii opartych o metale grup przejściowych lub enzymy.

⁶ Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1825.

⁷ (a) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin, **1999**. (b) Mikami, K.; Lautens, M. *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, Wiley-Interscience, New Jersey, **2007**.

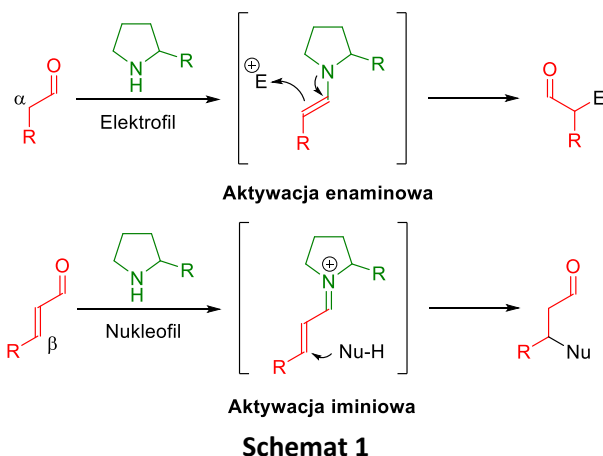
⁸ Wybrane artykuły przeglądowe: (a) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. C. *Drug Discovery Today* **2007**, 2, 8. (b) *Chem. Rev.* **2007**, 107 (12), numer specjalny poświęcony organokatalizie. (c) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2178.

⁹ Jensen, K. L.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albrecht, Ł.; Jørgensen, K. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 248.

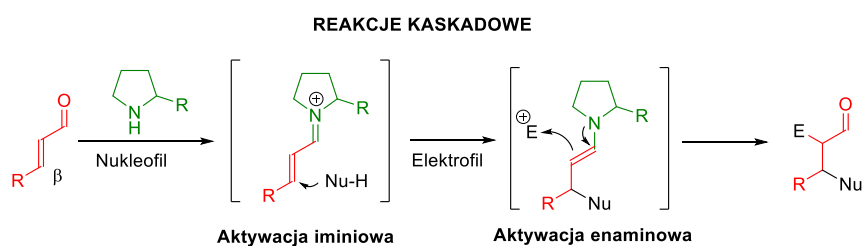
¹⁰ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.

¹¹ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.

Katalityczne działanie chiralnych amin polega na transformacji enolizujących związków karbonylowych oraz α,β -nienasyconych związków karbonylowych w ich bardziej reaktywne azotowe izostery, zdolne do uczestnictwa w procesach indukcji asymetrycznej tj. chiralne enaminy (aktywacja enaminowa) i sole iminiowe (aktywacja iminiowa). Powstaniu izosterów towarzyszy eliminacja wody. Dalsze stereoróżnicujące reakcje enamin z wybranymi elektrofilami i soli iminiowych z nukleofilami generują odpowiednio chiralne α -podstawione sole iminiowe oraz β -podstawione enaminy, które hydrolizując tworzą związki karbonylowe o takiej samej regio- i stereochemii łańcuchów węglowych (Schemat 1).



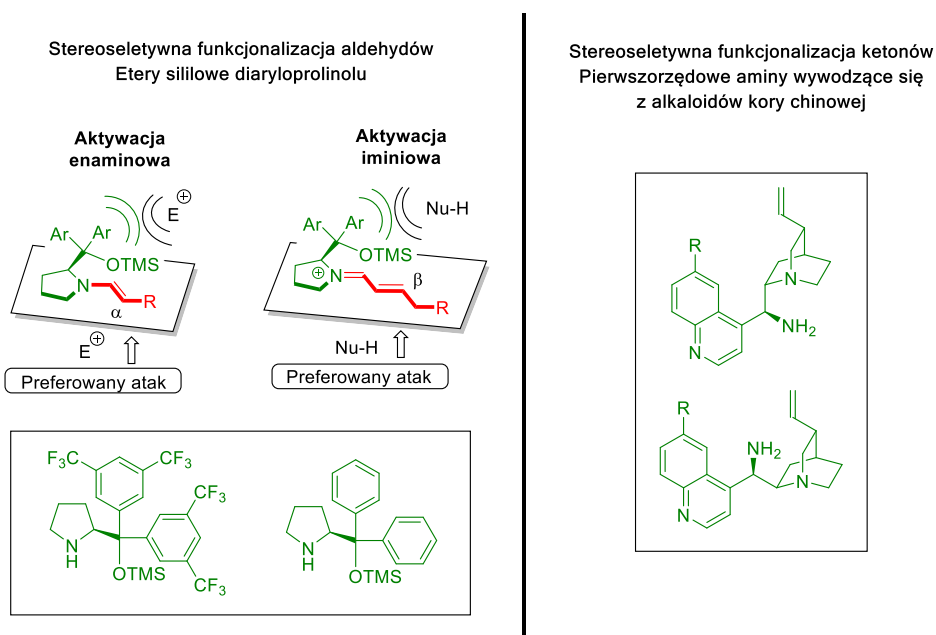
Dalsze wykorzystanie syntetyczne katalizowanych przez chiralne aminy transformacji α,β -nienasyconych związków karbonylowych w chiralne β -podstawione enaminy i chiralnych enamin w α -podstawione chiralne sole iminiowe polega na połączeniu obu tych reakcji w zakończoną hydrolizą sekwencję. Taka metodologia stanowić może dogodną metodę konstruowania związków karbonylowych o dwóch centrach stereogenicznych zlokalizowanych w położeniach α i β łańcucha węglowego (Schemat 2). Tego typu reaktywność kaskadowa α,β -nienasyconych aldehydów i ketonów była i jest przedmiotem intensywnych badań.



Intensywny rozwój wiedzy dotyczącej reakcji aminokatalitycznych przyczynił się do wprowadzenia wielu zdolnych do ich promowania katalizatorów omawianych transformacji. Zdecydowaną większość motywów chiralnych tych związków stanowią drugorzędowe aminy wywodzące się z aminokwasu proliny. Ważne miejsce zajmują tu etery silylowe diaryloprolinoli zastosowane po raz pierwszy w 2005 roku.¹² Szczególne walory tego typu katalizatorów potwierdzone zostały zarówno w reakcjach

¹² (a) Franzén, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296. (b) Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*,

aldehydów przebiegających poprzez aktywację enaminiową jak i transformację w jon iminiowy. Ustalono, że w stanach przejściowych tych reakcji, odpowiedzialnych za indukcję asymetryczną, tak elektrofil jak i nukleofil zbliża się do odpowiedniej enaminy lub jonu iminiowego od strony przeciwnej do obecnego w nich rozbudowanego przestrzennie podstawnika pierścienia pirydynowego (Schemat 3). Warto również odnotować, że funkcjonalizacja bardziej wymagających sterycznie ketonów poprzez zastosowanie drugorzędowych aminokatalizatorów napotyka na trudności i nie zawsze jest możliwa. O wiele lepsze wyniki można osiągnąć stosując jako katalizatory pierwszorzędowe aminy. Wśród wykorzystywanych w tym przypadku chiralnych pierwszorzędowych amin najbardziej uniwersalnymi katalizatorami są pochodne alkaloidów kory chinowej, w których funkcja hydroksylowa na atomie węgla C9 została przekształcona w grupę aminową za pomocą sekwencji reakcji Mitsunobu/Staundingera.



Schemat 3

794. (c) Marigo, M.; Fielenbach, D.; Braunton, A.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703. (d) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212.

2. Cel i zakres pracy

Podstawowym celem niniejszej dysertacji habilitacyjnej były poszukiwania efektywnych zastosowań aminokatalitycznych metod asymetrycznych transformacji wybranych aldehydów i ketonów w zróżnicowane strukturalnie syntony oraz analogi związków o znanej lub potencjalnej aktywności biologicznej, a także związków występujących naturalnie. W części metodologicznej poszukiwania te objęły możliwości wykorzystania jako substratów kilku nowych grup aldehydów i ketonów zawierających różne ugrupowania funkcyjne. Znaczny jej fragment poświęcony jest ponadto rozwojowi nowych strategii aktywacji związków karbonylowych i ich zastosowaniu w syntezie związków biologicznie ważnych.

Uzyskane wyniki opublikowane zostały w dwunastu artykułach w powszechnie znanych czasopismach chemicznych o zasięgu międzynarodowym (pozycje H2-H13). Na dysertację składają się także trzy artykuły przeglądowe (pozycje H1, H14, H15). Artykuł H1 przedstawia aktualny stan wiedzy na temat asymetrycznych, organokatalitycznych reakcji typu „one-pot” łącznie z zaproponowaną przez nas oryginalną nomenklaturą umożliwiającą ich klasyfikację oraz ewaluację ilościową. Artykuł H14 podsumowuje rezultaty prac dotyczących aplikacji metodyki „one-pot” w aminokatalitycznej, asymetrycznej syntezie optycznie aktywnych związków heteroaromatycznych z 2,3-epoksy lub 2,3-azyrydno aldehydów jako kluczowych związków pośrednich w syntezie. Artykuł H15 omawia zagadnienia związane z rozwojem nowych aminokatalizatorów zawierających ugrupowania zdolne do utworzenia wiązań wodorowych i zapewniających w ten sposób ich dodatkową aktywację reagentów.

3. Strategie typu "one-pot" oraz multikatalityczne w asymetrycznej organokatalizie

Procesy oczyszczania związków organicznych są bez wątpienia najbardziej kłopotliwymi operacjami jednostkowymi we współczesnej, szczególnie wieloetapowej syntezie organicznej zwiększającymi ilość niepotrzebnych odpadów oraz pochłaniającymi wiele czasu w procesie technologicznym. Pomimo tego, w celu uniknięcia problemów związanych z kompatybilnością różnych reagentów są one bardzo często nie do uniknięcia. Pewnym rozwiązaniem problemu oczyszczania, a jednocześnie alternatywą dla klasycznej procedury syntetycznej typu "stop-and-go"¹³ są strategie typu "one-pot".¹⁴ W procedurach tych kilka chemicznych transformacji wykonuje się sekwencyjnie, w pojedynczym naczyniu reakcyjnym bez oczyszczania związków pośrednich. W procesach przemysłowych podejście typu "one-pot" zostało już dawno zaadoptowane. Jednakże w syntezach w małej skali laboratoryjnej dominują ciągle strategie "stop-and-go". W szczególności w przypadku syntezy asymetrycznej, gdzie wiarygodność i powtarzalność reakcji pod względem wydajności i stereoselektywności mają kluczowe znaczenie strategie „one-pot” długo nie mogły znaleźć zastosowania. Ostatnio reakcje asymetrycznej organokatalizy zostały z powodzeniem zastosowane w wielu sekwencjach multikatalitycznych oraz typu „one-pot” umożliwiając szybką i stereoselektywną syntezę złożonych strukturalnie cząsteczek. Kluczem do sukcesu organokatalizy w tego rodzaju strategiach jest wyjątkowa zdolność organokatalizatorów do spełniania swoich funkcji nawet w obecności dużej ilości innych odczynników. Ponadto, organokatalizatory dzięki swojej organicznej naturze oraz obecności w ilościach sub-stechiometrycznych nie przeszkadzają zbyt w następujących transformacjach.

3.1. Nomenklatura umożliwiająca klasyfikację reakcji typu „one-pot”

Klasycznie, organokatalityczne strategie "one-pot" klasyfikowane były według sposobu aktywacji wyjściowych reagentów (np.: aminokataliza) lub ich reaktywności (np: pierwszy etap reakcji przebiegający z udziałem enaminy lub jonu iminiowego). Wadą tego typu systematyki jest jej subiektywność (sposób klasyfikacji wybierany jest przez poszczególnych autorów dowolnie) oraz mała informacyjność (tylko jeden etap sekwencji „one-pot” opisuje się w sposób systematyczny). Biorąc pod uwagę wymienione ograniczenia podjęliśmy próbę stworzenia nomenklatury, która byłaby w stanie sklasyfikować i w sposób wysoce informacyjny opisać każdą sekwencję reakcji „one-pot” na podstawie prostego zestawu uniwersalnych zasad.¹⁵ Z uwagi na ekonomiczne i ekologiczne aspekty reakcji „one-pot” podstawowym kryterium zastosowanym do ich opisu są jednostkowe operacje manualne.

Zaproponowana nomenklatura reakcji „one-pot” klasyfikuje je według 3 podstawowych parametrów:

- 1) Typ – parametr ten pokazuje położenie enancjoróżnicującej operacji manualnej – zaproponowaliśmy podział różnych reakcji "one-pot" na podstawie położenia enancjoróżnicującej operacji manualnej, która może znajdować się na początku (TypeA), w środku (TypeB) lub na końcu (TypeC) rozpatrywanej sekwencji. Ponadto, z uwagi na fakt, że wiele procesów "one-pot" nie zawiera etapu enancjoróżnicującego np: syntezy diastereoselektywne lub syntezy związków racemicznych oraz achiralnych postanowiliśmy dodać trzy dodatkowe typy sekwencji: TypeDia,

¹³ (a) Walji, A. M.; MacMillan, D. W. C. *Synlett* **2007**, 1477. (b) Hudlicky, T.; Reed, J. W. *The Way of Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.

¹⁴ (a) Posner, G. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831. (b) Dalby, P. A.; Lye, G. J.; Woodley, J. M. w *Handbook of Chiral Chemicals*, (Ager, D. Ed.), CRC Press, **2005**, pp. 419-428.

¹⁵ (H1) Albrecht, Ł.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8492.

TypeRac, TypeAch. Należy zwrócić uwagę, że każdy z wymienionych typów służy realizacji wybranych celów chemicznych jak również wiąże się z określonymi wyzwaniami i kryteriami sukcesu.

- 2) Rzędowość – parametr ten wskazuje całkowitą liczbę operacji manualnych (nmo) – pozwala ona oszacować stopień skomplikowania opracowanej sekwencji. Liczba operacji manualnych (nmo) wyrażana jest jako suma operacji poprzedzających końcowy etap oczyszczania produktu (nie uwzględnia się go w nmo). Operację manualną definiuje się jako każdorazowe przerwanie kaskady związane z dodaniem odczynnika lub odparowaniem rozpuszczalnika.
- 3) Odcisk palca – parametr ten pokazuje ilość utworzonych wiązań C-C (mC) oraz C-X (nX) – zestawienie omawianej nomenklatury wymaga zdefiniowania tzw. odcisku palca rozpatrywanej reakcji, który określany jest poprzez wyrażenie $mCnX$ gdzie m wyraża ilość nowoutworzonych wiązań C-C (C), a n określa ilość nowoutworzonych wiązań C-X (X). Ilość wiązań ustala się na podstawie następujących reguł: *i)* Ilość wiązań utworzonych w rozpatrywanej sekwencji reakcji określić można poprzez proste porównanie materiałów wyjściowych i finalnego produktu i nie zależy ona od ich wielokrotności. Nowoutworzone wiązania pojedyncze, podwójne i potrójne traktowane są w taki sam sposób jako wiązania pojedyncze. Dla tego typu procesów utworzenie jednego nowego wiązania nalicza się bez względu na jego krotność. *ii)* Pomija się tworzenie wiązań X-X (gdzie X oznacza dowolny pierwiastek różny od węgla). *iii)* Procesy zrywania wiązań oraz wiązania utworzone na jednym etapie, a usunięte w kolejnym nie są brane pod uwagę. *iv)* W procesach utleniania w których wiązanie podwójne/potrójne zostaje utworzone z istniejącego wiązania pojedynczego nalicza się utworzenie jednego nowego wiązania. *v)* Procesy redukcji układów nienasyconych (przekształcenie wiązania potrójnego/podwójnego w wiązanie podwójne/pojedyncze), uwzględnia się poprzez policzenie utworzonych jednocześnie w procesie redukcji wiązań C-X lub C-C (np: w wyniku addycji anionu wodorkowego lub odczynnika Grignarda).

3.2. Metody oceny ilościowej strategii “one-pot”

Możliwość ilościowej oceny efektywności rozpatrywanej sekwencji reakcji “one-pot” jest kolejnym ważnym zagadnieniem z punktu widzenia ekonomii procesu. Należy zwrócić uwagę, że klasyczna wydajność reakcji nie jest tu parametrem szczególnie przydatnym. Nie uwzględnia on bowiem powstawania kilku wiązań oraz przeprowadzenia kilku operacji manualnych w rozpatrywanej sekwencji. Ponadto, ominięcie kilku procesów oczyszczania lub izolacji produktów pośrednich jest również godne szczególnej uwagi. Dlatego też w celu oceny ilościowej procesów “one-pot” zaproponowaliśmy używanie następujących parametrów:

Wydajność na utworzone wiązanie (yield per bond formed Y_{PBF}). Parametr ten definiuje efektywność reakcji “one-pot” odnosząc jej klasyczną wydajność do ogólnej liczby wiązań utworzonych podczas całej kaskady reakcji. Współczynnik b definiuje się poprzez proste porównanie materiałów wyjściowych i produktów.

$$Y_{PBF} = \sqrt[b]{\frac{Y}{100\%}} \times 100\%$$

Gdzie:

Y_{PBF} – wydajność na utworzone wiązanie [%]

Y – klasyczna wydajność kaskady typu „one-pot”

b – liczba wiązań utworzonych w kaskadzie typu „one-pot” ($b = m + n$)

Wydajność na operację manualną (yield per manual operation Y_{PMO}). Parametr ten wiąże klasyczną wydajność reakcji z ilością wykonanych operacji manualnych. Z tego powodu Y_{PMO} zbliżony jest do klasycznej wydajności i oznacza średnią wydajność każdej operacji manualnej w rozpatrywanej kaskadzie.

$$Y_{PMO} = \sqrt[nmo]{\frac{Y}{100\%}} \times 100\%$$

Gdzie:

Y_{PMO} – wydajność na operację manualną [%]

Y – klasyczna wydajność kaskady typu „one-pot”

nmo – liczba operacji manualnych w rozpatrywanej kaskadzie typu „one-pot”

Współczynnik oczyszczania (purification factor P_f). Parametr ten określa ilość protokołów izolacji lub oczyszczania, które zostały pominięte w konsekwencji zastosowania procedury syntetycznej „one-pot” (zakładając, że izolacja lub oczyszczanie byłoby konieczne po każdym etapie reakcji) w porównaniu z klasyczną sekwencją „stop-and-go”.

$$P_f = nmo - 1 - n(INI) + x$$

Gdzie:

P_f – współczynnik oczyszczania

nmo – liczba operacji manualnych w rozpatrywanej kaskadzie typu „one-pot”

$n(INI)$ = liczba operacji manualnych mających na celu deaktywację/neutralizację/izolację składnika mieszaniny reakcyjnej. Operacje te służą jedynie oczyszczeniu mieszaniny związanej z realizacją procedury „one-pot” i dlatego nie mają wpływu na wielkość współczynnika oczyszczania.

$x = 1$, dla sekwencji nie wymagających końcowego oczyszczania; $x = 0$, dla sekwencji wymagających końcowego oczyszczania.

3.3. Organokatalityczne asymetryczne *trans*-dihydroksylowanie oraz *trans*-aminohydroksylowanie α,β -nienasyconych aldehydów

Katalityczne, enancjoselektywne utlenianie prochiralnych olefin odgrywa kluczową rolę we współczesnej chemii organicznej umożliwiając dostęp do wielu niezwykle ważnych związków.¹⁶

¹⁶ (a) Lin, G.-Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. **2001**; pp. 195-266. (b) Yudin, A. K. Ed. *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**. (c) Katsuki, T.; Martin, V. S. *Org. React.* **1996**, *48*, 1. (d) Katsuki, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 131. (e) Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 599. (f) Wong, O. A.; Shi, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3958.

Optycznie czynne diole i aminoalkohole stanowią uprzywilejowane motywy strukturalne, które można znaleźć w wielu produktach naturalnych oraz innych cząsteczkach biologicznie aktywnych takich jak: cukry, karbacukry, aminocukry, iminocukry, sfingolipidy oraz sfingoidy.¹⁷ Pomiędzy użytecznymi protokołami służącymi ich syntezie, *cis*-dihydroksylowanie oraz *cis*-aminohydroksylowanie Sharplessa zajmują kluczową pozycję.¹⁸ Katalityczne, enancjoselektywne metody syntezy *trans*-1,2-dioli oraz *trans*- β -aminoalkoholi (Schemat 4) polegają głównie na: *i*) rozdziale kinetycznym racemicznych epoksydów¹⁹ oraz *ii*) regioselektywnym otwarciu pierścienia chiralnych, enancjomerycznie wzbogaconych epoksydów.²⁰ Procesy desymetryzacji *mezo*-epoksydów w obecności chiralnych katalizatorów są również znane w literaturze chemicznej.²¹

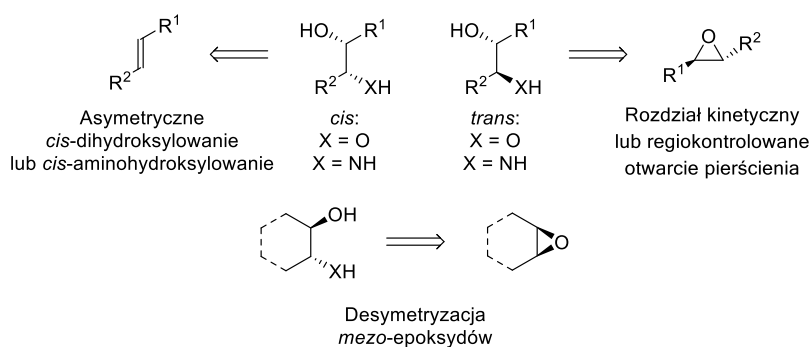
¹⁷ (a) Ernst, B.; Hart, G. W.; Sinaÿ, P. Eds. *Carbohydrates in Chemistry and Biology*, Wiley-VCH, New York, **2000**. (b) Nicolaou, K. C.; Bockovich, N. J. w *Bioorganic Chemistry Carbohydrates*, (Hecht, S. M. Ed.), Oxford Univ. Press, New York, **1999**, pp. 134. (c) Vogel, P. w *Glycoscience*, (Fraser-Reid, B. O.; Tatsuta, K.; Thiem, J. Eds.), Springer, Berlin, **2001**, vol. 2, pp. 1023–1174. (d) Ko, S. Y.; Lee, A. W. M.; Masamune, S.; Reed, L. A.; Sharpless, K. B.; Walker, F. J. *Science* **1983**, *220*, 949. (e) Ogawa, S. w *Carbohydrate Mimics: Concepts and Methods*, (Chapleur, Y. Ed.), Wiley-VCH: Weinheim, **1998**, pp. 87-106. (f) Berecibar, A.; Grandjean, C.; Siriwardena, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 779. (g) Sollogoub, M.; Sinaÿ, P. w *The Organic Chemistry of Sugars*, (Levy, D. E.; Fügedi, P. Eds.), CRC Press: Boca Raton, **2006**, pp. 349-382. (h) Compain, P.; Martin, O. R. Eds. *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*, Wiley-VCH: Weinheim, **2007**. Artykuły przeglądowe na temat sfingolipidów: (i) Kolter, T.; Sandhoff, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1532. (j) Liao, J. Y.; Tao, J. H.; Lin, G. Q.; Liu, D. G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4715. Artykuły przeglądowe na temat syntezy sfingozyn i sfinganin: (k) Koskinen, P. M.; Koskinen, A. M. P. *Synthesis* **1998**, 1075. (l) Howell, A. R.; So, R. C.; Richardson, S. K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11327 Artykuły przeglądowe na temat aminocukrów: (m) Danishefsky, S. J.; Bilodeau, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1380. (n) Hemeon, I.; Bennet, A. J. *Synthesis* **2007**, 1899. (o) Pfrengle, F.; Reissig, H.-U. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 549.

¹⁸ (a) Kolb, H. C.; Vannieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483. (b) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024. (c) Ahrgren, L.; Sutin, L. *Org. Proc. Res. Dev.* **1997**, *1*, 425. (c) O'Brien, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 326. (d) Nilov, D.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1169. (e) Bodkin, J. A.; McLeod, M. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2733.

¹⁹ Wybrane przykłady: (a) Larrow, J. F.; Schaus, S. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7420. (b) Furrow, M. E.; Schaus, S. E.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6776. (c) Ready, J. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2687.

²⁰ (a) Brandes, B. D.; Jacobsen, E. N. *Synlett* **2001**, 1013. (b) Arai, K.; Lucarini, S.; Salter, M. M.; Ohta, K.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8103. (c) Gansäuer, A.; Fan, C.-A.; Keller, F.; Karbaum, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8085.

²¹ Wybrane przykłady: (a) Martínez, L. E.; Leighton, J. L.; Carsten, D. H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897. (b) Leighton, J. L.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 389. (c) Jacobsen, E. N.; Kakiuchi, F.; Konsler, R. G.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 773. (d) Weijers, C. A. G. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 639. (e) Hou, X.-L.; Wu, J.; Dai, L.-J.; Tang, M.-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1747. (f) Iida, T.; Yamamoto, N.; Matsunaga, S.; Woo, H.-G.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2223. (g) Nozaki, K.; Nakano, K.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11008. (h) Matsunga, S.; Das, J.; Roels, J.; Vogl, E. M.; Yamamoto, N.; Iida, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2252. (i) Sekine, A.; Oshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 75. (j) Carrée, F.; Gil, R.; Collin, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1023. (k) Azoulay, S.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4593. (l) Arai, K.; Salter, M. M.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 955.



Schemat 4

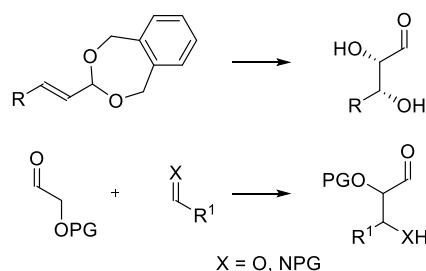
Optycznie czynne 2,3-dihydroksyaldehydy lub 3-amino-2-hydroksyaldehydy stanowią grupę uniwersalnych chiralnych bloków budulcowych powszechnie wykorzystywanych w asymetrycznych syntezach totalnych.²² Jednakże protokoły pozwalające na bezpośredni dostęp do nich są mocno ograniczone. Wykorzystywane najczęściej drogi otrzymywania tych związków przedstawione są na Schemacie 5. Enancjoselektywne *cis*-dihydroksylowanie Sharplessa α,β -nienasyconych aldehydów z grupą aldehydową zabezpieczoną w postaci cyklicznego acetalu i następcza deprotekcja funkcji aldehydowej stanowi jedną z możliwości.²³ Należy zwrócić uwagę, że metodologia ta prowadzi do utworzenia produktów o konfiguracji *cis*, a analogiczne *cis*-aminohydroksylowanie nie zostało do tej pory zrealizowane. Alternatywę stanowią konwencjonalne drogi syntetyczne oparte na procesach tworzenia wiązań C-C. Użyteczność bezpośrednich, aminokatalitycznych reakcji aldolowej lub Mannicha wykorzystujących *O*-blokowane pochodne aldehydu hydroksyoctowego jako donorów w reakcjach z wybranymi aldehydami²⁴ lub iminami²⁵ pełniącymi rolę akceptorów potwierdzona została przez kilka grup badawczych. Należy jednak wspomnieć, że stosunkowo często napotyka się problemy związane z niską efektywnością lub stereoselektywnością oraz ograniczonym zakresem stosowalności tych reakcji. Ponadto, powszechnie obserwuje się *cis*-diastereoselektywność reakcji Mannicha.²⁵ Z tego powodu zdecydowaliśmy się podjąć badania zmierzające do opracowania ogólnej, stereoselektywnej metody syntezy *trans*-2,3-dihydroksyaldehydów oraz *trans*-3-amino-2-hydroksyaldehydów. Warto tutaj podkreślić, że przed podjęciem przez nas prac poświęconych realizacji opisanego tu projektu nie istniała żadna oksydatywna metodologia syntezy tych związków wykorzystująca α,β -nienasycone aldehydy jako materiały wyjściowe.

²² (a) Markert, M.; Mahrwald, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 40. (b) Markert, M.; Scheffler, U.; Mahrwald, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16642.

²³ Henderson, I.; Sharpless, K. B.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 558.

²⁴ (a) Northrup, A. B.; Mangion, I. K.; Hettche, F.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152. (b) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2004**, *305*, 1752. (c) Zhao, G.-L.; Liao W. W.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4929.

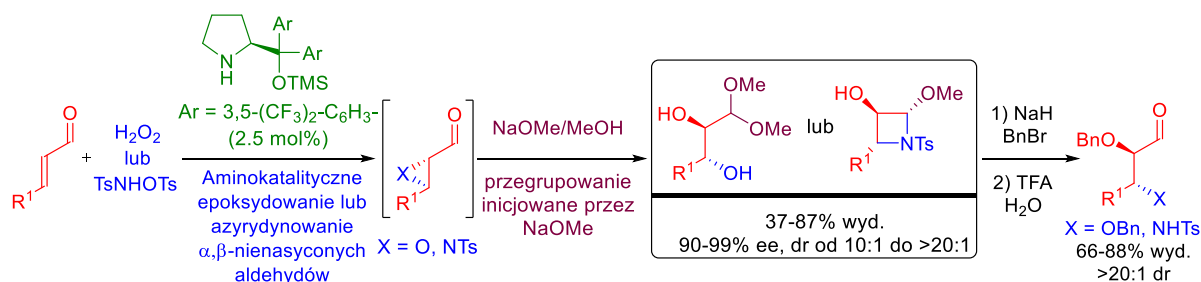
²⁵ (a) Ibrahim, I.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2839. (b) Liao, W.-W.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2006**, 674. (c) Dziedzic, P.; Vesely, J.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6631. (d) Dziedzic, P.; Schyman, P.; Kullberg, M.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4044.



Schemat 5

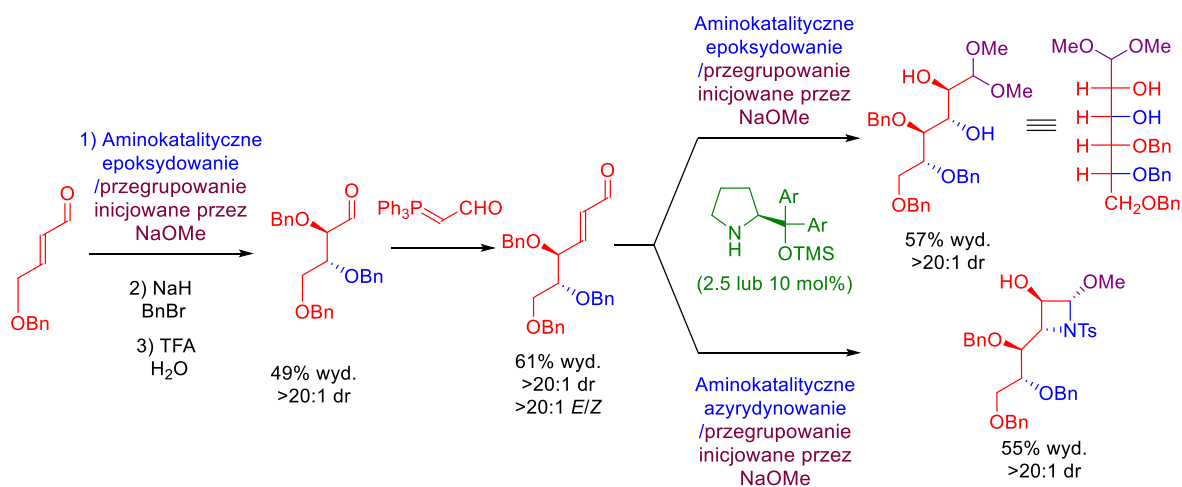
Organokatalityczne asymetryczne *trans*-dihydroksylowanie oraz *trans*-aminohydroksylowanie α,β -nienasyconych aldehydów przeprowadziliśmy metodologią „one-pot” (Schemat 6).²⁶ Wykazaliśmy, że w reakcjach tych wykorzystać można 2,3-epoksy lub 2,3-azyrydno aldehydy jako kluczowe związki pośrednie. Epoksydację α,β -nienasyconych aldehydów przeprowadzono stosując wcześniej opisaną procedurę literaturową. Przy czym opracowano protokół syntetyczny wykorzystujący bardzo niewielką ilość aminokatalizatora (jedynie 2.5 mol%). Azyrydynowanie α,β -nienasyconych aldehydów zrealizowaliśmy nową metodologią używając 4-metylo-*N*-(tosyloksy)benzenosulfonamid jako odczynnik azyrydujący. Ustaliliśmy, że reakcja ta jest efektywna przy użyciu jedynie 2.5 mol% aminokatalizatora. Otrzymane enancjomerycznie wzbogacone 2,3-epoksy oraz 2,3-azyrydno aldehydy poddaliśmy nieznanemu wcześniej przegrupowaniu inicjowanemu przez metanolan sodu. Przegrupowanie to przebiega według mechanizmu obejmującego addycję anionu metanolanowego do grupy karbonylowej aldehydów oraz następcze przegrupowanie typu Payna. W ostatnim etapie reakcji pierścień epoksydu ulega otwarciu. W przypadku przegrupowania z udziałem 2,3-epoksy aldehydów odczynnikiem nukleofilowym otwierającym pierścień jest kolejna cząsteczka metanolanu sodu co prowadzi do powstawania *trans*-2,3-dihydroksyaldehydów z grupą aldehydową zablokowaną w postaci acetalu dimetylowego jako wyłącznych produktów. Ostatni etap przegrupowania wyglądał inaczej w przypadku 2,3-azyrydno aldehydów. Obecność grupy tosylowej na atomie azotu sprawia, że ma miejsce wewnątrzcząsteczkowa reakcja powodująca zamknięcie 4-członowego pierścienia azytydiny. Mechanizm obu reakcji potwierdziliśmy za pomocą spektroskopii ¹³C NMR wykorzystując efekt izotopowy przesunięcia chemicznego dla tlenu ¹⁸O oraz metodą spektrometrii masowej. Na podkreślenie zasługuje fakt pełnej kompatybilności pierwszego etapu organokatalitycznego zapewniającego wysoki poziom stereoindukcji z następczą reakcją przegrupowania. Ponadto należy zwrócić uwagę na diastereospicyficzność oraz pełną regioselektywność badanej transformacji. Przeprowadziliśmy również deprotekcję funkcji aldehydowej po uprzednim zablokowaniu grup hydroksylowych w postaci eterów benzylowych.

²⁶ (H2) Albrecht, Ł.; Jiang, H.; Dickmeiss, G.; Gschwend, B.; Hansen, S. G.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9188.



Schemat 6

Użyteczności otrzymanych związków dowiedliśmy w szeregu różnych stereoselektywnych reakcji chemicznych takich jak: metylenowanie Wittiga, homologacja Seyfertha-Gilberta czy reakcja aldolowa. Dodatkowo wykazaliśmy możliwość wykorzystania opracowanej metodologii w syntezie blokowanych cukrów i aza-cukrów (Schemat 7). W kaskadzie reakcji „one-pot” obejmującej aminokatalityczne epoksydowanie/przegrupowanie inicjowane przez NaOMe i w następczych reakcjach protekcji/deprotekcji (*E*)-4-(benzyloksy)but-2-enal przekształciliśmy w 2,3,4-tribenzyloksybutanal, do którego drogą olefinacji Wittiga wprowadziliśmy fragment α,β -nienasyconego aldehydu. Uzyskany w ten sposób enal w kolejnych kaskadach reakcji „one-pot” składających się z aminokatalitycznego epoksydowania/przegrupowania lub aminokatalitycznego azyrydowania/przegrupowania przekształciliśmy w pochodne heksozy. Udowodniliśmy, że wynik stereochemiczny drugiej kaskady kontrolowany był zarówno przez chiralność katalizatora jak i substratu.

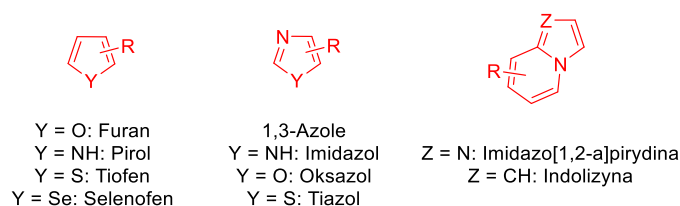


Schemat 7

3.4. Organokatalityczna asymetryczna synteza związków heteroaromatycznych

Właściwości biologiczne związków organicznych zdeterminowane są obecnością wybranych elementów strukturalnych. Motywy te odpowiedzialne za proces rozpoznania molekularnego oraz oddziaływania bioaktywnej cząsteczki z miejscem wiążącym receptora określane są mianem farmakoforów. Związki heteroaromatyczne zbudowane z reszt furanu, pirolu, tiofenu, 1,3-azolu, imidazo[1,2-*a*]pirydyny czy indolizyny (Schemat 8) są farmakorami, które znalazły powszechne

zastosowanie w procesach odkrywania nowych leków.²⁷ Ponadto, ich różnorodność strukturalna oraz specyficzne zachowanie chemiczne sprawiają, że znalazły one bardzo ważne miejsce w syntezie organicznej.²⁸



Schemat 8

Heteroareny podstawione grupą hydroksyalkilową występują powszechnie w przyrodzie i wykorzystywane są jako kluczowe związki pośrednie w syntezie produktów naturalnych.²⁹ Wybrane przykłady naturalnie występujących lub farmakologicznie aktywnych heteroarenów pokazuje Schemat 9. Podstawiony grupą hydroksyalkilową furan stanowi główny element danielidu, diterpenu furanocembranoidowego wyizolowanego z *Sinularia asterolobata*.³⁰ Duloksetyna jest farmaceutykiem powszechnie wykorzystywanym w leczeniu depresji oraz stanów lękowych.³¹ Terreusinon jest naturalnym produktem o dwóch pierścieniach pirolowych podstawionych grupą hydroksyalkilową.³² 2-Acetylo-4-tetrahydroksybutyloimidazol (THI) zawierający pierścień imidazolu posiada właściwości immunosupresyjne.³³ Kolejnymi przykładami biologicznie ważnych i mieszczących się w tej klasie związków są pochodne imidazolu oraz tiazolu girollina oraz deazatiogirollina.³⁴ Pierwszy z nich wyizolowany został z *Cymbastela cantharella* i posiada silną aktywność cytotoksyczną. Podstawiona

²⁷ (a) *Modern Drug Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, **2010**. (b) Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R.; Bajorath, J. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2004**, *3*, 935. (c) Sullivan, J. D.; Giles, R. L.; Looper, R. E. *Curr. Bioact. Compd.* **2009**, *5*, 39. (d) Stark, H.; Kathmann, M.; Schlicker, E.; Schunack, W.; Schlegel, B.; Sippl, W. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 965.

²⁸ (a) Meyers, A. I. *Heterocycles in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, New York, USA, **1974**. (b) Yeh, V. S. C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11995. (c) Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J.-F. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 264. (d) Pattenden, G.; Winne, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7310. (e) Katrizky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis, and Uses of Heterocyclic Compounds*, Pergamon Press, Oxford, UK, **1984**. (f) Thomas, E. J. *Heteroarenes and Related Ring Systems, Science of Synthesis, Category 2*, Thieme, Stuttgart, **2000**. (g) Joule, J. A. Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, UK, **2010**.

²⁹ Wybrane przykłady: (a) El Ashry, E. S. H.; El Kilany, Y.; Nahas, N. M. *Top. Heterocycl. Chem.* **2007**, *7*, 1. (b) Pikul, S.; Raczko, J.; Ankner, K.; Jurczak, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3981. (c) Pattenden, G.; Winne, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5044. (d) Li, Y.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2088.

³⁰ Grote, D.; Dahse H.-M.; Seifert, K. *Chem. Biodiv.* **2008**, *5*, 2449.

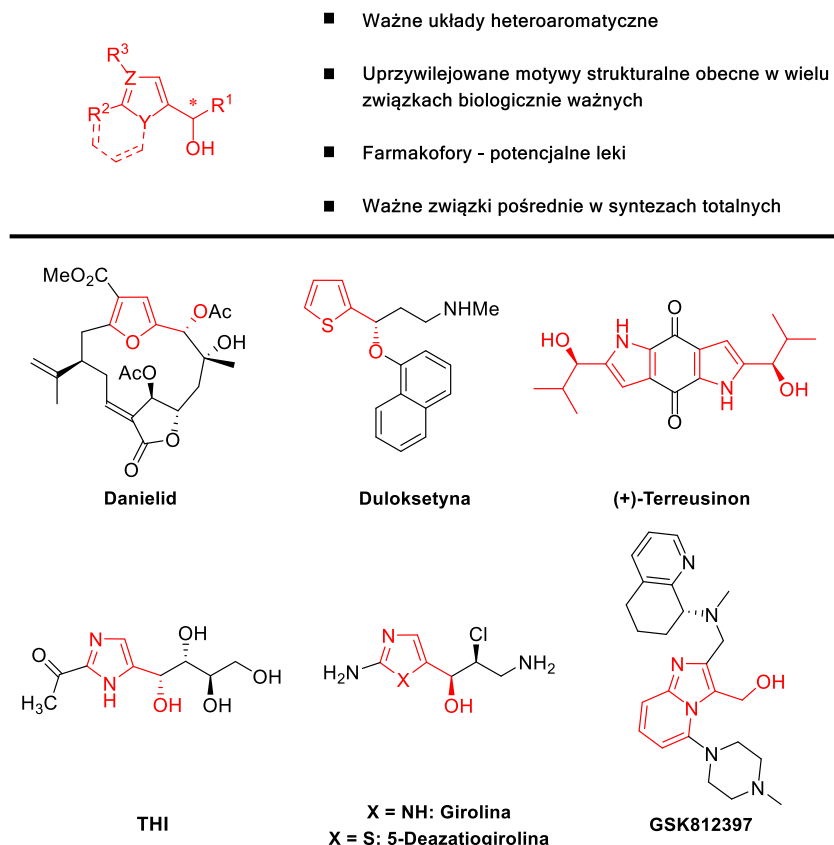
³¹ Kornstein, S. G.; Russell, J. M.; Spann, M. E.; Crits-Christoph, P.; Ball, S. G. *Expert Rev. Neurother.* **2009**, *9*, 155.

³² Lee, S. M.; Li, X. F.; Jiang, H.; Cheng, J. G.; Seong, S.; Choi, H. D.; Son, B. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7707.

³³ (a) Gobin, S. J.; Phillips, J. A. *Clin. Exp. Immunol.* **1991**, *85*, 335. (b) Bagdanoff, J. T.; Donoviel, M. S.; Nouraldein, A.; Tarver, J.; Fu, Q.; Carlsen, M.; Jessop, T. C.; Zhang, H.; Hazelwood, J.; Nguyen, H.; Baugh, S. D. P.; Gardyan, M.; Terranova, K. M.; Barbosa, J.; Yan, J.; Bednarz, M.; Layek, S.; Taylor, J.; Digeorge-Foushee, A. M.; Gopinathan, S.; Bruce, D.; Smith, T.; Moran, L.; O'Neill, E.; Kramer, J.; Lai, Z.; Kimball, S. D.; Liu, Q.; Sun, W.; Yu, S.; Swaffield, J.; Wilson, A.; Main, A.; Carson, K. G.; Oravec, T.; Augeri, D. J. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3941.

³⁴ Schiavi, B.; Ahond, A.; Al-Mourabit, A.; Poupat, C.; Chiaroni, A.; Gaspard, C.; Potier, P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4201.

grupą hydroksymetylową imidazo[1,2-*a*]pirydyna GSK812397 jest jednym z potencjalnych leków przeciw infekcjom spowodowanym przez wirusa HIV.³⁵ Należy również zwrócić uwagę, że pochodne heteroarenów podstawione grupą aminoalkilową jako analogi izoelektronowe są niezwykle ważne, a ich synteza budzi duże zainteresowanie zarówno wśród chemików organicznych jak i chemików medycznych.³⁶



Schemat 9

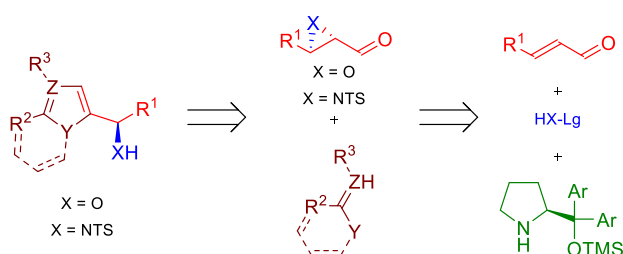
Biorąc pod uwagę niezwykle ważne własności biologiczne podstawionych grupą hydroksyalkilową heterocykli oraz ich zastosowania w syntetycznej chemii organicznej podjęliśmy badania nad opracowaniem stereoselektywnej metody ich syntezy (Schemat 10).³⁷ Za godne uwagi reagenty uznaliśmy 2,3-epoksy oraz 2,3-azyrydno aldehydy, związki zdolne do pełnienia roli odczynników 1,2-dielektrofilowych w różnego rodzaju syntezach chemicznych. Oczekiwaliśmy, że ich reakcje z odpowiednio dobranymi odczynnikami 1,3-dinukleofilowymi powinny umożliwić konstrukcję układu heterocyklicznego na drodze [3+2]-annulacji, który następnie po utracie cząsteczki wody aromatyzowałby tworząc pożądaną heteroaren. Główną zaletą metody wykorzystującej 2,3-epoksy oraz 2,3-azyrydno aldehydy byłaby ich łatwa dostępność w postaci wysoce enancjowzbożonej w oparciu o procedurę wykorzystującą asymetryczną aminokatalizę. Ponadto, możliwość zrealizowania zaplanowanej sekwencji reakcji według procedury typu „one-pot”, bez konieczności wyodrębniania i

³⁵ Boggs, S.; Elitzin, V. I.; Gudmundsson, K.; Martin, M. T.; Sharp, M. J. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 781.

³⁶ Wybrane przykłady: (a) Thieme, M.; Vieira, E.; Liebscher, J. *Synthesis* **2000**, 2051. (b) Bonne, D. Dekhane, M. Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2485. (c) Yue, T. Wang, M.-X. Wang, D.-X. Masson, G. Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6717.

³⁷ (H14) Albrecht, Ł.; Ransborg, L. K.; Jørgensen, K. A. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1089.

oczyszczania związków pośrednich stanowiła kolejną jej zaletę. Projektując nową metodę zakładaliśmy, że powinna ona posiadać charakter jak najbardziej ogólny i być przydatna do pozyskiwania różnych układów heteroaromatycznych. Byliśmy przekonani, że warunek ten spełniony będzie poprzez właściwy dobór wyjściowych 1,3-dinukleofilów. Podstawowe wyzwania związane z realizacją planowanych działań dotyczyły przede wszystkim następujących zagadnień: *i*) kompatybilności pierwszego etapu organokatalitycznego w którym ma miejsce indukcja stereochemiczna z następczym etapem annulacji układu heteroaromatycznego; *ii*) doboru warunków reakcji annulacji oraz struktury układów 1,3-dinukleofilowych tak aby uniknąć racemizacji lub degradacji chiralnych bloków budulcowych otrzymanych w pierwszym etapie; *iii*) kontroli chemo- i regioselektywności procesu annulacji. Należało zwrócić uwagę na polifunkcyjny oraz ambidentny charakter wykorzystywanych odczynników elektrofilowych i nukleofilowych. Ponadto, proces wewnątrzcząsteczkowego otwarcia pierścienia epoksydu lub azyrydyny po wstępnym etapie addycji nukleofila do grupy karbonylowej może przebiegać według mechanizmu 5-egzo lub 6-endo prowadząc do utworzenia różnych struktur heterocyklicznych.



Korzyści:

- Prostota operacyjna
- Wysoka efektywność
- Wysoki stopień zróżnicowania produktów

Podstawowe wyzwania:

- Problem kompatybilności
- Regio- i chemo-selektywność przemian
- Ambidentny charakter odczynników

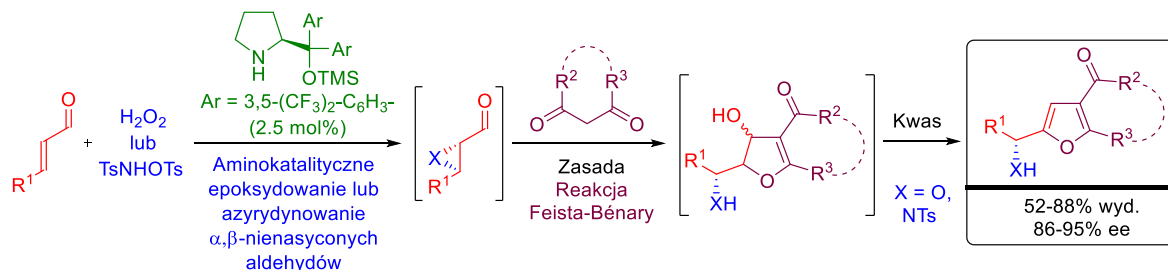
Schemat 10

3.4.1. Strategia typu „one-pot” w syntezie pochodnych furanu, imidazo[1,2-*a*]pirydyny, indolizyny oraz 1,3-azoli

Badania poświęcone strategii typu „one-pot” w syntezie układów heteroaromatycznych rozpoczęliśmy od opracowania efektywnej metody otrzymywania ubogich w elektrony 2-hydroksyalkilo- oraz 2-aminoalkilofuranów (Schemat 11).³⁸ Ustaliliśmy, że enancjomerycznie wzbogacone 2,3-epoksy lub 2,3-azyrydno aldehydy są efektywnymi substratami w reakcji Feista-Bénary z wybranymi związkami 1,3-dikarbonyłowymi. Spośród przebadanego całego szeregu zasad organicznych i nieorganicznych jako promotorów zasadowych najbardziej efektywny okazał się 7-metylo-1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dek-5-en (MTBD). Dokładna analiza widm ¹H NMR surowej mieszaniny reakcyjnej wykazała, że utworzonym produktem nie jest oczekiwany furan, ale odpowiedni 2,3-dihydrofuran. Okazało się, że związek ten można bardzo łatwo poddać aromatyzacji w warunkach kwasowych. Co ważne sekwencja reakcji obejmująca aminokatalityczne epoksydowanie/azyrydynowanie α,β -nienasyconych aldehydów i następczą reakcją annulacji oraz aromatyzację dała się przeprowadzić według procedury „one-pot” bez

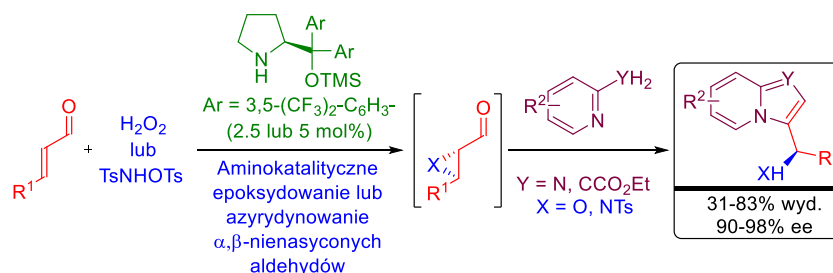
³⁸ (H3) Albrecht, Ł.; Ransborg, L. K.; Gschwend, B.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17886.

wyodrębniania żadnego z produktów pośrednich. Produkty docelowe otrzymane zostały z dobrymi wydajnościami i w sposób wysoce enancjoselektywny. Wypada podkreślić, że opracowana metodologia jest komplementarna do asymetrycznego wariantu klasycznej reakcji Friedela-Craftsa, która umożliwia enancjoselektywną syntezę bogatych w elektrony 2-hydroksyalkilo- oraz 2-aminoalkilofuranów.



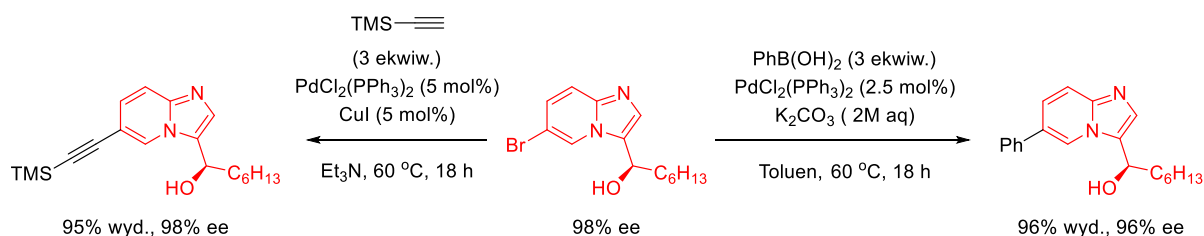
Schemat 11

2,3-Epoksy lub 2,3-azyrydino aldehydy mogą również stanowić kluczowe związki pośrednie w syntezie bicyklicznych układów heteroaromatycznych o strukturze imidazo[1,2-*a*]pirydyn lub indolizyn (Schemat 12).³⁹ Dowiedliśmy, że reakcja [3+2]-annulacji różnorodnie sfunkcjonalizowanych 2-aminopirydyn lub 2-pirydylooctanu etylu z przygotowanymi wstępnie 2,3-epoksy lub 2,3-azyrydino aldehydami stanowi efektywną metodę takiej syntezy. Należy zwrócić uwagę, że proces aromatyzacji jej produktów następował spontanicznie bez konieczności dodawania kwasowego promotora.



Schemat 12

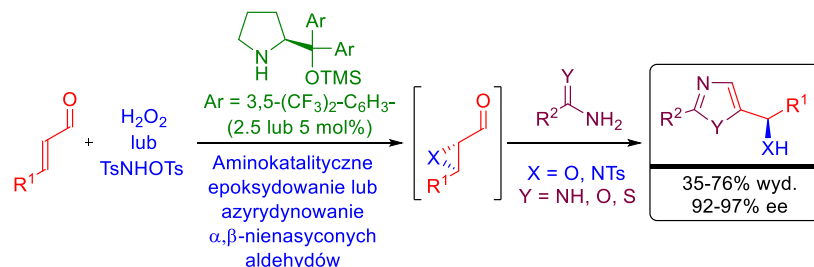
Pochodne imidazo[1,2-*a*]pirydyny podstawione atomem bromu w sześciocłonowym pierścieniu wykorzystane zostały w katalizowanych palladem sprzęganiach typu Sonogashiry lub Suzuki (Schemat 13). Reakcje te umożliwiły dalszą funkcjonalizację otrzymanych heterocykli z zachowaniem czynności optycznej wygenerowanej na wcześniejszym etapie.



Schemat 13

³⁹ (H4) Albrecht, Ł.; Albrecht, A.; Ransborg, L. K.; Jørgensen, K. A. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1273.

W oparciu o podobną metodologię udało się przeprowadzić również syntezę ważnych z punktu widzenia biologicznego hydroksyalkilo- i aminoalkilo-1,3-azoli (Schemat 14).⁴⁰ Zastąpienie 2-aminopirydyn na etapie annulacji odpowiednio sfunkcjonalizowanymi amidynami, mocznikami lub tiomocznikami stworzyło możliwość enancjoselektywnej syntezy pochodnych imidazolu, tiazolu oraz oksazolu. Charakteryzuje się ona wysoką efektywnością i stereoselektywnością.



Schemat 14

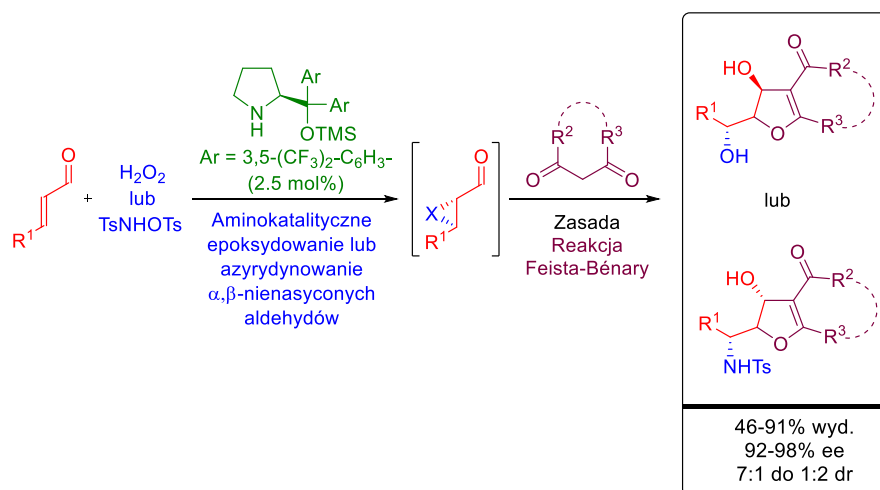
Warto również wspomnieć, że pokrewna strategia wykorzystana została w syntezie układów heteroaromatycznych o charakterze tiofenu i selenofenu.⁴¹

3.4.2. Strategia typu „one-pot” w syntezie pochodnych dihydrofuranu oraz dihydrobenzofuranu

Inspirowani powodzeniem badań poświęconych nowej metodologii syntezy układów heteroaromatycznych podjęliśmy prace mające na celu jej wykorzystania jako drogi otrzymywania odpowiednich pochodnych dihydrofuranu i dihydrobenzofuranu. Zaobserwowaliśmy, że pierwotnie utworzonym produktem w sekwencji reakcji obejmującej aminokatalityczne epoksydowanie/azyrydynowanie α,β -nienasyconych aldehydów/reakcja Feista-Bénary są związki o charakterze 2,3-dihydrofuranów (Schemat 15).³⁸ Próba ich izolacji zakończyła się powodzeniem. Ponieważ posiadają one dwa dodatkowe centra stereogeniczne w stosunku do pochodnych furanu kontrola diastereoselektywności reakcji addycji związków 1,3-dikarbonylowych do grupy aldehydowej 2,3-epoksy lub 2,3-azyrydino aldehydów miała kluczowe znaczenie. Ustaliliśmy, że diastereoselektywność procesu addycji może być kontrolowana przez odpowiedni dobór użytej zasady. W przypadku reakcji przebiegającej z udziałem 2,3-epoksy aldehydów jako kluczowych związków pośrednich zasady nieorganiczne takie jak K₂CO₃ okazały się najbardziej skuteczne. W takich warunkach odpowiednie 2,3-dihydrofurany powstawały z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (>95% ee), z dobrymi wydajnościami i z dobrą diastereoselektywnością (do 7:1 dr). Zasada Hüniga (*i*Pr₂NEt) okazała się najskuteczniejsza w reakcji z udziałem 2,3-azyrydino aldehydów. Uzyskane diastereoselektywności były jednak niskie. Stwierdziliśmy, że główny diastereoizomer ma przeciwną konfigurację na centrum stereogenicznym C-3 w porównaniu do konfiguracji produktów podstawionych grupą hydroksyalkilową na atomie węgla C-2. Zaproponowaliśmy model stanu przejściowego dla etapu addycji tłumaczący ten wynik stereochemiczny.

⁴⁰ (H5) Albrecht, Ł.; Ransborg, L. K.; Albrecht, A.; Lykke, L.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13240.

⁴¹ Ransborg, L. K.; Albrecht, Ł.; Weise, C. F.; Bak, J. R.; Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 724.

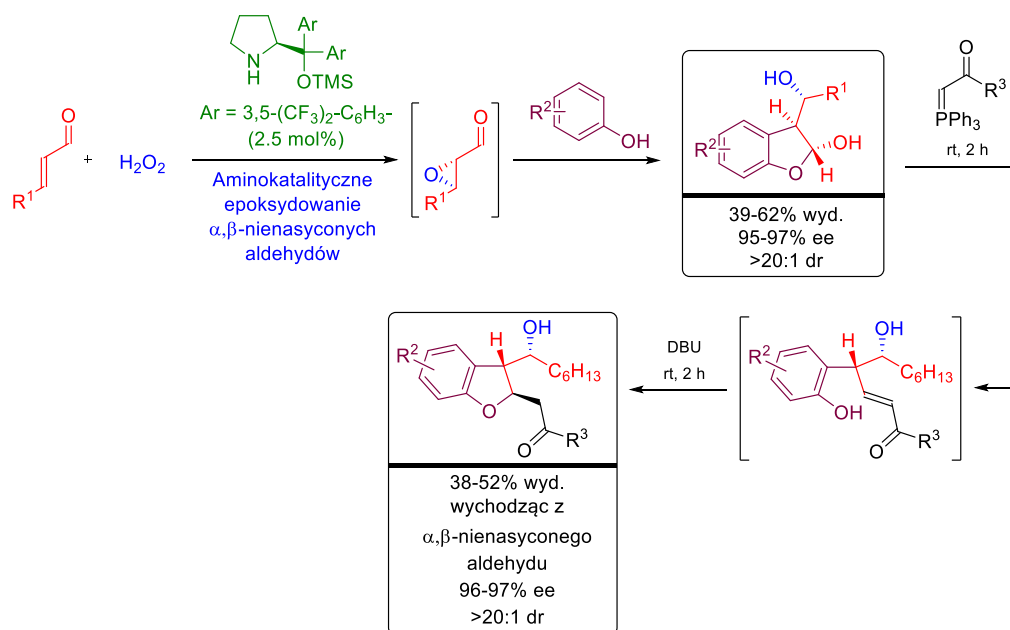


Schemat 15

W celu dalszego poszerzenia dostępności pochodnych dihydrofuranu postanowiliśmy zaplanować alternatywną metodę syntezy tych związków.⁴² Wybór padł na *trans*-2,3-dipodstawione-2,3-dihydrobenzofurany z uwagi na obecność tego motywu strukturalnego w wielu produktach naturalnych.⁴³ Doszliśmy do wniosku, że interesujące sposoby ich otrzymywania mogłyby polegać na wykorzystaniu bogatych w elektrony hydroksyarenów w miejsce nukleofili 1,3-dikarbonylowych na etapie annulacji z udziałem 2,3-epoksy aldehydów. Oczekiwaliśmy, że reakcja Friedela-Craftsa będzie kluczowym procesem tworzenia wiązania C-C w planowanych kaskadach. Należy zwrócić uwagę, że reakcja ta może przebiegać z udziałem zarówno grupy aldehydowej jak również funkcji epoksydowej w wyjściowych 2,3-epoksy aldehydach. Oczekiwaliśmy, że chemoselektywność procesu annulacji da się kontrolować poprzez modyfikację struktury wyjściowych reagentów 1,2-dielektrofilowych. Wykazaliśmy, że stosunkowo twarde i oksofilowe 2,3-epoksy aldehydy ulegają 1,2-addycji z hydroksyarenami z udziałem należącego do nich atomu tlenu, a następnie wewnątrzcząsteczkowemu otwarciu pierścienia epoksydu na drodze reakcji Friedela-Craftsa (Schemat 16). Warto odnotować, że w tworzących się pochodnych dihydrobenzofuranu obecna jest funkcja aldehydowa zabezpieczona w postaci hemiacetalu. Udowodniliśmy, że pochodne te mogą zostać z powodzeniem wykorzystane w sekwencji reakcji obejmującej reakcję Wittiga oraz cyklizację produktów olefinowania poprzez addycję oxy-Michaela dając efektywną drogę syntezy kolejnej grupy *trans*-2,3-dipodstawionych-2,3-dihydrobenzofuranów. Wydaje się istotne, że w obu zbadanych sekwencjach reakcji można było z sukcesem zastosować procedurę „one-pot” wychodząc z odpowiednich α,β -nienasyconych aldehydów co dowodzi raz jeszcze niezwykłej użyteczności organokatalitycznych kaskad w syntezie organicznej.

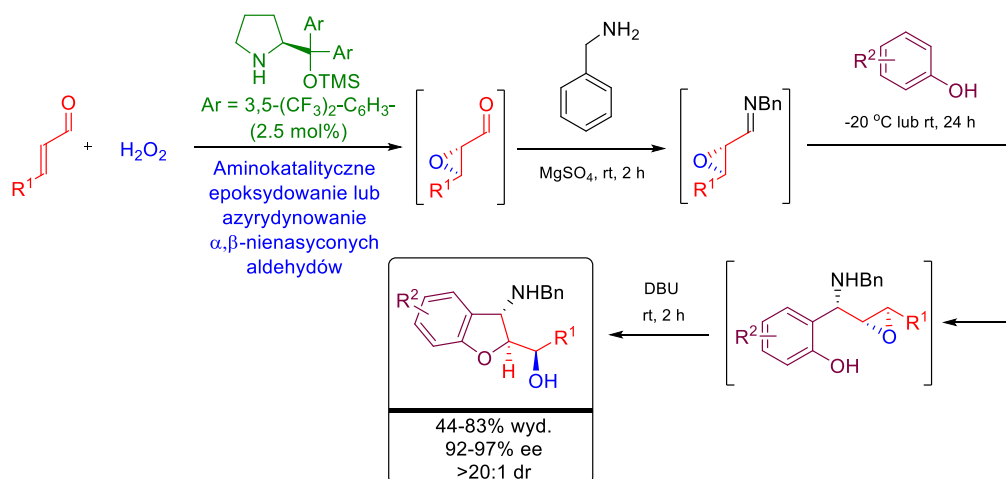
⁴² (H6) Albrecht, Ł.; Ransborg, L. K.; Lauridsen, V.; Overgaard, M.; Zweifel, T.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12496.

⁴³ (a) Sefkow, M. *Synthesis* **2003**, 2595. (b) Bertolini, F.; Pineschi, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, *41*, 385. (c) Sheppard, T. D. *J. Chem. Res.* **2011**, *35*, 377. (d) Proksch, P.; Rodriguez, E. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 2335. (e) Meng, J.; Jiang, T.; Bhatti, H. A.; Siddiqui, B. S.; Dixon, S.; Kilburn, J. D. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 107. (f) Saito, T.; Suzuki, T.; Morimoto, M.; Akiyama, C.; Ochiai, T.; Takeuchi, K.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11633.



Schemat 16

Zaproponowana sekwencja reakcji miała inny przebieg w przypadku gdy grupa aldehydowa w wyjściowych 2,3-epoksy aldehydach została zastąpiona funkcją iminową (Schemat 17). Wówczas w reakcji Friedela-Craftsa zamiast wiązania C=O uczestniczyło wiązanie C=N. Następnie wewnątrzcząsteczkowe otwarcie pierścienia epoksydu za pomocą atomu tlenu hydroksyarenu udało się zrealizować w warunkach zasadowych prowadząc do utworzenia trzeciej grupy *trans*-2,3-dipodstawionych-2,3-dihydrobenzofuranów.



Schemat 17

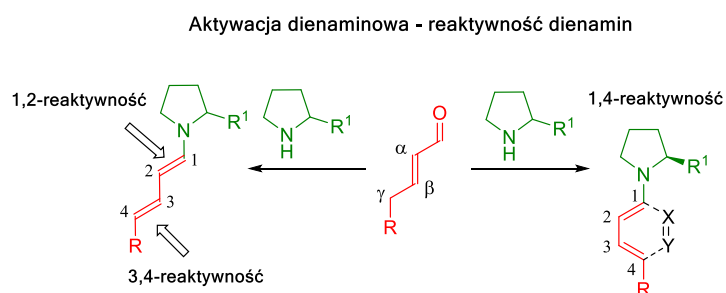
Opracowane metodologie syntezy „one-pot” *trans*-2,3-dipodstawionych-2,3-dihydrobenzofuranów charakteryzują się wysoką efektywnością. Wszystkie klasy pochodnych dihydrobenzofuranu utworzone zostały w sposób wysoce chemo- i regioselektywny. Całkowita diastereoselektywność reakcji Friedela-Craftsa obserwowana w obu wariantach jest warta zauważenia. Ponadto pełna kompatybilność stereoróżnicującego etapu organokatalitycznego z następczymi procesami annulacji i funkcjonalizacji struktur docelowych umożliwiającą zachowanie czynności optycznej 2,3-epoksy aldehydów jest również niezwykle interesująca.

Podsumowując ten fragment dysertacji wykazaliśmy, że strategie enancjoselektywnej syntezy prowadzone techniką „one-pot” stanowią atrakcyjną drogę otrzymywania optycznie czynnych związków heterocyklicznych, a także acyklicznych o dużym znaczeniu biologicznym i syntetycznym.

4. Nowe aminokatalityczne reakcje α,β -nienasyconych oraz $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -dinenasyconych związków karbonylowych w asymetrycznej syntezie organicznej

Poza opisanymi w podrozdziale 1.2. klasycznymi ścieżkami enaminowej i iminiowej aktywacji związków karbonylowych umożliwiającymi ich odpowiednio α - i β -funkcjonalizację aminokataliza rozwinęła się w dwóch nowych kierunkach.⁴⁴ Istotą pierwszego jest aktywacja dienaminowa α,β -nienasyconych związków karbonylowych polegająca na ich transformacji w odpowiednią dienaminę i następnie funkcjonalizacji dienamin, a w konsekwencji macierzystych aldehydów za pomocą wybranych elektrofilów.⁴⁵ Drugi sposób składający się z analogicznych chemicznie reakcji $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -dinenasyconych związków karbonylowych umożliwia ich podobną δ -funkcjonalizację.⁴⁶ Te interesujące rozwiązania metodologiczne umożliwiają efektywny transfer chiralności z centrum stereogenicznego katalizatora do prochiralnego centrum reakcji oddalonego nawet aż o 7 wiązań.

Asymetryczna aktywacja dienaminowa wprowadzona została do literatury chemicznej w roku 2006.⁴⁷ Od tego czasu opisane zostały różne reakcje dienamin pokazując ich wszechstronność syntetyczną (Schemat 18). Reaktywności dienamin podzielić można na trzy podstawowe grupy. Pierwszą kategorią jest klasyczna reaktywność enaminowa (1,2-reaktywność). Umożliwia ona selektywną α -funkcjonalizację α,β -nienasyconych aldehydów i z reguły charakteryzuje się wysoką stereoselektywnością. Kolejna dotyczy reakcji przebiegających według mechanizmu [4+2]-cykloaddycji (1,4-reaktywność). Głównym wyzwaniem związanym z tego typu podejściem jest jego realizacja w wariacie katalitycznym ponieważ po etapie cykloaddycji katalizator jest trwale powiązany za pomocą wiązania kowalencyjnego C-N w utworzonym 6-członowym związku pośrednim. Tego typu problem nie występuje w przypadku należącej do trzeciej kategorii 3,4-reaktywności umożliwiającej odległą γ -funkcjonalizację. Jednakże poważne wyzwanie w tego typu reakcjach stanowi kontrola stereochemiczna nowoutworzonego centrum stereogenicznego na γ -atomie węgla jak również ich regioselektywności (reaktywność 1,2- vs. 3,4-).



Schemat 18

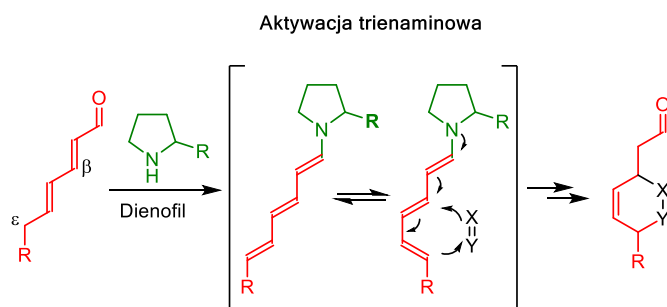
⁴⁴ (a) Jiang, H.; Albrecht, Ł.; Jørgensen, K. A. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2287. (b) Jurberg, I. D.; Chatterjee, I.; Tannert, R.; Melchiorre, P. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4869.

⁴⁵ Ramachary, D. B.; Reddy, Y. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 865.

⁴⁶ Reboredo, S.; Parra, A.; Alemán, J. *Asymmetric Organocatalysis*, **2013**, 24.

⁴⁷ Bertelsen, S.; Marigo, M.; Brandes, S.; Dinér, P.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973.

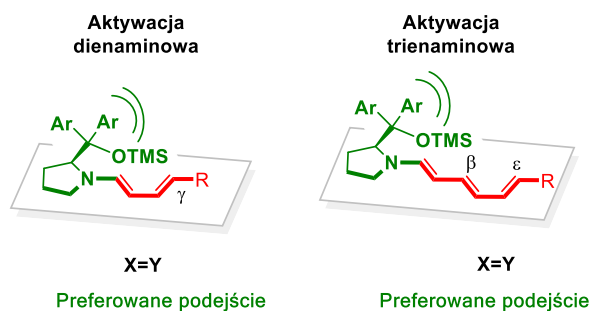
W przeciwieństwie do aktywacji dienaminowej aktywacja trienaminowa, wprowadzona do literatury chemicznej w 2011 roku,⁴⁸ przebiega zawsze według tego samego schematu. W tego typu rozwiązaniu syntetycznym dwa ostatnie wiązania podwójne układu trienaminy służą jako dien Dielsa-Aldera zdolny do uczestnictwa w cykloaddycjach typu [4+2] z wybranymi dienofilami (Schemat 19). Podstawowym wyzwaniem związanym z chemią trienamin jest kontrola stereochemicznego przebiegu reakcji oraz dobór właściwych dienofili.



Schemat 19

Warto również zwrócić uwagę, że stereochemiczny wynik reakcji w których ma miejsce aktywacja dienaminowa oraz trienaminowa jest klasycznie kontrolowany poprzez oddziaływania steryczne w odpowiednich stanach przejściowych (Schemat 20). W tego typu reakcjach jedna z diastereotopowych stron układu dienaminy lub trienaminy zostaje osłonięta przez wymagający przestrzennie podstawnik obecny w strukturze katalizatora. Wprowadzone w 2005 roku sterycznie rozbudowane etery sililowe diaryloprolinolu⁹ okazały się bardzo skuteczną grupą katalizatorów powszechnie wykorzystywanych w aktywacji dienaminowej i trienaminowej i zapewniającą wysoki poziom stereoindukcji.

Strategie kontrolowane przez oddziaływania steryczne

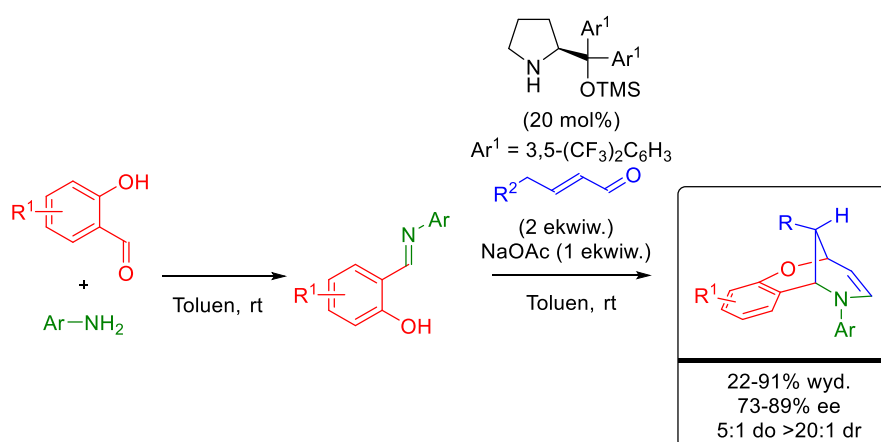


Schemat 20

⁴⁸ Jia, Z.-J.; Jiang, H.; Li, J.-L.; Gschwend, B.; Li, Q.-Z.; Yin, X.; Grouleff, J.; Chen, Y.-C.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053.

4.1. Nowe zastosowania α,β -nienasyconych oraz $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -dienienasyconych aldehydów w aminokatalitycznej, kontrolowanej przez oddziaływania steryczne syntezie asymetrycznej

Fragmety strukturalne tetrahydrobenzo[1,5]oksazocyny stanowią ważny motyw obecny w cząsteczkach biologicznie aktywnych.⁴⁹ Związki zawierające ten motyw wykazują m. in. aktywność inhibicyjną przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C. Metody syntetyczne prowadzące do benzo[1,5]oksazocyn są rzadkie,⁵⁰ a enancjoselektywne sposoby ich otrzymywania nie zostały dotychczas opisane. Fakty te skłoniły nas do podjęcia systematycznych badań poświęconych opracowaniu organokatalitycznej metody syntezy optycznie aktywnych benzooksazocyn posiadających mostkowy atom węgla. Wykazaliśmy, że jej główny element stanowić może z powodzeniem organokatalityczna reakcja typu „one-pot” pomiędzy α,β -nienasyconymi aldehydami, bogatymi w elektrony anilinami oraz ubogimi w elektrony pochodnymi aldehydu salicylowego (Schemat 21).⁵¹ Rolę kluczowych związków pośrednich pełniły tu odpowiednie dienaminy. Sekwencję reakcji „one-pot” zapoczątkowała kondensacja aniliny z aldehydem salicylowym prowadząca do odpowieniej *N*-aryloiminy. Następca jej cyklizacja na drodze addycji hetero-Dielsa-Aldera do *s-cis* dienaminy (wywodzącej się z α,β -nienasyconego aldehydu i aminokatalizatora) powodowała utworzenie odpowiedniej pochodnej cykloheksenu. Eliminacja cząsteczki katalizatora z tej pochodnej i następcza wewnątrzcząsteczkowa addycja oksy-Michaela produktu eliminacji dawała docelowe benzooksazocyny z wysoką stereoselektywnością i z dobrymi wydajnościami. Użyteczność syntetyczną tych związków potwierdziliśmy w wybranych stereoselektywnych transformacjach.



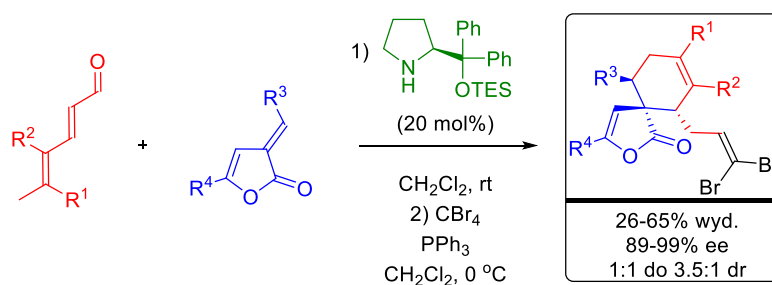
Schemat 21

⁴⁹ (a) Narjes, F.; Crescenzi, B.; Ferrara, M.; Habermann, J.; Colarusso, S.; Ferreira, M.; Stansfield, I.; Mackay, A.; Conte, I.; Ercolani, C.; Zaramella, S.; Palumbi, M.; Meuleman, P.; Leroux-Roels, G.; Giuliano, C.; Fiore, F.; Di Marco, S.; Baiocco, P.; Koch, U.; Migliaccio, G.; Altamura, S.; Laufer, R.; DeFrancesco, R.; Rowley, M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 289. (b) Raj, K. R.; Harry, G. P. Beecham Group LTD, DE1908324-(A1), 19690911.

⁵⁰ (a) Razdan, R. K.; Pars, H. G.; Zitko, B. A.; Kane, V. V.; Thompson, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1623. (b) Sahn, J. J.; Su, J. Y.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2590. (c) Sahn, J. J.; Martin, S. F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6855.

⁵¹ (H7) Ransborg, L. K.; Overgaard, M.; Hejmanowska J.; Barfüsser, S.; Jørgensen, K. A.; Albrecht, Ł. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4182.

Δ -Butenolidy są grupą γ -laktonów powszechnie występujących w przyrodzie i wykazujących znaczną aktywność biologiczną.⁵² W naszych badaniach zainteresowaliśmy się szczególnie $\Delta^{\beta,\gamma}$ -butenolidami posiadającymi czwartorzędowe centrum stereogeniczne w położeniu α .⁵³ Doszliśmy do wniosku, że enancjoselektywna ich synteza może polegać na reakcji [4+2]-cykloaddycji (*E*)-3-alkilideno-5-arylofuran-2(3*H*)-onów z trienaminami wywodzącymi się z 2,4-dienali i amin drugorzędowych (Schemat 22).⁵⁴ Okazało się, że taka reakcja może zostać przeprowadzona z udziałem całego szeregu 2,4-dienali i olefinowych butenolidów otwierając wysoce enancjoselektywny dostęp do spirocyklicznych produktów. W celu łatwego wyizolowania utworzonych cykloadduktów związki te były bezpośrednio poddawane olefinowaniu Ramireza dając odpowiednio geminalne dibromki.



Schemat 22

4.2. Nowe zastosowania α,β -nienasyconych oraz $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -dienienasyconych aldehydów w aminokatalizacyjnej, kontrolowanej przez oddziaływania wodorowe syntezie asymetrycznej

Biorąc pod uwagę wymienione wymagania i ograniczenia związane z katalizowaną aminami odległą funkcjonalizacją związków karbonylowych dotyczące przede wszystkim kontroli jej wyniku stereochemicznego i regioselektywności podjęliśmy działania zmierzające do opracowania alternatywnej strategii aktywacji tego typu procesów. Za atrakcyjną i rokującą powodzenie uznaliśmy procedurę stosującą aminokatalizator posiadający w pozycji 2 grupę funkcyjną o charakterze donora wiązania wodorowego.⁵⁵ Należy zwrócić uwagę, że katalizator spełnia w niej kilka ważnych zadań: *i*) zapewnia aktywację wyjściowego enalu lub 2,4-dienalu poprzez utworzenie związku pośredniego o charakterze dienaminy lub trienaminy; *ii*) powoduje aktywację reagującego z nimi odczynnika elektrofilowego poprzez optymalne stereochemicznie i posiadające istotny wpływ na geometrię końcowego produktu utworzenie wiązania wodorowego; *iii*) odpowiada za przestrzenne ułożenie reagentów zapewniając regioselektywność odpowiednich ich transformacji. W konsekwencji w

⁵² (a) Rao, Y. S. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 353. (b) Rao, Y. S. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 625. (c) Hashem, A.; Senning, A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1999**, *73*, 275. (d) Hashem, A.; Kleinpeter, E. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2001**, *81*, 107. (e) Ospina, C. A.; Rodríguez, A. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3786. (f) Yu, Z.-G.; Li, J.; Li, Z.-Y.; Guo, Y.-W. *Chem. Biodiversity* **2009**, *6*, 858

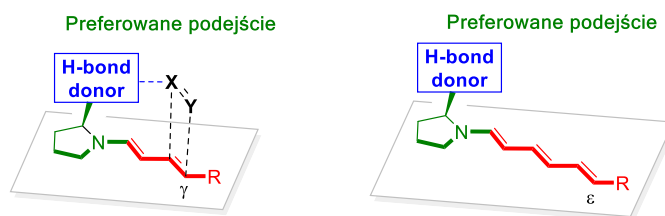
⁵³ (a) Shaw, S. A.; Aleman, P.; Christy, J.; Kampf, J. W.; Va, P.; Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 925. (b) Dabrowski, J. A.; Gao, F.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4778. (c) Joannesse, C.; Morrill, L.; Campbell, C.; Slawin, A.; Smith, A. *Synthesis* **2011**, 1865. (d) Chen, J.; Ni, S.; Ma, S. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1114. (e) Fournier, J.; Lozano, O.; Menozzi, C.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1257. (f) Xie, X.; Li, Y.; Fox, J. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1500.

⁵⁴ (H8) Hejmanowska, J.; Dzięgielewska, M.; Kowalczyk, D.; Albrecht, Ł. *Synlett*, DOI: 10.1055/s-0034-1378905.

⁵⁵ Artykuł przeglądowy: (H15) Albrecht, Ł.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 358.

aminokatalitycznym stanie przejściowym elektrofil zbliża się do polienaminy od strony zdolnej do utworzenia wiązania wodorowego grupy kierującej (Schemat 23).

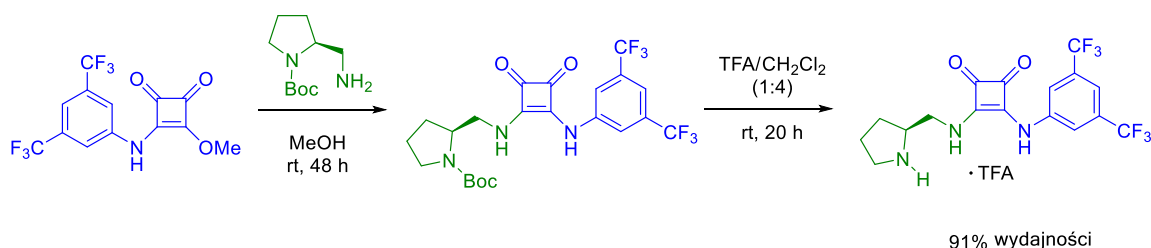
Strategie kontrolowane przez oddziaływania z udziałem wiązania wodorowego



Nowe podejście w chemii dienamin i trienamin
 Niezależna aktywacja obu partnerów reakcyjnych
 Możliwość dostępu do nowych profili reakcyjnych

Schemat 23

W roku 2008 Rawal i współpracownicy wykazali, że pochodne amidu kwasu kwadratowego są zdolne do tworzenia wiązań wodorowych z wieloma różnymi ich akceptorami.⁵⁶ W kontekście naszych badań synteza aminokatalizatora z wcorporowaną grupą amidu kwasu kwadratowego wydała się niezwykle atrakcyjna. Zaplanowana i zrealizowana jego synteza jest przedstawiona na Schemacie 24. Rozpoczyna ją reakcja addycji-eliminacji odpowiednio sfunkcjonalizowanego kwadracianu metylo za pomocą (S)-(pirolidyno-2-ylometylo)karbaminianu *tert*-butylo. Następca deprotekcja funkcji aminowej produktu tej transformacji prowadzi do uzyskania docelowego katalizatora w postaci soli kwasu trifluorooctowego pożądanego amidu.



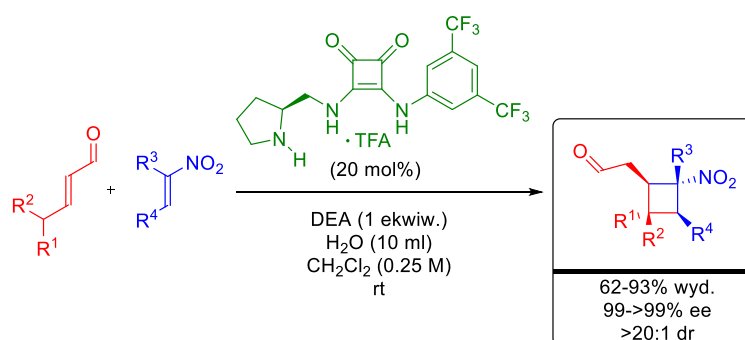
Schemat 24

Aby sprawdzić użyteczność otrzymanego bifunkcyjnego aminokatalizatora oraz zaprojektowanej strategii aktywacji przeprowadziliśmy reakcję z nitroolefinami jako modelowymi partnerami elektrofilowymi.⁵⁷ Oczekiwaliśmy, że reakcja z udziałem dienamin (wywodzących się z α,β -nienasyconych aldehydów i nowego bifunkcyjnego aminokatalizatora) będzie formalną cykloaddycją typu [2+2] i umożliwi stereoselektywną syntezę w pełni podstawionych cyklobutanów. Ich elementy strukturalne obecne są w znacznej ilości produktów naturalnych oraz związków o znaczeniu

⁵⁶ (a) Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416. Artykuły przeglądowe: (b) Storer, R. I.; Aciro, C.; Jones, L. H. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2330. (c) Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890.

⁵⁷ (H9) Albrecht, Ł.; Dickmeiss, G.; Cruz Acosta, F.; Rodríguez-Escrich, C.; Davis, R. L.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2543.

biologicznym.⁵⁸ Udowodniliśmy, że aminokatalizator zawierający fragment amidu kwasu kwadratowego rzeczywiście efektywnie promuje oczekiwaną reakcję i pozwala na otrzymanie cyklobutanów zawierających cztery sąsiadujące ze sobą centra stereogeniczne (Schemat 25). Niezależna aktywacja α,β -nienasyconych aldehydów (poprzez utworzenie dienaminy) i nitroolefin (na drodze utworzenia wiązania wodorowego) umożliwiła przebieg reakcji z wysokimi wydajnościami oraz z doskonałymi enancjo- i diastereoselektywnościami. W oparciu o obliczenia komputerowe zaproponowaliśmy dwuetapowy mechanizm cykloaddycji przebiegający w sekwencji addycja Michaela/wewnętrzzcząsteczkowa addycja Michaela.



Schemat 25

[4+2] Cykloaddycja bogatych w elektrony dienów do ubogich w elektrony dienofili opisana w 1928 roku jest powszechnie znana jako reakcja Dielsa-Aldera.⁵⁹ Jej wariant z odwróconym układem elektronowym reagentów (inverse-electron-demand) gdzie bogaty w elektrony dienofil reaguje z ubogim w elektrony dienem odkryty został znacznie później.⁶⁰ Wiele wysiłku poświęcono rozwojowi asymetrycznej wersji tej reakcji.⁶¹ Asymetryczne strategie aminokatalityczne w których związki pośrednie stanowią chiralne enaminy lub dienaminy są przedmiotem coraz większego zainteresowania.⁶² Już w 2003 roku zademonstrowano możliwość wykorzystania enamin w addycji hetero-Dielsa-Adlera z dienami o odwróconym układzie elektronowym (Schemat 26).^{62a,d} W 2009 roku opracowany został aza-wariant tej reakcji.^{62b} Wykazano również, że jedynie pierwsze z wiązań

⁵⁸ Artykuły przeglądowe: (a) Dembitsky, V. M. *J. Nat. Med.* **2008**, *62*, 1. (b) Sergeiko, V. V.; Hanus, L. O.; Dembitsky, V. M. *Open Med. Chem. J.* **2008**, *2*, 26.

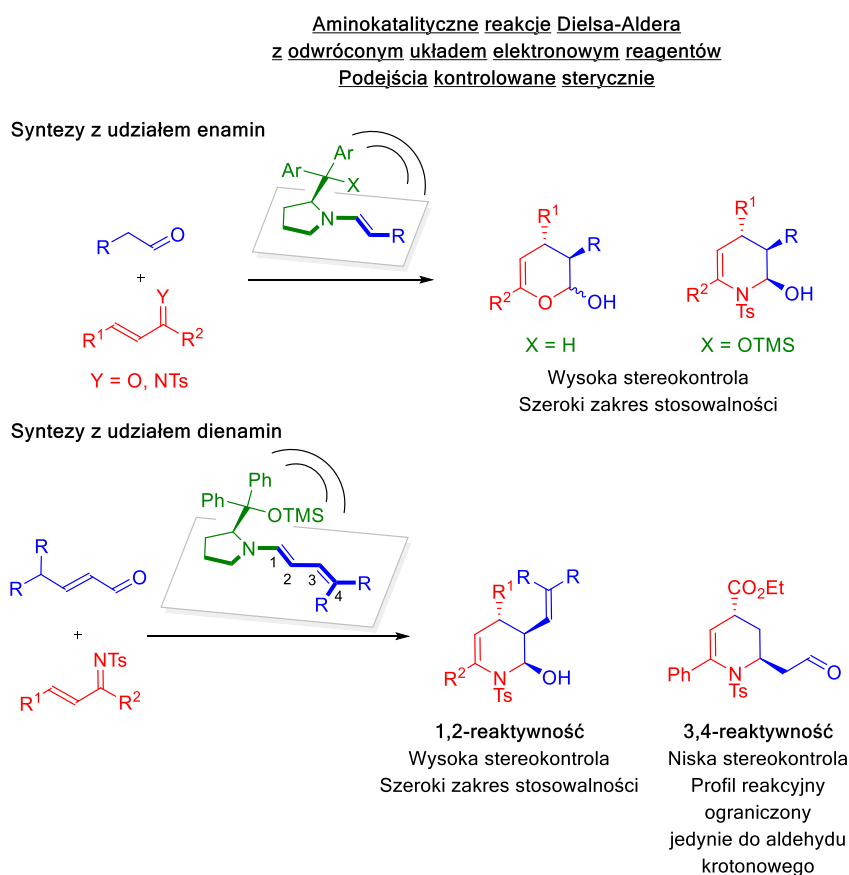
⁵⁹ (a) Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann.* **1928**, *460*, 98. Wybrane artykuły przeglądowe na temat reakcji Dielsa-Aldera: (b) Reymond, S.; Cossy, J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5359. (c) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650. (d) Hayashi, Y. w *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, (Kobayashi, S.; Jørgensen, K. A. Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, p. 5.

⁶⁰ Wybrane artykuły przeglądowe: (a) Boger, D. L. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2869. (b) Boger, D. L. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781. (c) Lee, L.; Snyder, J. K. *Advances in Cycloaddition* **1999**, 119. (d) Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558. (e) Behforouz, M.; Ahmadian, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5259. (f) Buonora, P.; Olsen, J. C.; Oh, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099. (g) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2839.

⁶¹ Wybrane przykłady: (a) Ishitani, H.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7357. (b) Evans, D. A.; Johnson, J. S.; Olhava, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635. (c) Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2563. (d) He, M.; Struble, J. R.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8418. (e) Akiyama, T.; Morita, H.; Fuchibe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070. (f) Xu, Z.; Liu, L.; Wheeler, K.; Wang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3484. (g) Jiang, X.; Shi, X.; Wang, S.; Sun, T.; Cao, Y.; Wang, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2084.

⁶² (a) Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1498. (b) Han, B.; Li, J.-L.; Ma, C.; Zhang, S.-J.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9971. (c) Han, B.; He, Z.-Q.; Li, J.-L.; Li, R.; Jiang, K.; Liu, T.-Y.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5474. (d) Samanta, S.; Krause, J.; Mandal, T.; Zhao, C.-G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2745.

podwójnych dienamin uczestniczy w procesie cykloaddycji (1,2-reaktywność).^{62c} Regioselektywna 3,4-reaktywność z udziałem drugiego wiązania podwójnego została odnotowana wyłącznie w przypadku aldehydu krotonowego. Reakcja przebiegała jednak z niską stereoselektywnością.



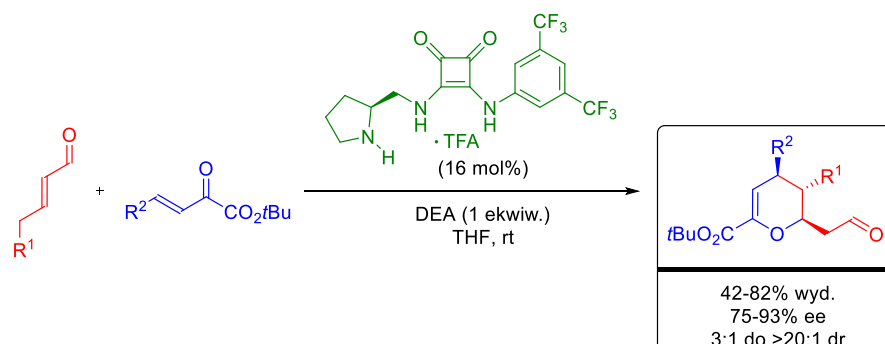
Schemat 26

Biorąc pod uwagę ujemne dla syntezy skutki napotkanych ograniczeń aktywności dienamin jako dienofili w reakcji hetero-Dielsa-Aldera z odwróconym układem elektronowym reagentów postanowiliśmy podjąć próby ich usunięcia.⁶³ Oczekiwaliśmy, że reakcje aminokatalityczne uzupełnione omówionymi już wzajemnymi oddziaływaniami reagentów poprzez wiązania wodorowe mogą stanowić dobre rozwiązanie istniejących trudności. Funkcje hetero-dienów w wybranej serii cykloaddycji z udziałem dienamin spełniły 2-okso-4-arylobut-3-eniany alkilu, znane akceptory wiązań wodorowych. Trzeba podkreślić, że doprowadzić miały one do utworzenia pochodnych dihydropiranu, który wraz z pochodnymi stanowi wyjątkowo ważną strukturę we współczesnej chemii organicznej i medycznej.⁶⁴ Już wstępne eksperymenty wykazały, że w wybranych warunkach dienaminy ulegały oczekiwanej regio- i stereoselektywnej funkcjonalizacji na drugim wiązaniu podwójnym (3,4-reaktywność) (Schemat 27). Kluczowym czynnikiem wpływającym na czystość optyczną powstających

⁶³ (H10) Albrecht, Ł. Dickmeiss, G.; Weise, C. F.; Rodríguez-Esrich, C.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13109.

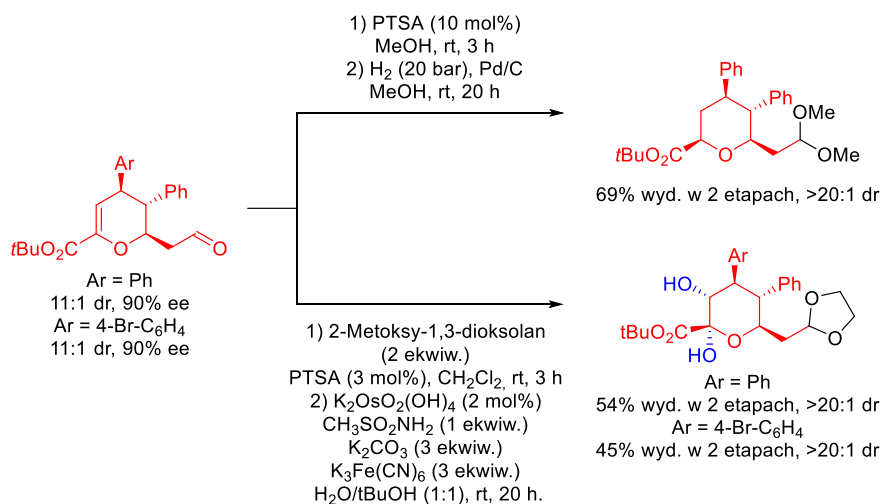
⁶⁴ (a) Gunatilaka, A. A. L. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 509. (b) Laurent, M. Y.; Stocker, V.; Temgoua, V. M.; Dujardin, G.; Dhal, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1608. (c) Li, M.; Tang, C.; Yang, J.; Gu, Y. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4529. (d) Zhu, X.-B.; Wang, M.; Wang, S.; Yao, Z.-J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2041. (e) Li, M.; Gu, Y. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8314.

dihydropiranów było użycie tetrahydrofuranu jako rozpuszczalnika oraz hetero-dienów w postaci estrów *tert*-butylowych.



Schemat 27

Potwierdziliśmy również użyteczność cykloadduktów jako prekursorów tetrahydropiranów o bardziej złożonej strukturze (Schemat 28). Okazało się, że uwodornienie wiązania podwójnego w otrzymanych dihydropiranach dało się łatwo zrealizować za pomocą wodoru w obecności Pd/C jako katalizatora. Prace optymalizacyjne wykazały, że funkcja aldehydowa powinna być zabezpieczona w postaci odpowiedniego acetalu przed etapem uwodornienia. Ponadto, powiodło się diastereoselektywne dihydroksylowanie dihydropiranów. W ten sposób uzyskane zostały pochodne tetrahydropiranu w postaci pojedynczych diastereoizomerów posiadających pięć, sąsiadujących ze sobą centrów stereogenicznych. Faktem zasługującym na odnotowanie jest wprowadzenie za pomocą tej reakcji czwartorzędowego centrum stereogenicznego do produktu.

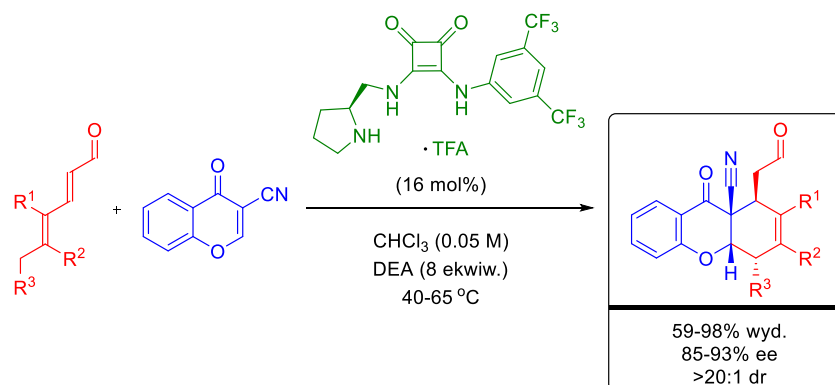


Schemat 28

Kontynuując opisane wątki badawcze zadaliśmy sobie pytanie czy odkryty sposób aminokatalitycznej aktywacji związków karbonylowych może zostać rozszerzony o układy trienaminowe (Schemat 29).⁶⁵ Do roli komponentów dienofilowych w modelowej addycji Dielsa-Aldera wybraliśmy odpowiednie 3-cyjanochromony. Wstępne eksperymenty prowadzone przy użyciu eteru trimetylosililowego

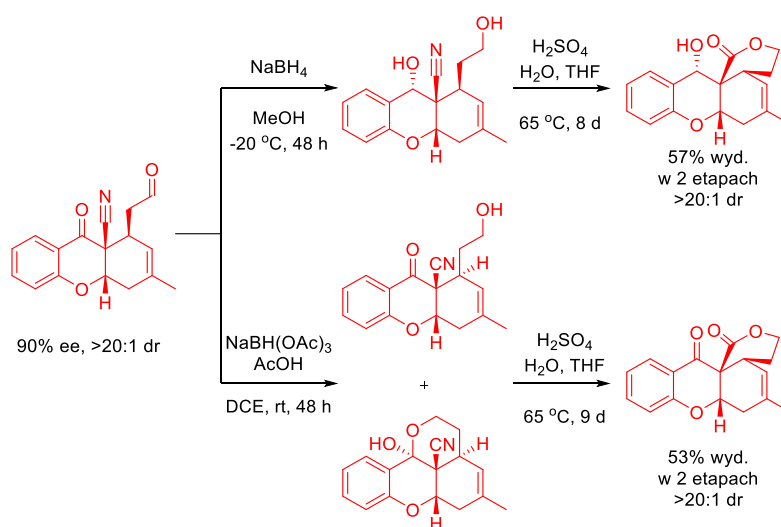
⁶⁵ (H11) Albrecht, Ł.; Cruz Acosta, F.; Fraile, A.; Albrecht, A.; Christensen, J.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9088.

difenyloprolinolu jako katalizatora wykazały, że reakcje ich cykloaddycji przebiegające z udziałem trienamin jako dienów jest możliwa do przeprowadzenia, uzyskiwane nadmiary enancjomeryczne cykloadduktu były jednak niezadawalające (do 50% ee). Zastosowanie aminokatalizatora zawierającego ugrupowanie amidu kwasu kwadratowego przyniosło poprawę tego stanu rzeczy i doprowadziło do otrzymania oczekiwanych produktów w sposób wysoce enancjoselektywny. Zademonstrowaliśmy, że zbadana reakcja ma szeroki zakres stosowalności zarówno jeżeli chodzi o wykorzystywane 3-cyjanochromony jak również 2,4-dienale. Zaproponowaliśmy model jej stanu przejściowego tłumaczący obserwowaną stereoselektywność.



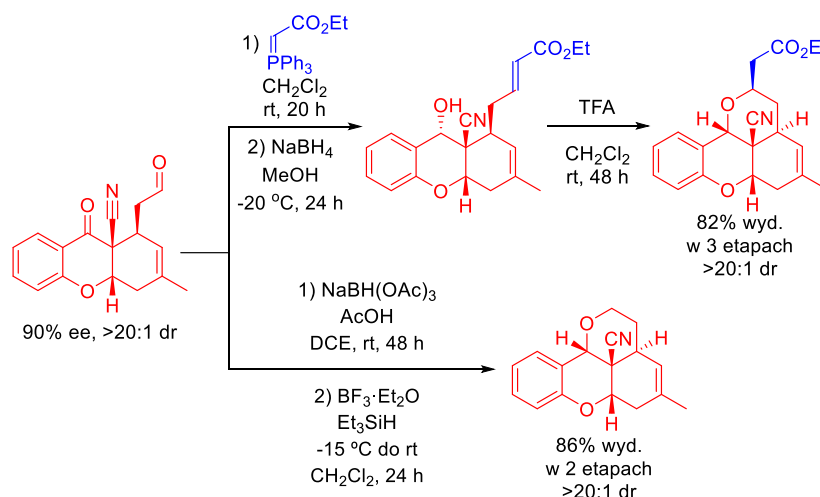
Schemat 29

Otrzymane produkty cykloaddycji uznaliśmy za interesujące pod względem syntetycznym z uwagi na obecność całego szeregu różnych grup funkcyjnych. Skłoniło nas to do podjęcia szerszych badań poświęconych ich dalszym chemoselektywnym transformacjom (Schemat 30). Szczególną uwagę zwróciliśmy na możliwość konstrukcji dodatkowych pierścieni δ -laktonu lub tetrahydropiranu. Ustaliliśmy, że sekwencja reakcji obejmująca redukcję grupy aldehydowej cykloadduktów i następczą hydrolityczną laktonizację powstających alkoholi stanowi dogodną metodę syntezy tetracyklicznych δ -laktonów. Znaczną chemoselektywność redukcji zapewnił odpowiedni dobór odczynnika redukującego.



Schemat 30

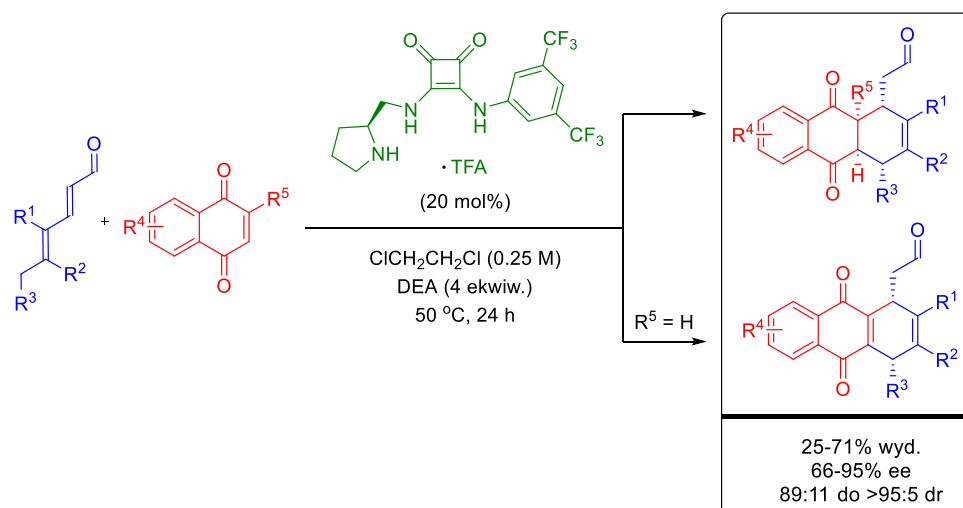
Zaproponowaliśmy również dwie metody wprowadzania do produktów cykloaddycji elementów tetrahydropiranu (Schemat 31). W pierwszej z nich pierścień ten został utworzony na drodze katalizowanej kwasem trifluoroctowym reakcji oxy-Michaela. Niezbędne w tej reakcji grupy funkcyjne tj. fragment α,β -nienasyconego estru oraz funkcja hydroksylowa zgenerowane zostały poprzez olefinowanie substratu za pomocą reakcji Wittiga z (trifenylfosforanylideno)octanem etylu oraz chemoselektywną redukcją grupy karbonylowej w uzyskanym produkcie. Należy podkreślić, że ta 3-etapowa sekwencja reakcji nie obejmowała oczyszczania związków pośrednich. Druga z opracowanych metod wykorzystuje reduktywną eteryfikację jako kluczowy etap a zapoczątkowuje ją omówiona wcześniej chemoselektywna redukcja funkcji aldehydowej.



Schemat 31

Postępując się aktywacją trienaminową przeprowadziliśmy również reakcję $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -dinenasyconych aldehydów z 1,4-naftochinonami (Schemat 32).⁶⁶ Końcowy jej wynik zależny był od struktury wyjściowych dienofili. Jeżeli w pozycji 2 wyjściowych 1,4-naftochinonów znajdował się podstawnik alkilowy wówczas mieliśmy do czynienia z klasyczną reakcją cykloaddycji [4+2] skutkującą utworzeniem związków tricyklicznych posiadających cztery sąsiadujące ze sobą centra stereogeniczne z których jedno było czwartorzędowe. Inny produkt tworzył się w przypadku gdy w pozycji 2 wyjściowych dienofili obecny był atom wodoru. Wówczas utworzony pierwotnie cykloaddukt ulegał utlenianiu powodującemu odtworzenie układu 1,4-naftochinonu. W obu scenariuszach reakcyjnych wynik stereochemiczny był skutecznie kontrolowany przez bifunkcyjny aminokatalizator zawierający ugrupowanie amidu kwasu kwadratowego.

⁶⁶ (H12) Albrecht, Ł.; Gómez, C. V.; Jacobsen, C. B.; Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3010.



Schemat 32

5. Nowy sposób aminokatalitycznej aktywacji niemodyfikowanych hydroksy-enonów Mority-Baylis-Hillmana

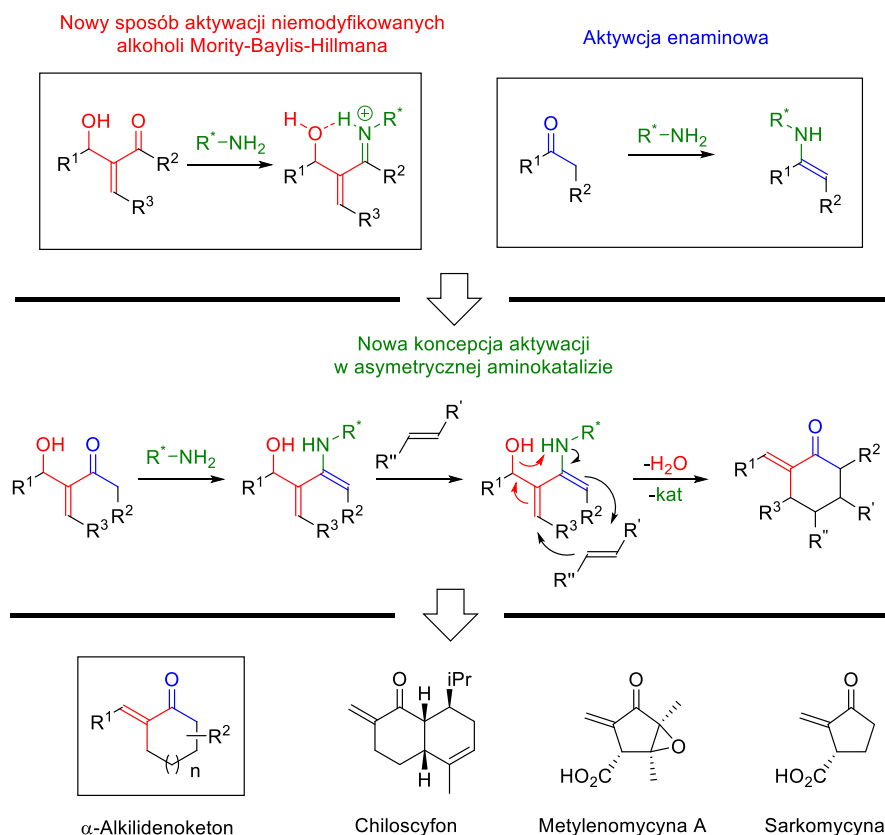
Rozwój nowych sposobów katalitycznej aktywacji reagentów stanowi jedno z najważniejszych wyzwań we współczesnej chemii organicznej dając dostęp do nowych profili reakcyjnych. Alkohole Mority-Baylis-Hillman (MBH) i ich pochodne są bardzo użyteczną grupą bloków budulcowych powszechnie wykorzystywaną w syntezie organicznej.⁶⁷ Jednakże bezpośrednie wykorzystanie niemodyfikowanych alkoholi MBH w syntezie asymetrycznej jest ciągle problematyczne z uwagi na ich małą reaktywność.⁶⁸ Warto zwrócić uwagę, że aktywacja alkoholi MBH umożliwiającą ich udział w reakcjach typu $\text{S}_{\text{N}}2'$ jest niezwykle interesująca ponieważ w ten sposób można wprowadzić ugrupowanie alkilidenu do cząsteczki produktu docelowego.

Doszlśmy do wniosku, że nowy sposób aminokatalitycznej aktywacji hydroksy-enonów MBH mógłby polegać na przekształceniu ich w odpowiednie sole iminiowe zdolne do utworzenia wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego z ich grupą hydroksylową (Schemat 33). Na drodze takiej reakcji można byłoby wprowadzić ugrupowanie alkilidenu w położenie α oraz nowe centrum stereogeniczne w położenie β do grupy karbonylowej związku docelowego. Połączenie takiej strategii aktywacji z dobrze poznaną chemią enaminy powinno umożliwić rozwój nowej reaktywności kaskadowej w której pierwotnie tworząca się enamina pełniłaby rolę komponenta dienowego w cykloaddycji [4+2]. Cykloaddycja taka połączona z eliminacją wody prowadziłaby do interesujących związków o strukturze α -alkilidenoketonu. Ten motyw strukturalny jest obecny w wielu produktach

⁶⁷ Liu, T.-Y.; Xie, M.; Chen, Y.-C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4101.

⁶⁸ Qiao, Z.; Shafiq, Z.; Liu, L.; Yu, Z.-B.; Zheng, Q.-Y.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7294.

naturalnych wykazujących interesujące właściwości biologiczne takich jak: chiloscyfon,⁶⁹ metylenomycyna A⁷⁰ czy sarkomycyna.⁷¹



Schemat 33

Wykazaliśmy, że zaproponowana transformacja daje się urzeczywistnić za pomocą chiralnych amin pierwszorzędowych, pochodnych alkaloidów kory chinowej jako katalizatorów (Schemat 34).⁷² Jako modelowe reagenty wykorzystaliśmy 2-(hydroksyalkilo)cyklopent-2-en-1-ony oraz olefinowe oksindole. Ważnym zagadnieniem związanym z realizacją naszych zamiarów była obecność centrum stereogenicznego w wyjściowych hydroksy-enonach MBH. Jednakże już na początku badań zakładaliśmy, że przy preferowanym podejściu endo oksindolu do dienu powstawanie nowego centrum asymetrii powinno odbywać się wyłącznie pod kontrolą katalizatora. Warto odnotować, że w podejściu egzo obecne byłyby niekorzystne oddziaływania steryczne pomiędzy pierścieniem fenyłowym oksindolu, a resztą hydroksyalkilową układu dienowego. Przyjęte założenia okazały się słuszne, a pożądane bicycliczne α -alkilidenoketony otrzymaliśmy wydajnie i w sposób wysoce stereoselektywny. Główne zalety opracowanej metodologii są związane z jej wysoką efektywnością,

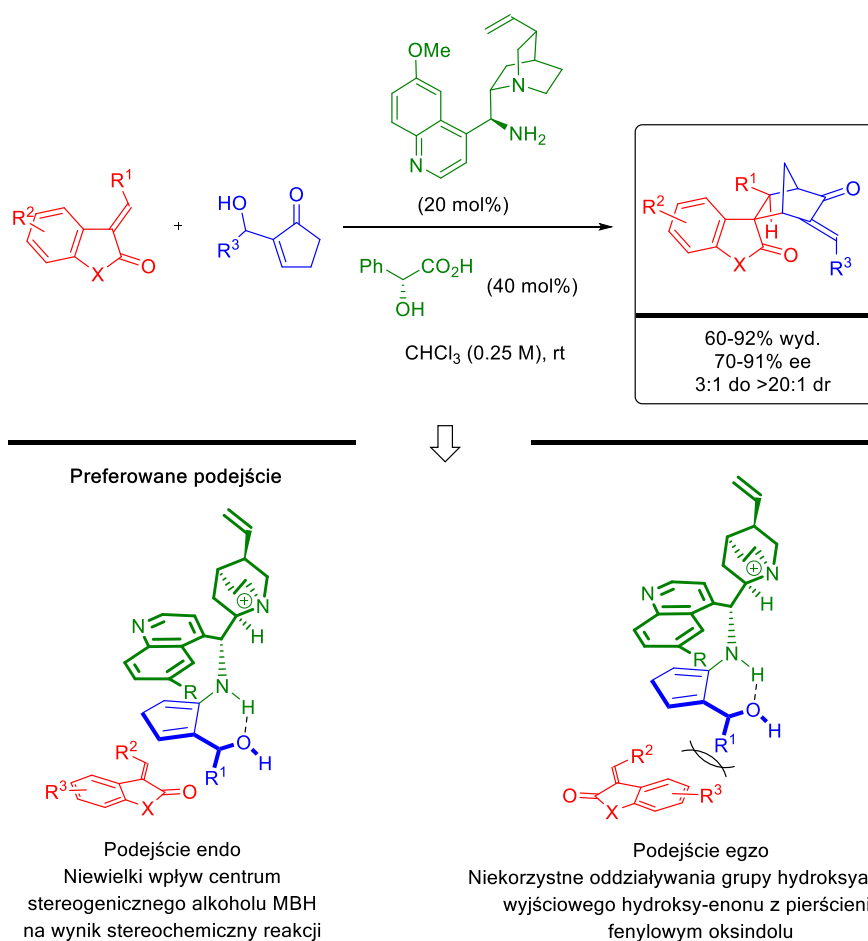
⁶⁹ Matsuo, A.; Hayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 1289.

⁷⁰ (a) Haneishi, T.; Kitahara, N.; Takiguchi, Y.; Arai, M.; Sugawara, S. *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 386. (b) Haneishi, T.; Terabara, A.; Arai, M.; Hata, T.; Tamura, C. *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 393. (c) Umezawa, H.; Takeuchi, T.; Nitta, K.; Okami, Y.; Yamamoto, T.; Yamaoka, S. *J. Antibiot., Ser. A* **1953**, *6*, 147.

⁷¹ (a) Sung, S.-c. *Antibiotics* **1967**, *1*, 156. (b) Sung, S.-c.; Quastel, J. H. *Cancer Res.* **1963**, *23*, 1549. (c) Magill, G. B.; Golbey, R. B.; Karnofsky, D. A.; Burchenal, J. H.; Stock, C. C.; Rhodes, C. P.; Crandall, C. E.; Yorukoglu, S. N.; Gellhorn, A. *Cancer Res.* **1956**, *16*, 960.

⁷² (H13) Stiller, J.; Kowalczyk, D.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A.; Albrecht, Ł. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13108.

łatwością proceduralną oraz możliwością bezpośredniego wykorzystania niemodyfikowanych alkoholi MBH.



Schemat 34

6. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO – BADAWCZYCH

6.1. Wykaz innych (nie wchodzących w skład tematyki habilitacyjnej) opublikowanych prac naukowych oraz wskaźniki dokonań naukowych

A) Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR)

Przed uzyskaniem stopnia doktora:

A1. Knoevenagel reaction of diethylphosphonoacetic acid: A facile route to diethyl (*E*)-2-arylvinyolphosphonates

Krawczyk, H.; Albrecht, Ł. *Synthesis* **2005**, 2887–2896; IF₂₀₀₅ = 2.401.

A2. Spontaneous Nef reaction of 3-aryl-2-(diethoxyphosphoryl)-4-nitroalkanoic acids

Krawczyk, H.; Albrecht, Ł.; Wojciechowski, J.; Wolf, W. M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9135–9145; IF₂₀₀₆ = 2.817.

A3. (*2R**,*3R**,*4R**)-*tert*-Butyl 2-(diethoxyphosphoryl)-4-nitro-3-(4-nitrophenyl)pentanoate

Krawczyk, H.; Albrecht, Ł.; Wojciechowski, J.; Wolf, W. M. *Acta Cryst.* **2006**, E62, o2746–o2745; IF₂₀₀₆ = 0.567.

A4. Bromodecarboxylation of (*E*)-3-aryl-2-(diethoxyphosphoryl)acrylic acids: A facile route to diethyl arylethynylphosphonates

Krawczyk, H.; Albrecht, Ł. *Synthesis* **2007**, 1877–1881, IF₂₀₀₇ = 2.257.

A5. *Rac*-Diethyl [(1*S*,2*R*)-1-(4-bromophenyl)-6-hydroxy-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]chromen-2-yl]phosphonate

Krawczyk, H.; Albrecht, Ł.; Wojciechowski, J.; Wolf, W. M. *Acta Cryst.* **2007**, E63, o4148, IF₂₀₀₇ = 0.508.

A6. Trifluoromethanesulfonic acid mediated Friedel-Crafts reaction of (*E*)-3-aryl-2-(diethoxyphosphoryl)acrylic acids with electron-rich hydroxyarenes. A convenient approach to α -methylene- δ -valerolactones

Krawczyk, H.; Albrecht, Ł.; Wojciechowski, J.; Wolf, W. M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 12583–12594; IF₂₀₀₇ = 2.869.

A7. A convenient synthesis and cytotoxic evaluation of *N*-unsubstituted α -methylene- γ -lactams

Krawczyk, H.; Albrecht, Ł.; Wojciechowski, J.; Wolf, W. M.; Krajewska, U.; Różalski, M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6307–6314; IF₂₀₀₈ = 2.897.

A8. Synthesis and crystal structure of 1-(aminomethyl)vinylphosphonic acid

Krawczyk, H.; Albrecht, Ł.; Wojciechowski, J.; Wolf, W.M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5051–5054; IF₂₀₀₈ = 2.897.

A9. A novel and convenient synthesis of cyclopent-1-enecarboxylates by an intramolecular Horner-Wadsworth-Emmons reaction

Krawczyk, H.; Albrecht, Ł. *Synthesis* **2008**, 3951–3956; IF₂₀₀₈ = 2.470.

A10. Enantioselective organocatalytic approach to α -methylene- δ -lactones and δ -lactams

Albrecht, Ł.; Richter, B.; Krawczyk, H.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8337–8343; IF₂₀₀₈ = 3.952.

A11. *Rac*-(1*S*,2*R*)-Diethyl [6-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]chromen-2-yl]phosphonate

Wojciechowski, J.; Krawczyk, H.; Albrecht, Ł.; Wolf, W. M. *Acta Cryst.* **2008**, E64, o1240–o1241; IF₂₀₀₈ = 0.367.

A12. Organocatalytic domino Michael-Knoevenagel-condensation reaction for the synthesis of optically active 3-diethoxyphosphoryl-2-oxocyclohex-3-enecarboxylates

Albrecht, Ł.; Richter, B.; Vila, C.; Krawczyk, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3093–3102 (cover paper); IF₂₀₀₉ = 5.382.

A13. An efficient synthesis of β,γ -disubstituted- α -diethoxyphosphoryl- γ -lactones. A convenient approach to α -methylene- γ -lactones

Krawczyk, H.; Albrecht, Ł. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2009**, 184, 963–978; IF₂₀₀₉ = 0.515.

A14. Synthesis and cytotoxic evaluation of β -alkyl or β -aryl- δ -methyl- α -methylene- δ -lactones. Comparison with the corresponding γ -lactones

Albrecht, Ł.; Wojciechowski, J.; Albrecht, A.; Wolf, W. M.; Janecka, A.; Studzian, K.; Krajewska, U.; Różalski, M.; Janecki, T.; Krawczyk, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 710–718; IF₂₀₁₀ = 3.193.

Po uzyskaniu stopnia doktora:

A15. Organocatalytic asymmetric synthesis of organophosphorus compounds

Albrecht, Ł.; Albrecht, A.; Krawczyk, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 28–48; IF₂₀₁₀ = 5.476.

A16. A convenient synthesis and cytotoxic evaluation of β -aryl- α -methylidene- γ -lactones and β -aryl- α -methylidene- γ -lactams

Albrecht, A.; Albrecht, Ł.; Różalski, M.; Krajewska, U.; Janecka, A.; Studzian, K.; Janecki T. *New J. Chem.* **2010**, *34*, 750–761; IF₂₀₁₀ = 2.631.

A17. Organocatalytic preparation of simple β -hydroxy and β -amino esters: low catalyst loadings and gram-scale synthesis

Jiang, H.; Gschwend, B.; Albrecht, Ł.; Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5052–5055 (highlighted in *Synfacts*); IF₂₀₁₀ = 5.250.

A18. Recent advances in the synthesis of α -alkylidene-substituted δ -lactones, γ -lactams and δ -lactams

Albrecht, A.; Albrecht, Ł.; Janecki, T. *Eur J. Org. Chem.* **2011**, 2747–2766; IF₂₀₁₁ = 3.329.

A19. Asymmetric trienamine catalysis for the construction of structurally rigid cyclic α,α -disubstituted amino acid derivatives

Jiang, H.; Gschwend, B.; Albrecht, Ł.; Hansen, S. G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9032–9036; IF₂₀₁₁ = 5.925.

A20. The diarylprolinol silyl ether system: a general organocatalyst

Jensen, K. L.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albrecht, Ł.; Jørgensen, K. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248–264; IF₂₀₁₂ = 20.833.

A21. Enantio- and diastereoselective synthesis of β,γ,δ -tetrasubstituted α -methylene- δ -lactones

Albrecht, Ł.; Deredas, D.; Wojciechowski, J.; Wolf, W. M.; Krawczyk, H. *Synthesis* **2012**, 247–252; IF₂₀₁₂ = 2.500.

A22. Optically active thiophenes via an organocatalytic one-pot methodology

Ransborg, L. K.; Albrecht, Ł.; Weise, C. F.; Bak, J. R.; Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 724–727; IF₂₀₁₂ = 6.142.

A23. Enantioselective formation of substituted 3,4-dihydrocoumarins by a multicatalytic one-pot process

Jacobsen, C. B.; Albrecht, Ł.; Udmark, J.; Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5526–5529; IF₂₀₁₂ = 6.142.

A24. Three-component reaction of 3-(diethoxyphosphoryl)coumarin, enolizable ketones and primary amines: Simple, stereoselective synthesis of benzo[1,3]oxazocine skeletons

Deredas, D.; Albrecht, Ł.; Maniukiewicz, W.; Wojciechowski, J.; Wolf, W. M.; Paluch, P.; Janecki, T.; Różalski, M.; Krajewska, U.; Janecka, A.; Krawczyk, H. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 6821–6832; IF₂₀₁₃ = 3.708.

A25. Stereocontrolled organocatalytic strategy for the synthesis of optically active *cis*-2,3-disubstituted-2,3-dihydrobenzofurans

Christensen, J.; Albrecht, Ł.; Jørgensen, K. A. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 648–652; IF₂₀₁₃ = 3.935.

A26. An efficient synthesis of β,γ,γ -trisubstituted α -diethoxyphosphoryl- γ -lactams: A convenient approach to α -methylene- γ -lactams

Deredas, D.; Albrecht, Ł.; Krawczyk, H. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3088–3090; IF₂₀₁₃ = 2.391.

A27. Aminocatalytic remote functionalization strategies

Jiang, H.; Albrecht, Ł.; Jørgensen, K. A. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2287–2300 (cover paper); IF₂₀₁₃ = 8.601.

A28. Beyond classical reactivity patterns: shifting from 1,4- to 1,6-additions in regio- and enantioselective organocatalyzed vinylogous reactions of olefinic lactones with enals and 2,4-dienals

Dell'Amico, L.; Albrecht, Ł.; Naicker, T.; Poulsen, P. H.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8063–8070 (highlighted in *Synfacts*); IF₂₀₁₃ = 11.444.

A29. A convenient approach to a novel group of quaternary amino acids containing a geminal bisphosphonate moiety

Dzięgielewski, M.; Hejmanowska, J.; Albrecht, Ł. *Synthesis* **2014**, DOI: 10.1055/s-0034-1378997; IF₂₀₁₃ = 2.443.

A30. Asymmetric organocatalysis with organophosphorus reagents

Dzięgielewski, M.; Pięta, J.; Kamińska, E.; Albrecht, Ł. *Eur. J. Org. Chem.* *In press*, IF₂₀₁₃ = 3.154.

A31. Organocatalytic biomimetic approach to α -aminophosphonates

Kowalczyk, D.; Albrecht, Ł. *submitted*.

B) Monografie, publikacje naukowe w czasopismach międzynarodowych lub krajowych innych niż znajdujące się w bazie Journal Citation Reports (JCR):

B1. Chiralne katalizatory organiczne w asymetrycznej reakcji Michaela

Albrecht, Ł.; Krawczyk, H. *Wiadomości chemiczne* 2009, *63*, 391–436; brak IF.

B2. TMS-Prolinol catalyst in organocatalysis

Jiang, H.; Albrecht, Ł.; Dickmeiss, G.; Jensen, K. L.; Jørgensen, K. A. w *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications* (Dalko, P. I. Ed.) Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, 33-50.

B3. α -Alkylidene- γ - and δ -lactones and Lactams

Albrecht, Ł.; Albrecht, A.; Janecki, T.; w *Natural Lactones and Lactams - Synthesis, Occurrence and Biological Activity* (Janecki, T. Ed.) Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, 147-192.

C) Sumaryczny impact factor według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania: 254.81

D) Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS): 1022

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS): 927 (z wyłączeniem autocytowań)

E) Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS): 18

F) Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach

F1. Nowe biomimetyczne katalizatory i technologie w syntezie asymetrycznej, 2013-2016, Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, program Lider (III edycja), kierownik projektu. Grant badaczy umożliwił utworzenie nowego zespołu badawczego w skład którego poza kierownikiem projektu wchodzi dwóch postdoców oraz dwóch doktorantów.

F2. New stereocontrolled strategies in asymmetric organocatalysis, 2013-2015, Fundacja na rzecz Nauki Polskiej, program Homing Plus, kierownik projektu. Grant realizowany we współpracy z grupą badawczą prof. Karla Ankera Jørgensena, Aarhus University, Dania.

F3. Nowe organokatalizatory i organokatalityczne strategie syntetyczne, 2015-2016, Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, program Luventus Plus, kierownik projektu

F4. Nowe enancjoselektywne strategie syntetyczne, 2012, Fundusz Młodych Naukowców na Wydziale Chemicznym Politechniki Łódzkiej, kierownik projektu.

F5. 2013-2014, Fundacja na rzecz Nauki Polskiej, grant wspomagający dla laureatów programu KOLUMB (do edycji 2009) wracających do kraju po zakończeniu stażu zagranicznego, kierownik projektu.

F6. 2-Fosforylo-2-alkeniany - nowe zastosowania syntetyczne, 2005-2008, MNiSW, wykonawca projektu badawczego.

G) Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową

G1. Laureat Nagrody Naukowej im. Profesora Mieczysława Mąkoszy, 2014, Fundacja Wspierania Młodych Naukowców im. Mieczysława Mąkoszy.

G2. Finalista XIV edycji Nagród Naukowych tygodnika Polityka, 2014, tygodnik Polityka.

G3. Stypendium dla młodych wybitnych naukowców, 2013-2016, MNiSW.

G4. Nagroda Prezesa Rady Ministrów za najlepszą pracę doktorską za rok 2009, 2010, Prezes Rady Ministrów.

G5. Nagroda PTChem i firmy Sigma-Aldrich za najlepszą pracę doktorską w dziedzinie chemii organicznej za rok 2009, 2010, Polskie Towarzystwo Chemiczne.

G6. Stypendysta „Programu KOLUMB - Stypendia na zagraniczne staże podoktorskie”, 2009, Fundacja na rzecz Nauki Polskiej.

G7. Publikacja „Aminocatalytic remote functionalization strategies” ogłoszona drukiem w *Chemical Science* została wyróżniona przez wydawcę ilustracją na okładce czasopisma, 2013, wydawnictwo RSC.

G8. Publikacja „H-Bonding in aminocatalysis: from proline and beyond” ogłoszona drukiem w *Chemistry - A European Journal* została wyróżniona przez wydawcę ilustracją na okładce czasopisma, 2014, wydawnictwo Wiley-VCH.

G9. Publikacja „Organocatalytic domino Michael-Knoevenagel-condensation reaction for the synthesis of optically active 3-diethoxyphosphoryl-2-oxocyclohex-3-enecarboxylates” ogłoszona drukiem w *Chemistry – A European Journal* została wyróżniona przez wydawcę ilustracją na okładce czasopisma, 2009, wydawnictwo Wiley-WCH.

G10. Stypendysta programu „Mechanizm Wspierania Innowacyjnej Działalności Doktorantów WIDDOK” finansowanego w ramach Zintegrowanego Programu Operacyjnego Rozwoju Regionalnego.

G11. Beneficjent "Stypendium Ministra Edukacji Narodowej i Sportu" za szczególne osiągnięcia w nauce, 2003 – 2004, Minister Edukacji Narodowej i Sportu.

G12. Laureat nagrody I stopnia w konkursie na najlepszą prezentację dorobku naukowego Słuchaczy III roku Studium Doktoranckiego Wydziału Chemicznego PŁ, Rada Wydziału Chemicznego PŁ, 2006.

H) Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

Udział w konferencjach międzynarodowych:

1. Albrecht, Ł.; Jørgensen, K. A. "Novel Control of Remote Stereocenters via Enantioselective H-Bond Directed Dienamine- and Trienamine-Mediated Reactions" Catalysts and Catalytic Reactions for Organic Synthesis – CCROS (Bazylea, Szwajcaria, 21-22 czerwca 2012) (wykład na zaproszenie)
2. Albrecht, Ł.; Jørgensen, K. A. "Enantioselective Organocatalytic One-pot Strategies in Target Oriented Synthesis" CaRLa Winter School 2011 (Heidelberg, Niemcy, 5-11 marca 2011) (wykład na zaproszenie)
3. Krawczyk, H.; Albrecht, Ł.; Wojciechowski J., Wolf W. M. „Experimental versus theoretical electron density on the crystals of β -aminophosphonic acids” XXI Congress of the International Union of Crystallography (Osaka, Japonia, sierpień 2008)
4. Krawczyk, H.; Albrecht, Ł. „Hydroxyarenes as donors in a Michael reaction – synthetic applications” Eight Tetrahedron Symposium “Challenges in Organic Chemistry” (Berlin, Niemcy, czerwiec 2007)
5. Krawczyk, H.; Albrecht, Ł.; Wojciechowski, J.; Wolf, W. M. „Structural investigations of novel β -aminophosphonic acids” 24th European Crystallography Meeting (Marakesz, Moroko, sierpień 2007)
6. Krawczyk, H.; Albrecht, Ł. „Synthetic applications of (*E*)-3-aryl-2-(diethoxyphosphoryl)acrylic acids” International Congress of Young Chemists “YoungChem 2007” (Jurata, październik 2007)
7. Krawczyk, H.; Albrecht, Ł. „Synthesis and cytotoxic activity of 4-substituted-5-methyl-3 -methylenedihydro-2-furanones” Międzynarodowe Sympozjum "Phosphorus Chemistry Directed Towards Biology - 25 Years Later" (Łódź, październik 2005)

Udział w konferencjach krajowych:

1. Albrecht, Ł.; Dzięgielewski, M.; Kowalczyk, D.; Hejmanowska, J. „Chiralne zasady Brønsteda jako katalizatory w syntezie asymetrycznej związków biologicznie ważnych” VII Seminarium „Postępy w syntezie związków nieracemicznych” (Świeradów Zdrój, październik 2014)
2. Albrecht, Ł.; Hejmanowska, J.; Kowalczyk, D. „Nowe aminokatalityczne strategie syntetyczne” VII Seminarium „Postępy w syntezie związków nieracemicznych” (Świeradów Zdrój, październik 2014)
3. Kowalczyk, D.; Albrecht, Ł. „Biomimetyczna metoda syntezy α -aminofosfonianów” 57 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego (Częstochowa, wrzesień 2014)
4. Hejmanowska, J.; Albrecht, Ł. „Nowe strategie syntetyczne z udziałem dienamin oraz trienamin jako kluczowych związków pośrednich” 57 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego (Częstochowa, wrzesień 2014)
5. Wojciechowski J., Krawczyk, H.; Albrecht, Ł.; Wolf W. M. „Stereolectronic effects governing conformation of novel β -aminophosphonic acids. An X-ray and ab initio quantum chemistry study” 50 Konwersatorium Krystalograficzne (Wrocław, 26-28 czerwiec 2008)
6. Wojciechowski J., Krawczyk, H.; Albrecht, Ł.; Wolf W. M. „Sterically hindered conformations of two novel phosphonic acid diethyl esters bearing the 4-aryl-3,4-dihydrocoumarine moieties” 50 Konwersatorium Krystalograficzne (Wrocław, 26-28 czerwiec 2008)
7. Krawczyk, H.; Albrecht, Ł. „Zastosowanie kwasów (*E*)-2-dietoksyfosforylo-2-alkenowych w syntezie związków karbo- i heterocyklicznych” VIII Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej (Łódź, 10-12 kwiecień 2008)

8. Albrecht, Ł.; Krawczyk, H. „Nowe zastosowania syntetyczne kwasów (*E*)-3-arylo-2-dietoksyfosforyloakrylowych” Nauka wobec wyzwań współczesnej techniki. Łódzkie spotkania nauki i innowacyjnych przedsiębiorców (Łódź, 22 styczeń 2008)
9. Krawczyk, H.; Albrecht, Ł.; Jaruga, M. „Diastereoselektywna synteza α -metyleno- γ -laktamów” 50 Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego (Toruń, wrzesień 2007)
10. Krawczyk, H.; Albrecht, Ł. „Kwasy (*E*)-3-arylo-2-dietoksyfosforyloakrylowe – prekursory 1-alkenylofosfonianów oraz 1-alkynylofosfonianów dietylu” IX Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem (Łódź, listopad 2006)
11. Krawczyk, H.; Albrecht, Ł. „Kwasy (*E*)-3-arylo-2-dietoksyfosforyloakrylowe – zastosowania syntetyczne” XLIX Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego (Gdańsk, wrzesień 2006)
12. Krawczyk, H.; Albrecht, Ł.; Pająk, A. „Hydroksyareny jako donory w reakcji Michaela – zastosowania syntetyczne” XLIX Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego (Gdańsk, wrzesień 2006)
13. Krawczyk, H.; Albrecht, Ł. „Wewnątrzcząsteczkowa kataliza reakcji Nefa. Zastosowania syntetyczne” VII Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem (Łódź, listopad 2004)

I) Działalność dydaktyczna

11. Chemia organiczna I (Technologia chemiczna), ćwiczenia, studia pierwszego stopnia, 30 godz.
12. Chemia organiczna II (Technologia chemiczna), ćwiczenia, studia pierwszego stopnia, 15 godz.
13. Analiza instrumentalna (Technologia chemiczna), ćwiczenia, studia pierwszego stopnia, 9 godz.
14. Chemia organiczna – laboratorium (Chemia), laboratorium, studia pierwszego stopnia, 50 godz.
15. Kataliza organiczna (Nowoczesna synteza i analiza organiczna), wykład, studia drugiego stopnia, 20 godz.
16. Chemia organiczna II (Nowoczesna synteza i analiza organiczna), ćwiczenia, studia drugiego stopnia, 15 godz.
17. Projekt technologiczny (Technologia leków i środków ochrony roślin), projekt, studia drugiego stopnia, 30 godz.
18. Organocatalysis – A shortcut to chemical diversity (Studium doktoranckie), wykład i seminarium, 15 godz.

J) Opieka naukowa nad studentami w toku specjalizacji

- J1. Opieka nad magisterskimi pracami dyplomowymi, Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny, rok akademicki 2013/2014 (1 osoba), rok akademicki 2014/2015 (4 osoby).
- J2. Opieka nad inżynierskimi pracami dyplomowymi, Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny, rok akademicki 2013/2014 (3 osoby), rok akademicki 2014/2015 (1 osoba).
- J3. Opieka naukowa nad trzema doktorantami pracującymi nad zagadnieniami związanymi z asymetryczną organokatalizą, Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny.

K) Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

K1. Aarhus University, Center for Catalysis, Aarhus, Dania, 2009-2013, staż podoktorski.

K2. Aarhus University, Center for Catalysis, Aarhus, Dania, 04.2008-08.2008, staż w trakcie doktoratu.

K3. Ghent University, Gandawa, Belgia, 02.2002-06.2002, wyjazd w ramach program Socrates – prowadzenie badań naukowych.

6.2. Syntetyczne dane dotyczące dorobku naukowego

	Przed uzyskaniem stopnia doktora	Po uzyskaniu stopnia doktora	Łącznie
Publikacje w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR)	15	31	46
Publikacje w czasopismach nieznajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR)	1	2	3
Całkowita liczba publikacji	16	33	49
Sumaryczny IF	33.09	221.72	254.81
Liczba cytowań publikacji	36	996	1022
Liczba cytowań publikacji (z wyłączeniem autocytowań)	24	903	927
Indeks Hirscha	4	18	18
Kierownictwo projektów badawczych	0	5	5
Udział w projektach badawczych	1	0	1
Udział w konferencjach międzynarodowych	5	2	7
Udział w konferencjach krajowych	9	4	13