

dr inż. Anna Albrecht
Politechnika Łódzka
Wydział Chemiczny
Instytut Chemii Organicznej
ul. Żeromskiego 116
90-924 Łódź
e-mail: anna.albrecht@p.lodz.pl

Aktywowane wolną grupą karboksylową olefiny i ich nowe zastosowania syntetyczne

Autoreferat do wniosku habilitacyjnego

Łódź, 2019

1. IMIĘ I NAZWISKO: Anna Albrecht

2. POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE:

2009

Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

Specjalność: chemia organiczna

Uzyskany stopień: doktor nauk chemicznych

Promotor: prof. dr hab. Tomasz Janecki

Tytuł rozprawy doktorskiej: *Wykorzystanie reagentów Hornera-Wadswortha-Emmonsa w syntezie ważnych biologicznie układów heterocyklicznych*

2004

Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

Kierunek: chemia

Uzyskany stopień: magister inżynier

Promotor: prof. dr hab. Tomasz Janecki

Tytuł pracy dyplomowej: *Synteza 5-(arylohydroksymetylo)-3-metylidenodihydro-2-furanonów o potencjalnej aktywności cytotoksycznej*

3. INFORMACJE O ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH:

10.2017 – obecnie

Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

Stanowisko: adiunkt

11.2016 – 11.2017

Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

Stanowisko: asystent

11.2014 – 11.2016

Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

Stanowisko: chemik

4. OMÓWIENIE NAJWAŻNIEJSZYCH OSIĄGNIĘĆ ZAWARTYCH W PRACACH PRZEDSTAWIONYCH DO HABILITACJI

a) Tytuł

Aktywowane wolną grupą karboksylową olefiny i ich nowe zastosowania syntetyczne

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

H1. Carboxylic-acid-activated olefins in decarboxylative reactions

Jan Bojanowski, Anna Albrecht

Asian J. Org. Chem., **2019**, DOI: 10.1002/ajoc.201900166. IF₂₀₁₇ = 2.496

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przygotowaniu wstępu w manuskrypcie, na opracowaniu materiału dotyczącego wykorzystania kwasów chromono-3-karboksylowych w dekarboksylatywnych reakcjach. Zredagowałam cały manuskrypt i przeprowadziłam go przez proces publikacji (kontakt z wydawcą, odpowiedzi na uwagi recenzentów etc.). Mój udział procentowy szacuję na 70%.

H2. The first vinylogous, decarboxylative Michael reaction with 3-cyano-4-methylcoumarins as pronucleophiles

Jan Bojanowski, Anna Albrecht

ChemistrySelect, **2019**, 4, 4588-4592. IF₂₀₁₇ = 1.505

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na określeniu celu naukowego, wykonaniu syntezy części materiałów wyjściowych (kwasów chromono-3-karboksylowych, kumaryno-3-karboksylowych, oraz 3-cyano-4-metylokumaryn), optymalizacji wariantu enancjoselektywnego badanej reakcji, która polegała na dobraniu dogodnego katalizatora. Następnie brałam udział w badaniach nad zakresem stosowalności metody i oczyszczeniu części otrzymanych związków. Brałam udział oraz nadzorowałam analizę i opracowanie danych eksperymentalnych w tym analitycznych (widma NMR, MS etc.). Zredagowałam cały manuskrypt i przeprowadziłam go przez proces publikacji (kontakt z wydawcą, odpowiedzi na uwagi recenzentów etc.). Mój udział procentowy szacuję na 55%.

H3. Utilization of chromone-3-carboxylic acids as acceptors in the Michael-type decarboxylative addition

Anna Albrecht

Eur. J. Org. Chem., **2018**, 48, 6482-6485. IF₂₀₁₇ = 2.882

Odpowiadałam za realizację całego projektu, od momentu powstania koncepcji badawczej do przygotowania publikacji i przeprowadzenia jej przez proces recenzencki. Mój udział procentowy wynosi 100%.

H4. Decarboxylative aminocatalytic cascade for the synthesis of biologically relevant dihydroxanthenes

Anna Albrecht, Jan Bojanowski

Adv. Synth. Catal., **2017**, 359, 2907-2911. IF₂₀₁₇ = 5.123

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na określeniu celu naukowego, wykonaniu syntezy materiałów wyjściowych (kwasów chromono-3-karboksyłowych oraz aldehydów) optymalizacji badanej reakcji, która polegała na dobraniu dogodnego katalizatora, rozpuszczalnika, czasu oraz temperatury w której reakcja była prowadzona. Następnie brałam udział w badaniach nad zakresem stosowalności metody i oczyszczeniu części otrzymanych związków. Brałam udział oraz nadzorowałam analizę i opracowanie danych eksperymentalnych w tym analitycznych (widma NMR, MS, HPLC etc.). Zredagowałam cały manuskrypt (przygotowałam część eksperymentalną do publikacji) i przeprowadziłam go przez proces publikacji (kontakt z wydawcą, odpowiedzi na uwagi recenzentów etc.). Mój udział procentowy szacuję na 70%.

H5. Dearomatizative and decarboxylative reaction cascade in the aminocatalytic synthesis of 3,4-dihydrocoumarins

Jan Bojanowski, Anna Skrzyńska, Anna Albrecht

Asian J. Org. Chem., **2019**, DOI: 10.1002/ajoc.201900222. IF₂₀₁₇ = 2.496

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na określeniu celu naukowego, wykonaniu syntezy części materiałów wyjściowych (kwasów kumaryno-3-karboksyłowych). Następnie brałam udział w badaniach nad zakresem stosowalności metody i oczyszczeniu zsyntezowanych związków. Brałam udział oraz nadzorowałam analizę i opracowanie danych eksperymentalnych w tym analitycznych (widma NMR, MS, HPLC etc.). Zredagowałam cały manuskrypt i przeprowadziłam go przez proces publikacji (kontakt z wydawcą, odpowiedzi na uwagi recenzentów etc.). Mój udział procentowy szacuję na 50%.

H6. Decarboxylative, trienamine mediated cycloaddition for the synthesis of 3,4-dihydrocoumarin derivatives

Anna Albrecht, Jan Bojanowski, Adrianna Kot, Lesław Sieroń

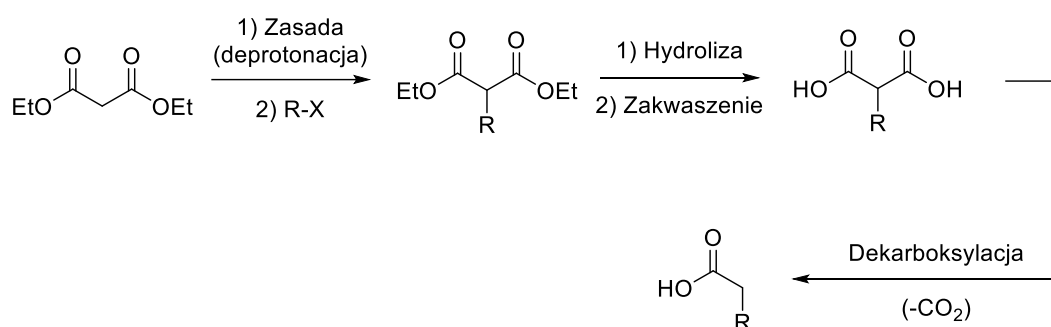
Org. Biomol. Chem., **2019**, DOI: 10.1039/C9OB00386J. IF₂₀₁₇ = 3.423

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na określeniu celu naukowego, wykonaniu syntezy części materiałów wyjściowych (kwasów kumaryno-3-karboksyłowych, oraz aldehydów) optymalizacji badanej reakcji, która polegała na dobraniu dogodnego katalizatora, rozpuszczalnika, czasu oraz względnych ilości reagentów. Następnie brałam udział w badaniach nad zakresem stosowalności metody i oczyszczeniu większości otrzymanych związków. Brałam udział oraz nadzorowałam analizę i opracowanie danych eksperymentalnych w tym analitycznych (widma NMR, MS, HPLC etc.). Zredagowałam cały manuskrypt (przygotowałam część eksperymentalną do publikacji) i przeprowadziłam go przez proces publikacji (kontakt z wydawcą, odpowiedzi na uwagi recenzentów etc.). Mój udział procentowy szacuję na 70%.

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

1. Wstęp

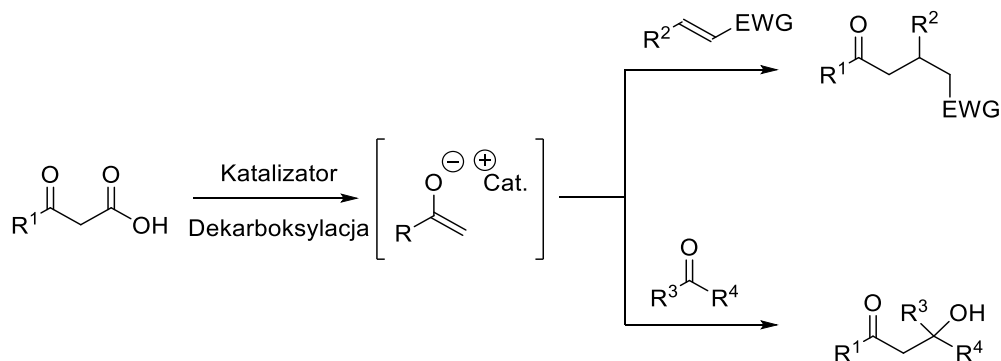
Strategie syntetyczne, określane mianem dekarboksylatywnych, posiadają długą tradycję we współczesnej chemii organicznej, umożliwiając otrzymywanie wielu wartościowych bloków budulcowych.^[1] W tego typu podejściu do transformacji organicznych grupa karboksylowa zostaje wprowadzona do cząsteczki w celu uzyskania dodatkowej aktywacji odczynnika nukleofilowego bądź elektrofilowego. Jest to możliwe dzięki silnie elektrono-akceptorowym właściwościom tej grupy funkcyjnej. Jej zaletę stanowi perspektywa usunięcia tej jednostki strukturalnej w późniejszych etapach syntezy na drodze reakcji dekarboksylacji. Warto podkreślić, że w klasycznym podejściu funkcja kwasu karboksylowego zostaje wprowadzona w postaci odpowiedniego estru, który po wstępnej reakcji zostaje poddany hydrolizie do odpowiedniego kwasu, a następnie usunięty w reakcji dekarboksylacji. Syntezy malonowe stanowią podstawowy przykład dekarboksylatywnej strategii syntetycznej. (Schemat 1).^[2] W tym podejściu α -węgiel malonianu dietylu jest deprotonowany za pomocą odpowiedniej zasady, a następnie alkilowany przy użyciu halogenku alkilowego. Kolejny etap zakłada hydrolizę estru w warunkach zasadowych oraz zakwaszenie co prowadzi do utworzenia dikwasu. Ulega on spontanicznej, bądź indukowanej termicznie dekarboksylacji. Omówiona metodologia stanowi dogodną metodę syntezy kwasów alkanowych. Rola drugiej funkcji kwasu karboksylowego w wyjściowym malonianie jest jeszcze raz warta podkreślenia: odpowiada ona za zwiększenie kwasowości atomów wodoru grupy metylenowej w użytym C-H kwasie i zostaje w łatwy sposób usunięta na późniejszym etapie syntezy.



Schemat 1.

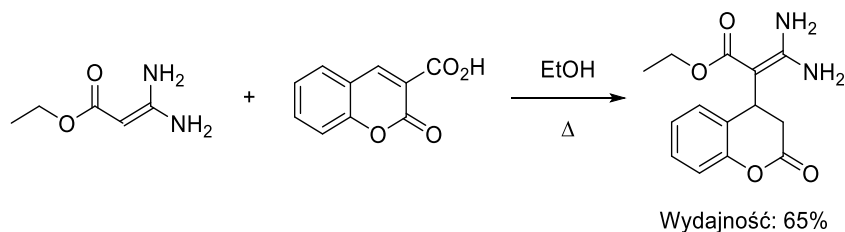
Bezpośrednie wykorzystanie kwasów karboksylowych w syntezie organicznej jest mocno ograniczone. Wynika to z faktu, że obecność wolnej grupy karboksylowej w cząsteczce substratu może w wielu przypadkach wygasić pożądaną reaktywność lub promować niechciane reakcje uboczne. W literaturze znane są jednak przykłady bezpośredniego wykorzystania kwasów karboksylowych w syntezie organicznej. Zdecydowana większość przykładów dotyczy zastosowania pół-estrów kwasu malonowego i układów pokrewnych jako prekursorów anionów enolanowych generowanych w warunkach zasadowych na drodze dekarboksylacji (Schemat 2).^[3] Najbardziej powszechnie wykorzystywanym związkiem w tego typu reakcjach jest pół-tioester kwasu malonowego (malonic acid half-thioester - MAHT). Utworzony na tej drodze anion enolanowy jest bardzo skutecznym nukleofilem łatwo reagującym z wybranymi elektrofilami takimi jak różnorodne akceptory Michaela czy też związki karbonylowe. Użyteczność syntetyczna takich reakcji została w ostatnim czasie potwierdzona, co doprowadziło do rozwoju licznych reakcji dekarboksylatywnych.^[4] Warto podkreślić, że wiele

z opracowanych metodologii przebiega w sposób enancjoselektywny przy użyciu chiralnych organokatalizatorów zasadowych w celu kontroli stereochemicznego wyniku reakcji.



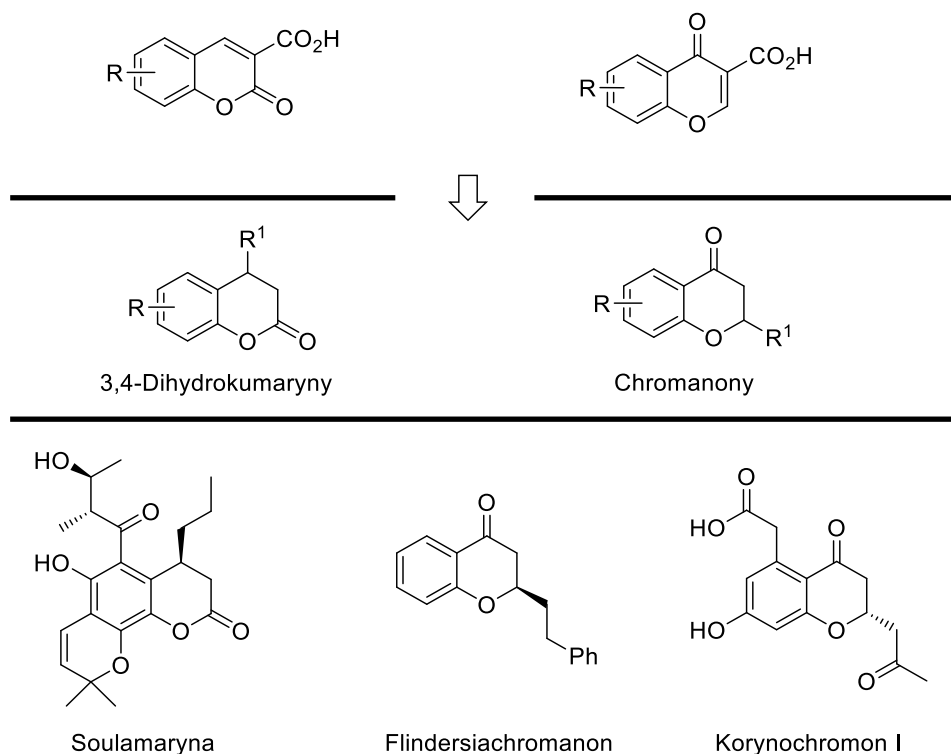
Schemat 2.

Alternatywne podejście stanowią strategie wykorzystujące ubogie w elektrony olefiny aktywowane obecnością funkcji kwasu karboksylowego. Tego typu układy mogą ulegać dwóm podstawowym grupom przemian: 1) addycjom typu Michaela; oraz 2) cykloaddycjom. Oba wymienione rodzaje transformacji wykorzystują silnie elektrofilowy charakter podwójnego wiązania w tych cząsteczkach, a aktywująca grupa karboksylowa jest usuwana w reakcji dekarboksylacji przebiegającej w sposób spontaniczny po etapie inicjującym reakcję. Omówiona reaktywność kaskadowa została po raz pierwszy opisana w 1986 roku przez Iwanova i współpracowników (Schemat 3).^[5] Autorzy wykorzystali kwasy kumaryno-3-karboksylowe jako akceptory w dekarboksylatywnej reakcji Michaela. Proces tworzenia nowego wiązania węgiel-węgiel przebiegał efektywnie pokazując niezwykłą użyteczność aktywowanych wolną grupą karboksylową olefin w transformacjach organicznych.



Schemat 3.

Pomimo dużego potencjału syntetycznego omówionej metodologii reakcje pokrewne nie stały się przedmiotem intensywnych badań, a liczba opisanych w literaturze dekarboksylatywnych strategii syntetycznych z udziałem aktywowanych wolną grupą karboksylową olefin jest ograniczona. Metodologie te zostały omówione w artykule przeglądowym zatytułowanym „Carboxylic-acid-activated olefins in decarboxylative reactions” stanowiącym element niniejszego wniosku habilitacyjnego (spis publikacji, pozycja H1). Warto podkreślić, że w takich reakcjach wykorzystywane są dwie podstawowe grupy reagentów: kwasy kumaryno-3-karboksylowe oraz strukturalnie pokrewne kwasy chromono-3-karboksylowe (Schemat 4, góra). Ważnym aspektem dekarboksylatywnych transformacji przebiegających z ich udziałem jest utworzenie biologicznie ważnych związków stanowiących pochodne 3,4-dihydrokumaryny^[6] oraz chromanonu^[7] (Schemat 4, środek). Przykłady produktów naturalnych zawierających te dwa motywy strukturalne zostały przedstawione na Schemacie 4 (dół). Charakteryzują się one bogatą i niezwykle zróżnicowaną aktywnością biologiczną.



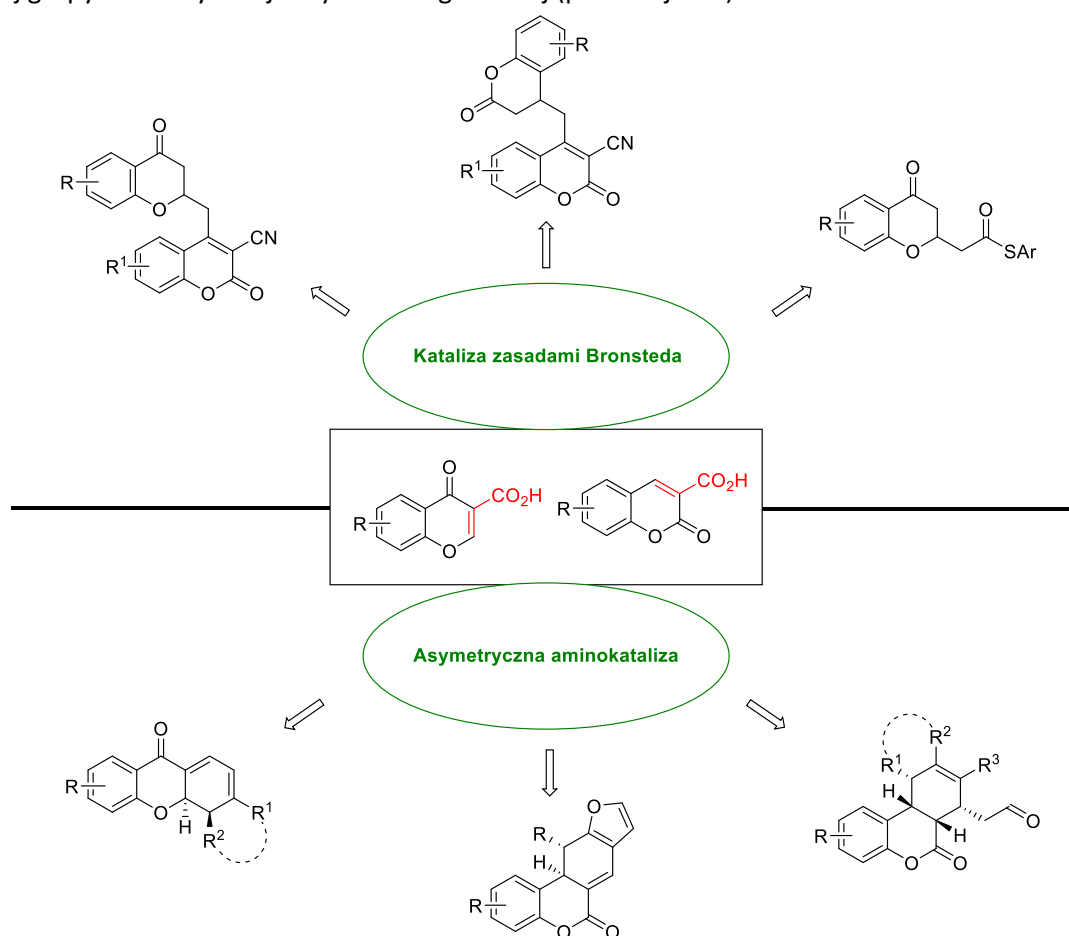
Schemat 4.

Warto również zwrócić uwagę na fakt, że poszukiwanie stereoselektywnych metod syntezy związków biologicznie ważnych i ich analogów stanowi jedno z podstawowych zadań współczesnej syntezy organicznej.^[8] W ten sposób uzyskuje się bowiem dostęp do nowych cząsteczek o potencjalnej aktywności biologicznej, co jest niezwykle cenne z punktu widzenia chemii medycznej. Dlatego też rozwój narzędzi syntetycznych poszerzających dostęp do różnorodnych strukturalnie analogów produktów naturalnych budzi cały czas bardzo duże zainteresowanie ze strony środowiska naukowego. Jeden z zauważalnych trendów rozwoju tej dziedziny chemii polega na projektowaniu i syntezy nowych cząsteczek hybrydowych zawierających w swojej strukturze co najmniej dwa różne, biologicznie ważne elementy strukturalne.^[9]

Wśród metod syntetycznych prowadzących do cząsteczek o potencjalnej aktywności biologicznej duże zainteresowanie budzą reakcje stereokontrolowane, a wśród nich te, które pozwalają na otrzymywanie produktów wzbogaconych enancjomerycznie.^[10] Na szczególną uwagę zasługują reakcje katalizy asymetrycznej realizowane przy udziale chiralnych katalizatorów organicznych.^[11] Takie podejście do stereokontrolowanej katalizy organicznej, nazywane powszechnie asymetryczną organokatalizą, zostało na nowo zdefiniowane w 2000 roku pracami z grup badawczych MacMillana, oraz Barbasa i Lista.^[12] Od tego czasu nastąpił dynamiczny rozwój tej dziedziny chemii. Zaowocował on opracowaniem całego szeregu różnorodnych metodologii syntetycznych pozwalających na otrzymywanie wielu biologicznie ważnych cząsteczek. W reakcjach tego typu organokatalizator pełni dwie zasadnicze role. Po pierwsze odpowiada za aktywację reagentów pozwalając na realizację wybranej transformacji w łagodnych warunkach. Po drugie kontroluje stereochemiczny wynik reakcji. Ta niezwykle skuteczna metodologia syntezy asymetrycznej została wykorzystana w pracach będących podstawą niniejszego wniosku habilitacyjnego.

2. Cel i zakres pracy

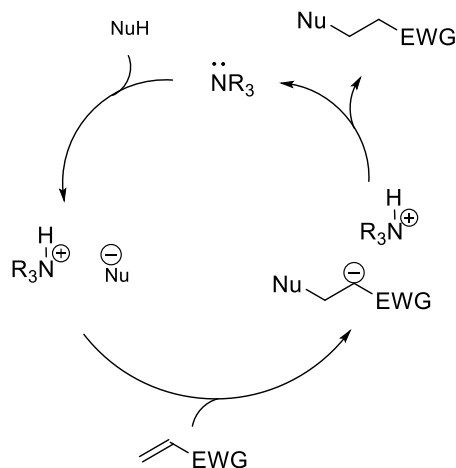
Podstawowym celem niniejszej dysertacji habilitacyjnej były poszukiwania nowych zastosowań syntetycznych ubogich w elektrony olefin aktywowanych za pomocą wolnej grupy karboksylowej pozwalających na ich przekształcenie w zróżnicowane strukturalnie związki biologicznie ważne, które są analogami wybranych produktów naturalnych należących do klasy chromanonów, kumaryn oraz 3,4-dihydrokumaryn. Substratami w opracowanych strategiach syntetycznych były kwasy chromono-3-karboksylowe oraz kumaryno-3-karboksylowe, a zaproponowane do realizacji transformacje przebiegały chemoselektywnie z udziałem wiązania podwójnego bezpośrednio związanego z grupą karboksylową. Wszystkie reakcje zostały zrealizowane w warunkach katalitycznych. W badaniach szczególną uwagę poświęcono opracowaniu metod enancjoselektywnych zaproponowanych rozwiązań umożliwiających dostęp do enancjomerycznie wzbogaconych produktów. Pod względem zastosowanych metodologii aktywacji wykorzystywanych substratów, opracowane rozwiązania można podzielić na dwie główne grupy: (1) reakcje realizowane z udziałem zasad Brønsteda jako katalizatorów; (2) reakcje realizowane z udziałem chiralnych drugorzędowych amin jako katalizatorów. Otrzymane wyniki prac badawczych zostały opublikowane w postaci pięciu oryginalnych artykułów ogłoszonych drukiem w czasopiśmie chemicznym o zasięgu międzynarodowym (publikacje H2-H6). Jedną z prac stanowiących podstawę niniejszego wniosku jest praca przeglądową, która podsumowuje aktualny stan wiedzy na temat wykorzystania ubogich w elektrony olefin aktywowanych za pomocą wolnej grupy karboksylowej w syntezie organicznej (publikacja H1).



Schemat 5

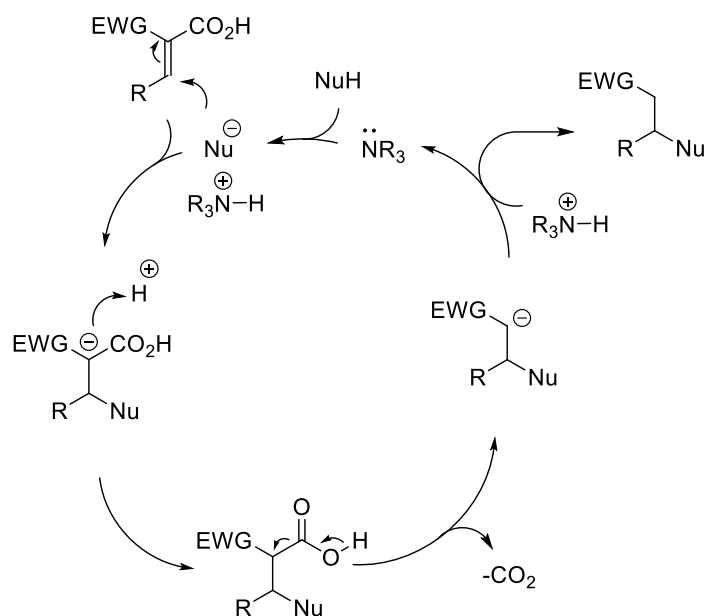
3. Reakcje dekarboksylatywne katalizowane zasadami Brønsteda

Wykorzystanie trzeciorzędowych amin jako katalizatorów zasadowych stanowi podstawę całego szeregu transformacji chemicznych prowadzących do utworzenia różnorodnych i niejednokrotnie bardzo wartościowych bloków syntetycznych.^[13] Szczególnie użyteczną grupą reakcji, możliwą do zrealizowania z zastosowaniem katalizatorów zasadowych, są addycje Michaela.^[14] Cykl katalityczny tych przemian polega na aktywacji wyjściowego pronukleofila poprzez jego deprotonację i utworzeniu pary jonowej. Rezultatem jej następczej addycji nukleofilowej typu 1,4 do olefiny aktywowanej grupą elektrono-akceptorową jest anion enolanowy, którego protonowanie daje docelowy produkt i regeneruje cząsteczkę katalizatora, tym samym zamykając cykl katalityczny (Schemat 6).



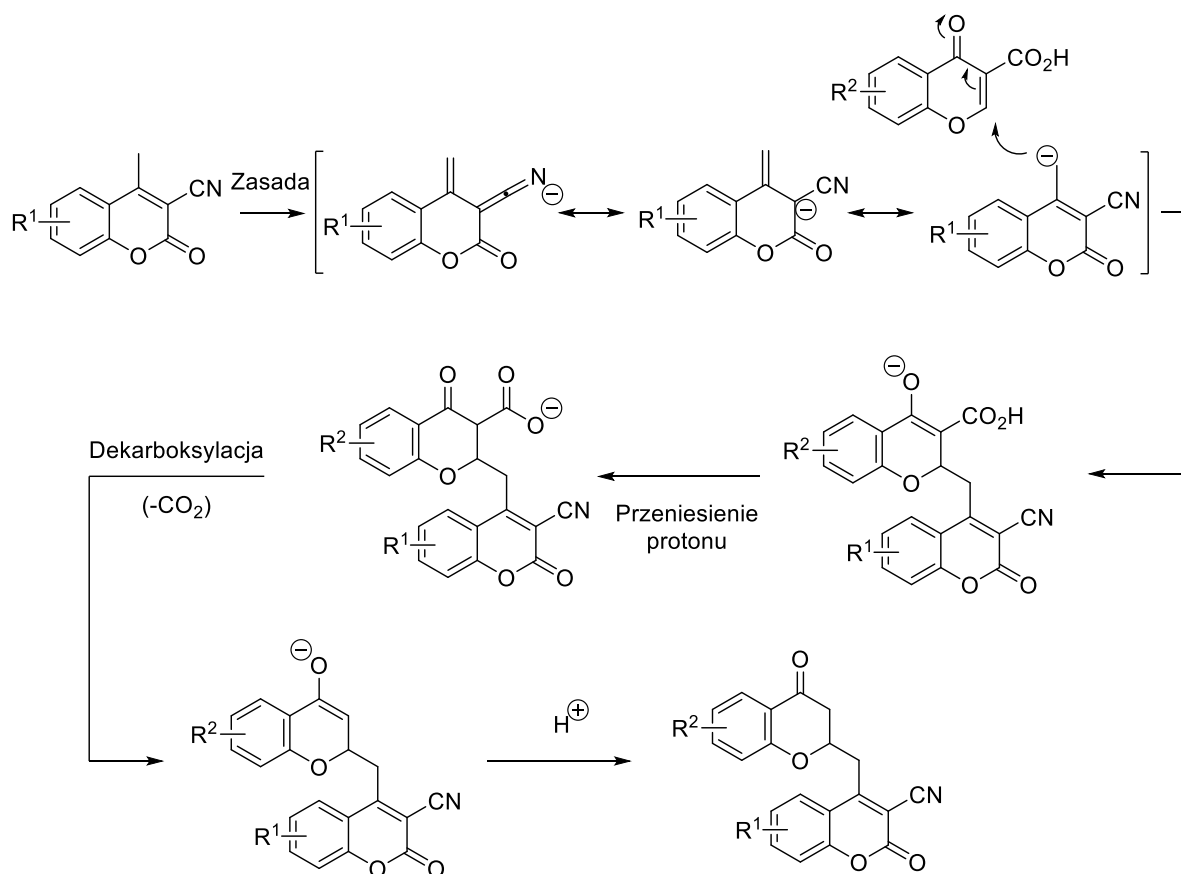
Schemat 6.

Bardzo wartościowym wariantem takiej przemiany są dekarboksylatywne reakcje Michaela przebiegające z udziałem ubogich w elektrony wiązań podwójnych aktywowanych obecnością wolnej grupy karboksylowej. W transformacjach tego typu ta grupa funkcyjna pełni podwójną rolę: (1) dzięki swojemu silnie elektrono-akceptorowemu charakterowi zwiększa elektrofilowość akceptora Michaela; (2) może być w łatwy sposób usunięta bezpośrednio po reakcji na drodze dekarboksylatywnego protonowania. Cykl katalityczny dekarboksylatywnej addycji Michaela jest ponownie inicjowany deprotonacją i następczą addycją nukleofilową typu 1,4 po której ma miejsce przeniesienie protonu i proces dekarboksylatywnego protonowania (Schemat 7). Warto podkreślić, że zastosowania syntetyczne takich reakcji są dosyć rzadkie w literaturze chemicznej (jak wspomniano wcześniej zagadnienie to zostało omówione w artykule przeglądowym H1 stanowiącym podstawę niniejszego wniosku habilitacyjnego).



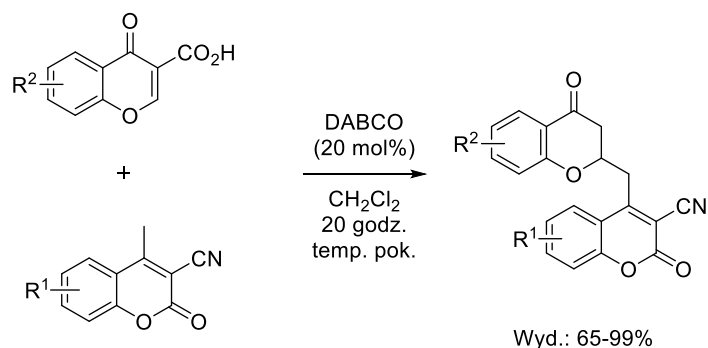
Schemat 7.

W swoich badaniach postanowiłam rozszerzyć potencjał syntetyczny takiego podejścia. Swoją uwagę zwróciłam na możliwość wykorzystania winylogowych donorów Michaela w omówionych procesach dekarboksylatywnych. Wykorzystanie takich związków w dekarboksylatywnych reakcjach Michaela nie było do tej pory przedmiotem badań. 3-Cyjano-4-metylokumaryny wydały mi się bardzo ciekawą grupą winylogowych pronukleofili węglowych, których użyteczność syntetyczna została w ostatnim czasie potwierdzona w wybranych transformacjach organicznych.^[15] Mechanizm zaprojektowanej przemiany został przedstawiony na Schemacie 8.^[H2] Zakłada on deprotonację wyjściowej 3-cyjano-4-metylokumaryny za pomocą odpowiedniej zasady do odpowiedniego anionu dienolanowego dającego się opisać za pomocą trzech struktur granicznych. Jego addycja Michaela z udziałem pozycji egzocyklicznej daje odpowiedni addukt. Następczy transfer protonu umożliwia zajęcie dekarboksylatywnego protonowania prowadząc do produktu docelowego zawierającego w swojej strukturze fragment chromanonu oraz 3,4-dihydrokumaryny.



Schemat 8.

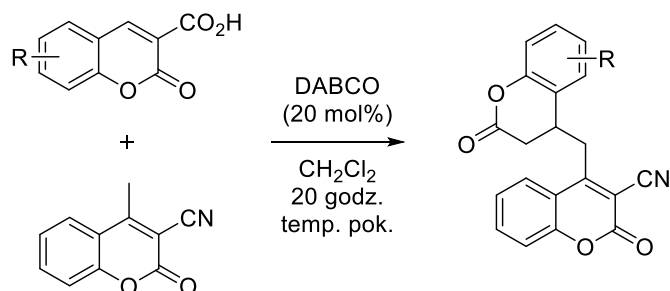
Aby zaprezentować możliwość realizacji zaprojektowanej przemiany przeprowadziliśmy badania optymalizacyjne, które doprowadziły do zidentyfikowania warunków reakcji umożliwiających jej przebieg z bardzo dobrą wydajnością. Zbadaliśmy również zakres stosowalności metody zmieniając charakter elektronowy i pozycję podstawników obecnych zarówno w pierścieniu kwasu chromono-3-karboksyłowego jak i 3-cyano-4-metylokumaryny (Schemat 9). We wszystkich przypadkach produkty docelowe zostały otrzymane w sposób bardzo wydajny. Co ważne, opracowana sekwencja reakcji nie miała miejsca gdy jako akceptor Michaela został użyty chromono-3-karboksyłan metylu, potwierdzając kluczowe znaczenie obecności wolnej grupy karboksylowej dla przebiegu opracowanej reakcji dekarboksylatywnej.



Schemat 9.

W toku dalszych badań rozszerzyliśmy zakres stosowalności opracowanej metody na kwasy kumaryno-3-karboksyłowe (Schemat 10). Podobnie jak we wcześniejszym przypadku reakcje przebiegały wydajnie

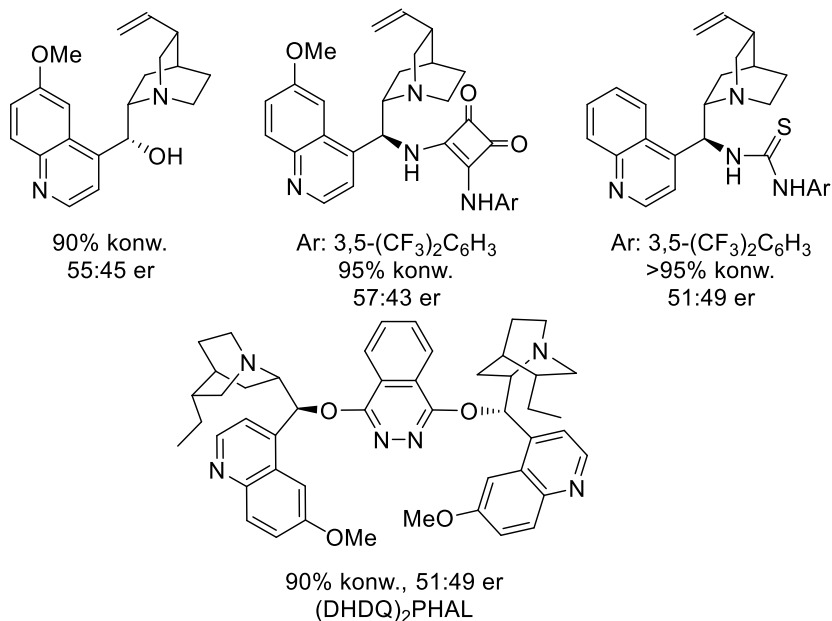
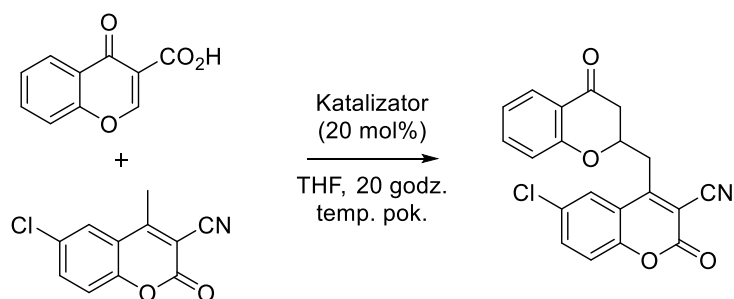
bez względu na charakter elektronowy podstawnika w pierścieniu aromatycznym wyjściowej olefiny. Docelowe produkty są niezwykle interesujące z uwagi na obecność w ich strukturze zarówno pierścienia kumaryny jak i 3,4-dihydrokumaryny.



Wyd.: 94-99%

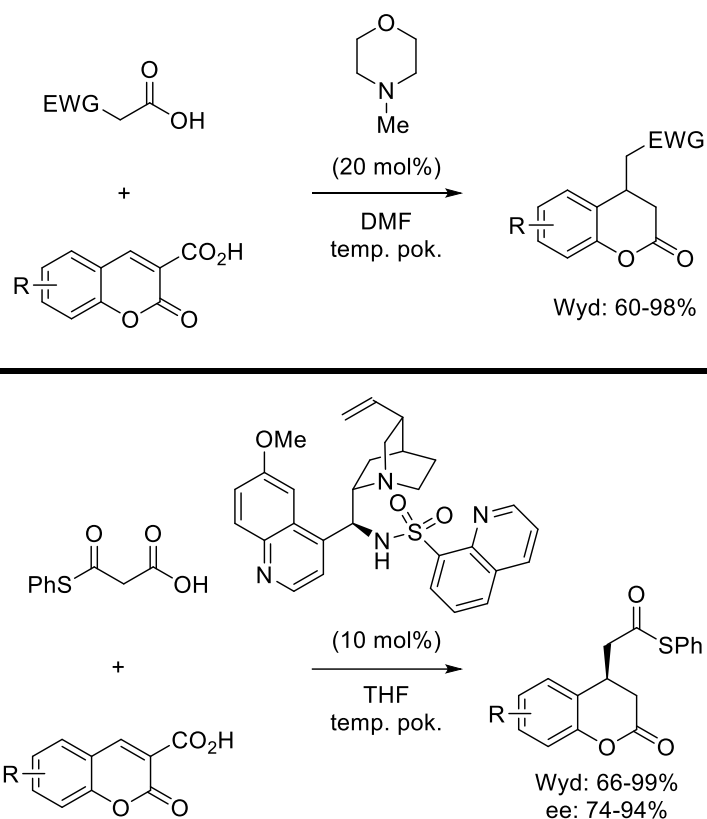
Schemat 10.

Podjęliśmy również próbę opracowania enancjoselektywnej wersji omówionej winylogowej, dekarboksylatywnej addycji Michaela (Schemat 11). Modelowa reakcja z użyciem kwasu chromono-3-karboksyłowego oraz 6-chloro-3-cyano-4-metylokumaryny jako reagentów została przeprowadzona w obecności wybranych alkaloidów kory chinowej i ich pochodnych. Co ciekawe, wszystkie sprawdzone katalizatory promowały wybraną reakcją modelową. Niestety, w każdym ze zbadanych przypadków reakcja nie przebiegała w sposób enancjoselektywny.



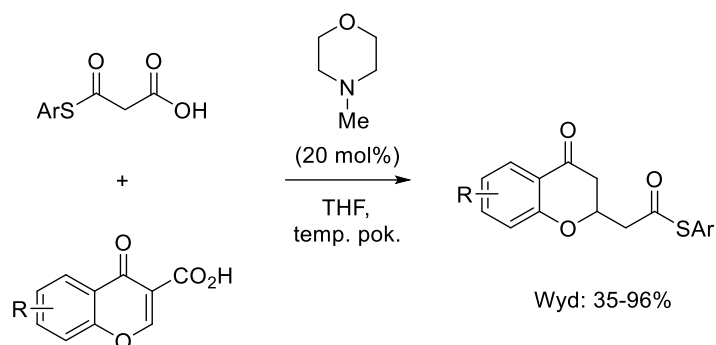
Schemat 11.

Rozwijając moje zainteresowania syntezą biologicznie ważnych pochodnych chromanonu zwróciłam uwagę na możliwość wykorzystania kwasów chromono-3-karboksylowych w reakcji Michaela z udziałem pół-tioestrów kwasu malonowego (MAHT) realizowanej w warunkach podwójnie dekarboksylatywnych. Inspiracją do moich badań stały się dwie publikacje w których autorzy przeprowadzili addycję pół-tioestrów kwasu malonowego do kwasów kumaryno-3-karboksylowych. Pierwsza z tych prac opisuje reakcję promowaną achiralną zasadą. W drugiej została opracowana stereokontrolowana synteza adduktów z udziałem chiralnych katalizatorów wywodzących się z alkaloidów kory chinowej (Schemat 12).^[16] Prace te potwierdziły użyteczność katalizowanych zasadami strategii podwójnie dekarboksylatywnych w syntezie organicznej.

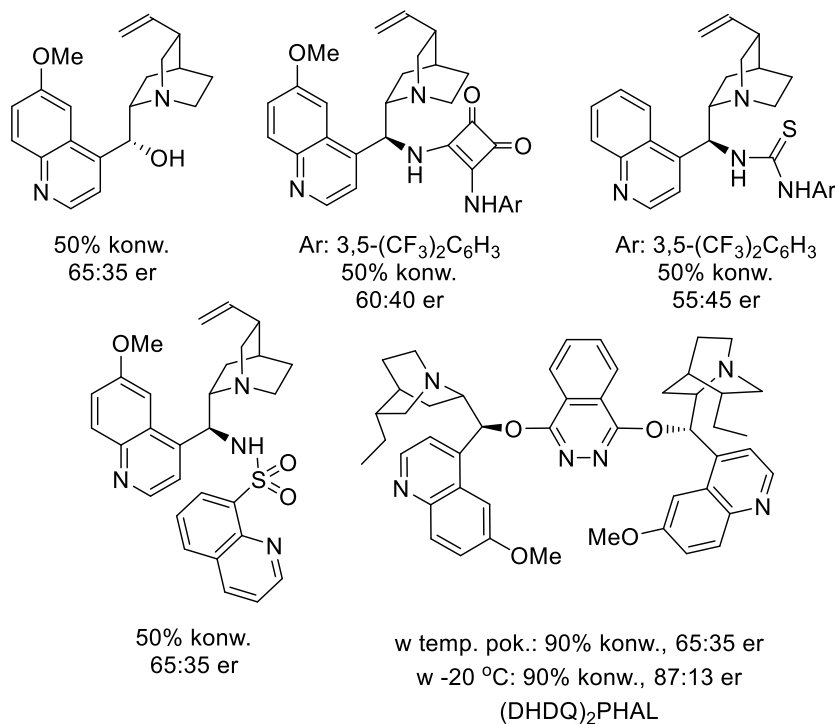
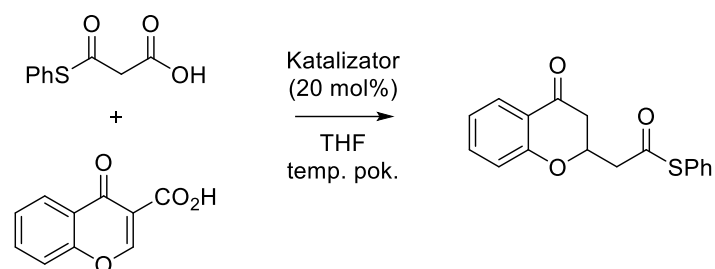


Schemat 12.

Zrealizowane przeze mnie badania potwierdziły możliwość zastosowania kwasów chromono-3-karboksylowych w pokrewnej do omówionej powyżej podwójnie dekarboksylatywnej addycji Michaela (Schemat 13).^[H3] W badaniach optymalizacyjnych dwa elementy okazały się kluczowe dla uzyskania wysokiej wydajności zaproponowanej przemiany. Pierwszym było użycie *N*-metylmorfoliny jako katalizatora reakcji. Drugim czynnikiem okazało się zastosowanie 4-krotnego nadmiaru pół-tioestru kwasu malonowego względem wyjściowego kwasu chromono-3-karboksylowego. Badania nad zakresem stosowalności opracowanej strategii pokazały, że reakcja może zostać skutecznie zrealizowana dla całego szeregu substratów różniących się charakterem elektronowym jak i sposobem podstawienia.

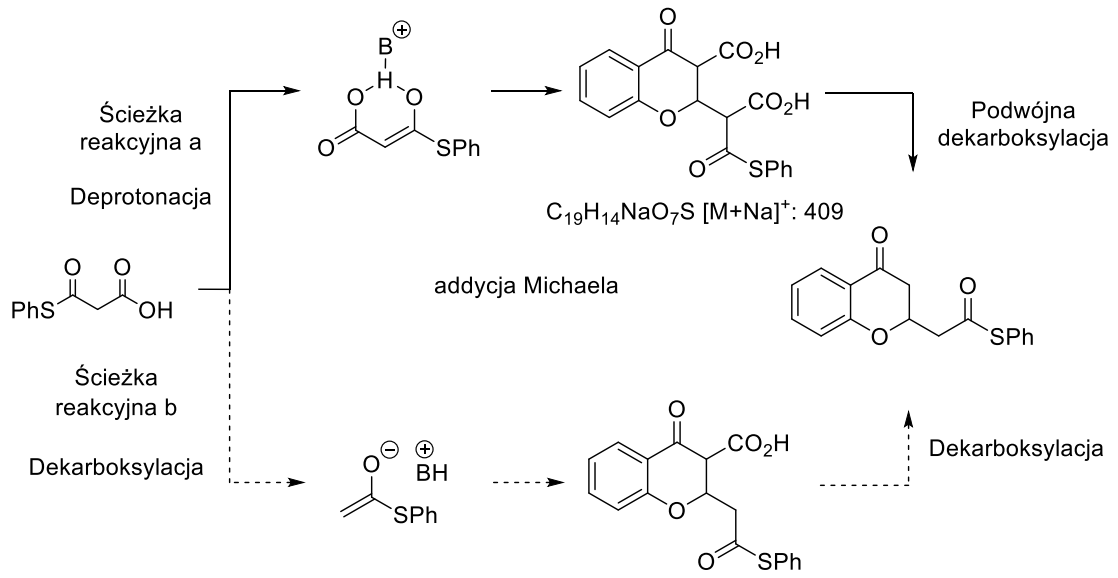
**Schemat 13.**

Również i w tym przypadku zostały podjęte starania zmierzające do opracowania enancjoselektywnej wersji omówionej reakcji (Schemat 14). Niestety okazało się to dużym wyzwaniem. Prosta chinina katalizowała reakcję jednak jej enancjoselektywność była bardzo niska. Podobnie zachowywały się jej pochodne, będące tak jak chinina katalizatorami bifunkcyjnymi, ale zawierające skuteczniejsze donory wiązania wodorowego takie jak ugrupowanie tiomocznika, fragment amidu kwasu kwadratowego czy sulfonamidu. W każdym przypadku produkt reakcji tworzył się z niskim wzbogaceniem enancjomerycznym. Próby poprawy enancjoselektywności reakcji poprzez obniżenie temperatury do $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zakończyły się niepowodzeniem z uwagi na bardzo niski stopień konwersji substratów uzyskiwany w tych warunkach. Najlepsze wyniki uzyskałam w przypadku katalizatora dimerycznego ((DHDQ)₂PHAL). Katalizator ten w temperaturze pokojowej zachowywał się podobnie do czterech pozostałych. Był to jednak jedyny promotor transformacji dla którego udało się zrealizować reakcję w temperaturze obniżonej do $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Stopień konwersji osiągnięty dla tego katalizatora po 48 godzinach wyniósł aż 90%, a produkt docelowy został otrzymany z 83:17 er. Dalsze badania nad wykorzystaniem tej obserwacji w enancjoselektywnej syntezie biologicznie ważnych chromanonów są prowadzone w moim zespole badawczym.



Schemat 14.

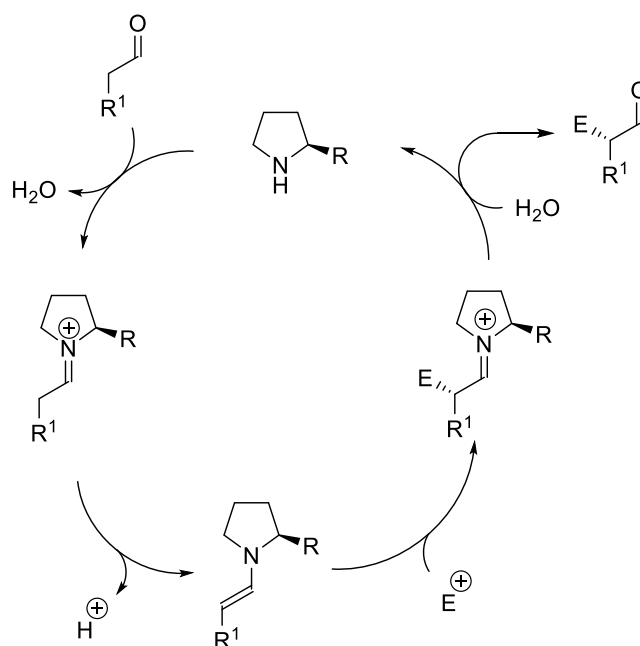
Ważnym aspektem badań nad opracowaną metodologią było poznanie jej mechanizmu. Reakcja może bowiem przebiegać w oparciu o dwa scenariusze reakcyjne (Schemat 15). Pierwszy z nich zakłada klasyczną addycję Michaela anionu enolanowego zgenerowanego na drodze deprotonacji MAHT-u i następczą podwójną dekarboksylację. Druga możliwość polega na: (1) początkowej dekarboksylacji MAHT-u do odpowiedniego enolanu mogącego pełnić rolę donora Michaela; (2) drugiej dekarboksylacji adduktu Michaela prowadzącej do docelowego produktu. Aby móc dokonać jednoznacznego wyboru pomiędzy tymi dwiema możliwościami mechanistycznymi przeprowadziłam badania z użyciem spektrometrii mas. Co ciekawe udało mi się zaobserwować pik molekularny odpowiadający adduktowi Michaela zawierającemu dwie grupy karboksylowe (tryb kationowy, masa obliczona dla C₁₉H₁₄NaO₇S [M+Na]⁺: 409, masa zaobserwowana: 409). Ponadto, nie stwierdzono obecności piku molekularnego pochodzącego od produktu z jedną grupą karboksylową. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki można przyjąć, że opracowana reakcja kaskadowa przebiega zgodnie z pierwszą ścieżką mechanistyczną.



Schemat 15.

4. Aminokatalityczne strategie dekarboksylatywne

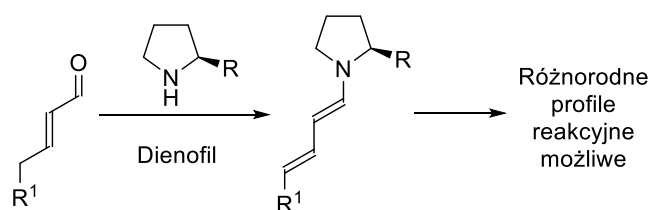
Asymetryczna aminokataliza stanowi dogodną metodę funkcjonalizacji związków karbonylowych (aldehidów i ketonów).^[17] Takie strategie katalityczne są realizowane z użyciem amin pierwszo- lub drugorzędowych jako katalizatorów. Jednym z podstawowych trybów aktywacji wykorzystywanych w reakcjach aminokatalitycznych jest aktywacja enaminowa (Schemat 16). Umożliwia ona α -funkcjonalizację enolizujących związków karbonylowych za pomocą odczynników o charakterze elektrofilowym i przebiega poprzez utworzenie odpowiedniej enaminy jako kluczowego związku pośredniego. Wykorzystanie chiralnych amin w strategiach syntetycznych tego typu pozwala na przebieg reakcji w sposób stereokontrolowany prowadząc do enancjomerycznie wzbogaconych produktów.



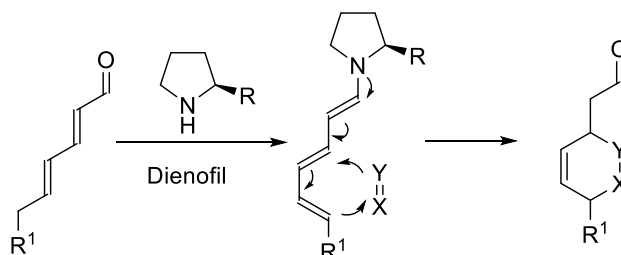
Schemat 16.

W ostatnich latach potencjał syntetyczny tego sposobu katalitycznej aktywacji reagentów został skutecznie rozszerzony wykorzystując zasadę winylogii. Stało się to możliwe dzięki wykorzystaniu γ -enolizujących α,β -nienasyconych aldehydów oraz ϵ -enolizujących $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -dienasyconych aldehydów i doprowadziło do opracowania aktywacji dienaminowej^[18] oraz trienaminowej^[19] (Schemat 17). Dienaminy mogą reagować według różnorodnych profili pełniąc rolę albo odczynnika dienofilowego (z udziałem pierwszego lub drugiego dienaminowego wiązania podwójnego) albo dienu. W aktywacji trienaminowej dwa ostatnie wiązania podwójne związku pośredniego o charakterze trienaminy pełnią rolę dienu Dielsa-Aldera umożliwiając ϵ,β -funkcjonalizację wyjściowego związku karbonylowego.

Aktywacja dienaminowa

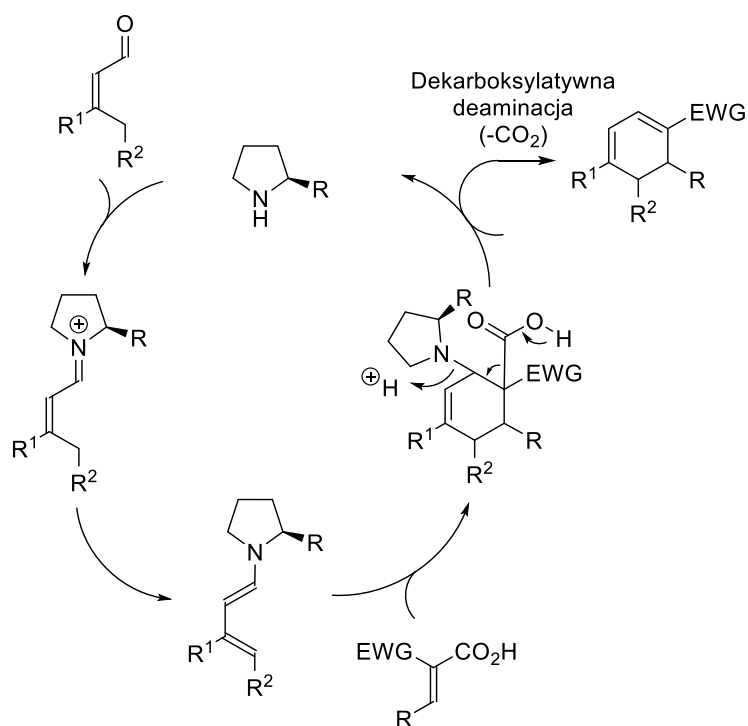


Aktywacja trienaminowa



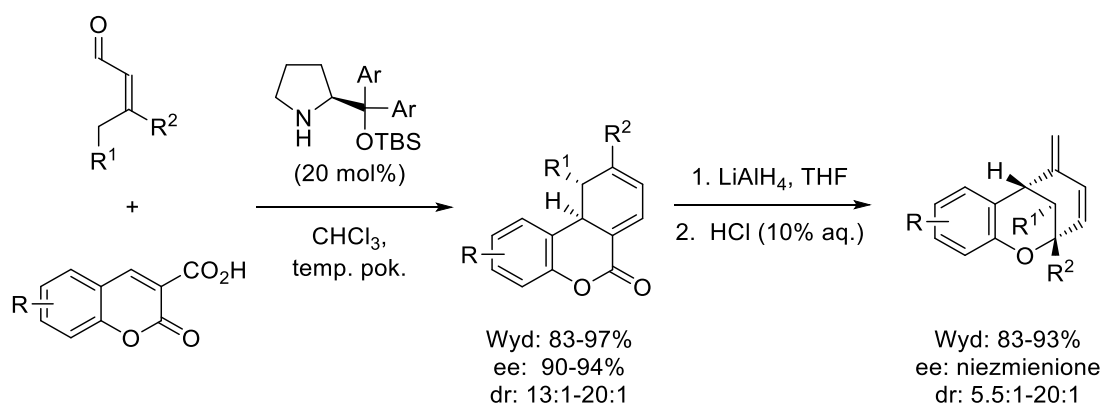
Schemat 17.

Bardzo ciekawa możliwość wykorzystania aktywowanych wolną grupą karboksylową olefin w stereokontrolowanej syntezie organicznej dotyczy ich zastosowania jako odczynników dienofilowych w cykloaddycji typu [4+2] z udziałem dienamin jako bogatych w elektrony dienów. Ogólny mechanizm takiej przemiany został zaprezentowany na Schemacie 18. Pierwszy etap reakcji zakłada utworzenie dienaminy w odwracalnej reakcji pomiędzy γ -enolizującym α,β -nienasyconym aldehydem, a drugorzędową chiralną aminą pełniącą rolę aminokatalizatora. Następcza cykloaddycja typu [4+2] z udziałem ubożego w elektrony aktywowanego wolną grupą karboksylową dienofila prowadzi do cykloadduktu zawierającego wkorporowany w jego strukturę element strukturalny trzeciorzędowej aminy (wywodzący się od wykorzystywanego aminokatalizatora). Kluczowe dla powodzenia całej strategii jest uwolnienie katalizatora i jego powrót do cyklu katalitycznego. Obecność wolnej grupy karboksylowej sprawia, że jest to możliwe w oparciu o proces, który można opisać jako dekarboksylatywna deaminacja. W reakcji tej eliminacji ulega zarówno fragment aminokatalizatora jak i cząsteczka dwutlenku węgla. Jednocześnie skutkuje ona wprowadzeniem do struktury produktu wiązania podwójnego i zamyka cykl katalityczny omawianej przemiany.



Schemat 18.

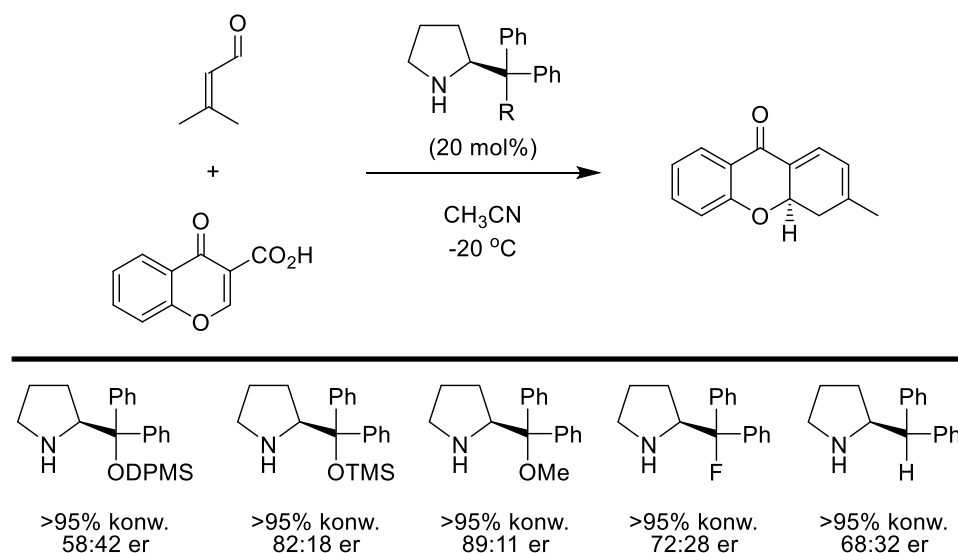
Możliwość zrealizowania reakcji w oparciu o omówiony cykl katalityczny została po raz pierwszy zaprezentowana w 2014 roku przez Li, Wanga i współpracowników (Schemat 19).^[20] Autorzy wykorzystali kwasy kumaryno-3-karboxylowe jako dienofile w dekarboksylatywnej transformacji dienaminowej. Reakcja ta przebiegała z wysokimi wydajnościami, a wykorzystanie chiralnej pochodnej pirolidyny pozwoliła na syntezę całego szeregu pochodnych 3,4-dihydrokumaryny w sposób wysoce enancjo- i diastereoselektywny. Otrzymane cykloaddukty zostały w dalszej kolejności przeprowadzone w tricykliczne benzopirany. Sekwencja reakcji obejmująca reduktywne otwarcie pierścienia 3,4-dihydrokumaryny i następczą katalizowaną kwasem cyklizacja przebiegała bez utraty czynności optycznej zaindukowanej na etapie organokatalitycznym.



Schemat 19.

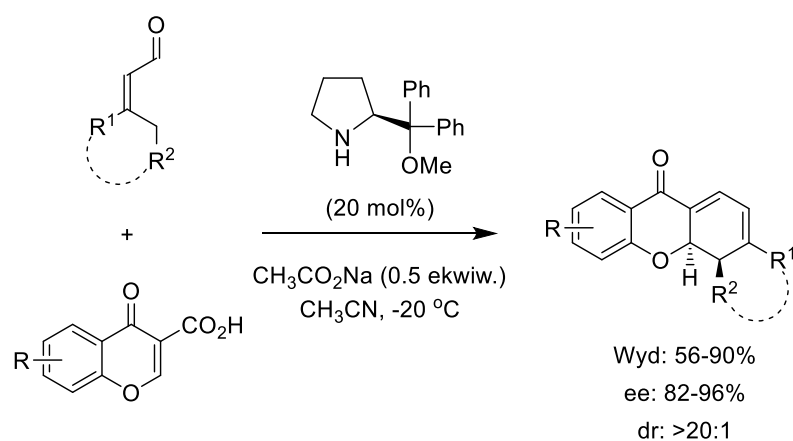
W ramach przeprowadzonych przeze mnie badań postanowiłam zastosować omówiony cykl katalityczny dekarboksylatywnej aktywacji dienaminowej w syntezie biologicznie ważnych dihydroksantonów^[21] (Schemat 20).^[H4] Zaproponowana reaktywność kaskadowa wykorzystuje kwasy chromono-3-karboxylowe oraz β,β -dipodstawione γ -enolizujące α,β -nienasycone aldehydy jako

substraty. Badania modelowe przeprowadzone z użyciem kwasu chromono-3-karboksyowego oraz aldehydu 3-metylokrotonowego pokazały interesującą zależność pomiędzy wynikiem stereochemicznym reakcji, a wielkością rozbudowanego przestrzennie podstawnika obecnego w pozycji 2 pierścienia pirolidyny. Wbrew oczekiwaniom nadmierny wzrost zawady przestrzennej powodowanej przez tę grupę, jaki i jej spadek, powodowały obniżenie uzyskiwanego nadmiaru enancjomerycznego - (S)-2-(metoksydifenylometylo)pirolidyna okazała się najbardziej optymalnym katalizatorem badanej przemiany (zapropozowaliśmy wytłumaczenie tej interesującej obserwacji – patrz Schemat 22).



Schemat 20.

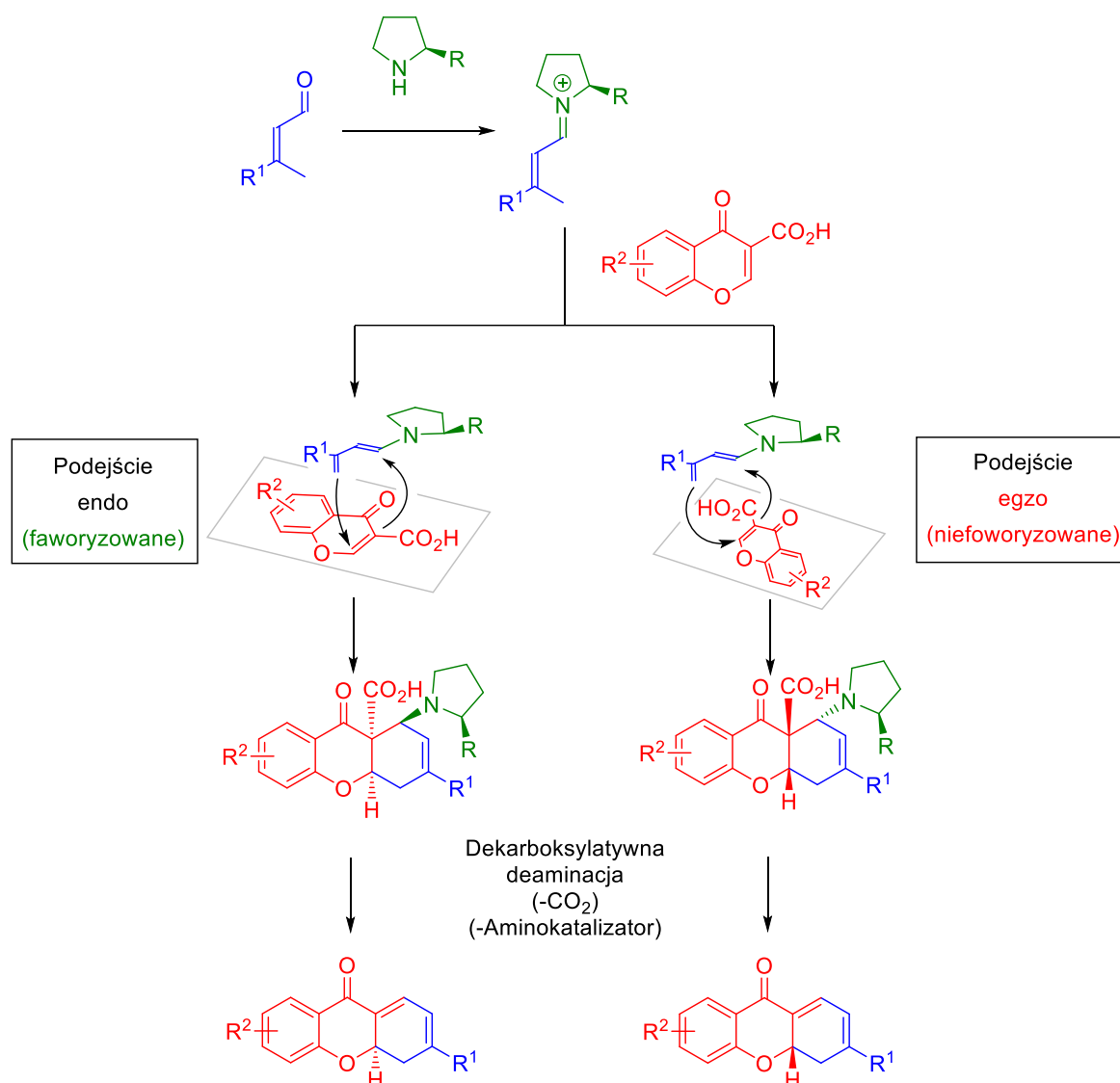
W zoptymalizowanych warunkach reakcji sprawdziliśmy zakres stosowalności reakcji zarówno pod kątem użyteczności różnych β,β -dipodstawionych γ -enolizujących α,β -nienasyconych aldehydów jak również kwasów chromono-3-karboksyowych (Schemat 21). Opracowana metodologia syntetyczna charakteryzowała się szerokim zakresem stosowalności, a docelowe pochodne 4,4a-dihydroksantonu zostały otrzymane wydajnie i w sposób wysoce stereokontrolowany.



Schemat 21.

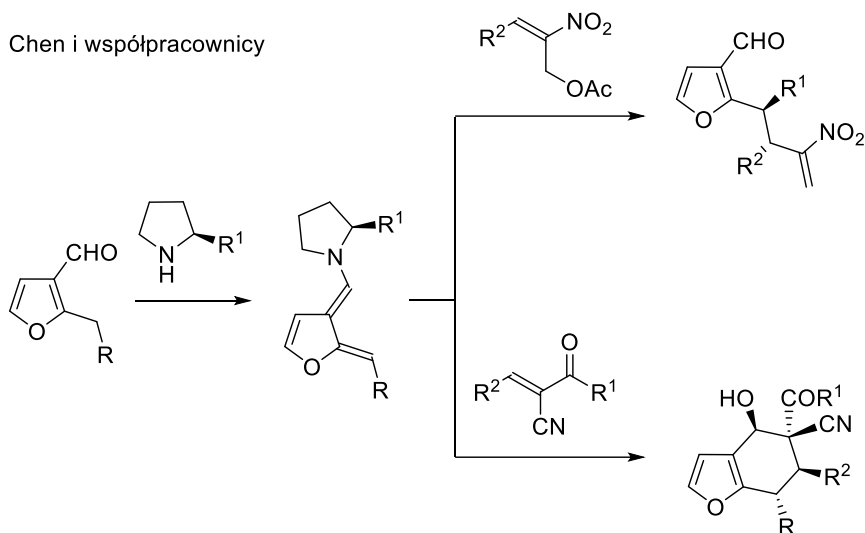
Wykorzystując rentgenograficzną analizę strukturalną określiliśmy konfigurację absolutną uzyskanych dihydroksantonów. Pozwoliło nam to na sformułowanie propozycji mechanistycznej tłumaczącej stereochemiczny wynik reakcji (Schemat 22). Odnosi się ona do dokonanej na etapie badań

optymalizacyjnych obserwacji związanej z wpływem wielkości podstawnika w pozycji 2 pierścienia pirolidyny na wynik stereochemiczny opracowanej transformacji. Zgodnie z omówionym wcześniej ogólnym mechanizmem dienaminowych reakcji dekarboksylatywnych, cykl katalityczny procesu jest inicjowany poprzez kondensację aminokatalizatora z β,β -dipodstawionym enalem dając odpowiedni jon iminiowy. Następcza γ -deprotonacja prowadzi do utworzenia dienaminy, która bierze udział jako dien w reakcji [4+2]-cykloaddycji z kwasami chromono-3-karboksylowymi. Dienofil reaguje z dienaminą od jej mniej wymagającej przestrzenie strony (przeciwnej do wymagającego przestrzenie podstawnika R obecnego w pozycji 2 pierścienia pirolidyny). Warto zwrócić jednak uwagę na fakt, że pierścień chromonu obecny w strukturze dienofila może się ustawić *endo* lub *egzo* względem dienu i to ustawienie determinuje diastereoselektywność cykloaddycji. Cykl katalityczny przemiany zostaje zamknięty poprzez dekarboksylatywną deaminację dając produkt docelowy zawierający w większości przypadków tylko jedno centrum stereogeniczne. Ciekawym stereochemicznie aspektem opracowanej transformacji jest fakt, że kontrola diastereoselektywności reakcji ma kluczowe znaczenie dla enancjoselektywności opracowanej dekarboksylatywnej reakcji kaskadowej. Dzieje się tak dlatego, że *endo*- i *egzo*-cykloaddukty ulegając dekarboksylatywnej deaminacji prowadzą do utworzenia przeciwnych enancjomerów produktu. Dlatego też rozmiar grupy R katalizatora ma tak duży wpływ na wynik stereochemiczny reakcji. *Endo*-selektywna cykloaddycja jest preferowana w przypadku katalizatora posiadającego grupę R średniego rozmiaru ($R = CPh_2OMe$). Dla objętościowo większych grup R reakcja traci swój diastereoselektywny charakter i podejście *egzo* staje się bardziej preferowane ze względów sterycznych. Warto zwrócić uwagę na fakt, że grupa karboksylowa jest prawdopodobnie najbardziej wymagającym przestrzenie podstawnikiem w kwasie chromono-3-karboksylowym, gdyż jako jedyna może wystawać poza płaszczyznę tworzoną przez pierścień chromonu.



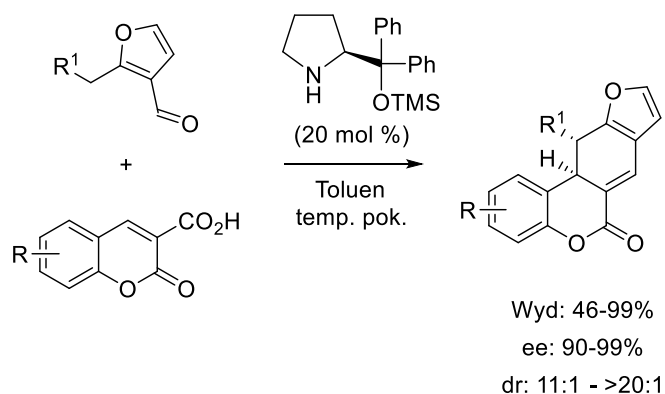
Schemat 22.

Aby rozszerzyć potencjał syntetyczny opracowanej metodologii zwróciliśmy naszą uwagę na aminokatalityczne reakcje dearomatyzacyjne.^[22] Transformacje tego typu zostały wprowadzone do literatury chemicznej w 2011 roku, a w ostatnim czasie obserwuje się bardzo dynamiczny rozwój tej tematyki. Dearomatyzacyjne reakcje aminokatalityczne przebiegają z utworzeniem związków pośrednich o charakterze polienamin. Materiałami wyjściowymi są nienasycone aldehydy zaprojektowane w taki sposób, że przynajmniej jedno z wiązań podwójnych sprzężonych z funkcją aldehydową jest jednocześnie elementem pierścienia heteroaromatycznego. Kluczowa dla realizacji przemiany dearomatyzacja następuje zatem na etapie tworzenia związku pośredniego o charakterze polienaminy, a ta ulegając dalszej funkcjonalizacji ulega rearomatyzacji. Proces ten stanowi siłę napędową opracowanych reakcji. W 2017 roku grupa badawcza Chena po raz pierwszy wykazała, że 2-alkilo-3-furfurale stanowią bardzo użyteczne substraty, które można wykorzystać w aminokatalitycznych reakcjach dearomatyzacyjnych (Schemat 23).^[23,24] Autorzy zademonstrowali, że w obecności drugorzędowych amin związki te efektywnie tworzą odpowiednie dienaminy, które w dalszej kolejności mogą ulegać: (1) reakcji alkilowania za pomocą odpowiednio sfuncjonalizowanej nitroolefiny połączonej z następczą reakcją eliminacji^[23] lub (2) cykloaddycji typu Dielsa-Aldera z udziałem ubogich w elektrony dienofili.^[24]



Schemat 23.

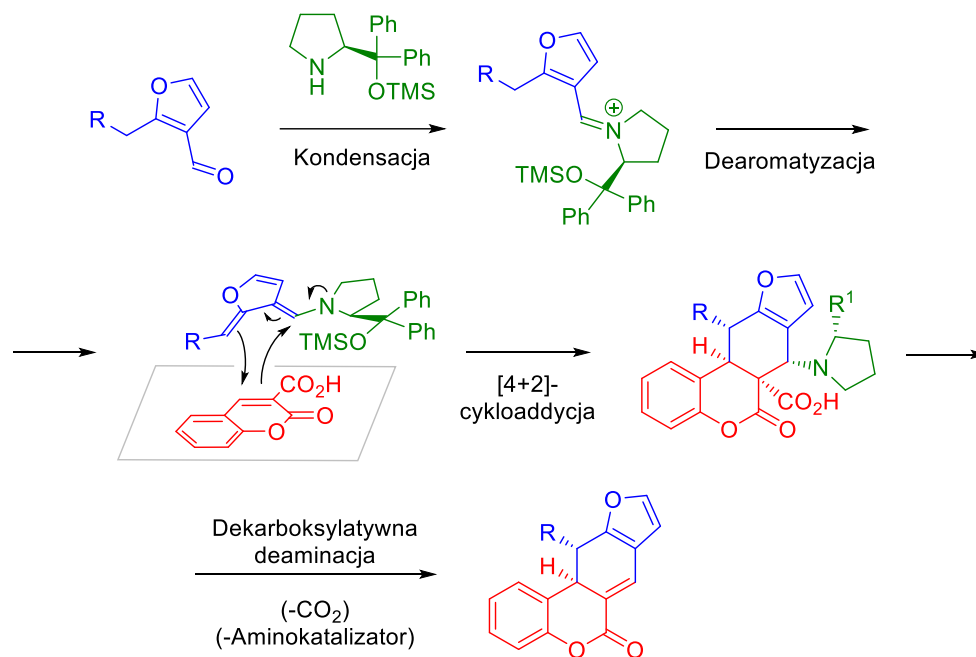
Biorąc pod uwagę niezwykle ciekawe i wartościowe wyniki prac badawczych uzyskanych przez autorów wspomnianych publikacji zadaliśmy sobie pytanie czy istnieje możliwość wykorzystania aktywowanych wolną grupą karboksylową olefin w tego typu reakcjach.^[H5] Nasz wybór jako reagentów modelowych padł na kwasy kumaryno-3-karboksylowe. Zakładaliśmy możliwość realizacji tej przemiany kaskadowej w oparciu o cykl katalityczny przedstawiony na Schemacie 18. W tym przypadku cykl ten obejmuje jednak wystąpienie dwóch kluczowych procesów: (1) dearomatyzacji prowadzącej do utworzenia związku pośredniego o charakterze dienaminy; (2) dekarboksylatywnej deaminacji prowadzącej do uwolnienia katalizatora z utworzonego pierwotnie cykloadduktu i wprowadzenia wiązania podwójnego do cząsteczki docelowej. Wstępne badania optymalizacyjne potwierdziły możliwość realizacji zaprojektowanej przemiany, przy czym izomeryzacja wiązania podwójnego w docelowym produkcie okazała się niepożądaną reakcją uboczną, której wyeliminowanie okazało się wymagające. W zoptymalizowanych warunkach reakcji określiliśmy zakres stosowalności metody (Schemat 24). Wykazaliśmy, że przemiana może zostać zrealizowana dla całego szeregu kwasów kumaryno-3-karboksylowych jak również pochodnych 2-benzyl-3-furfuralu. We wszystkich przypadkach produkty docelowe otrzymaliśmy wydajnie i w sposób wysoce stereokontrolowany.



Schemat 24.

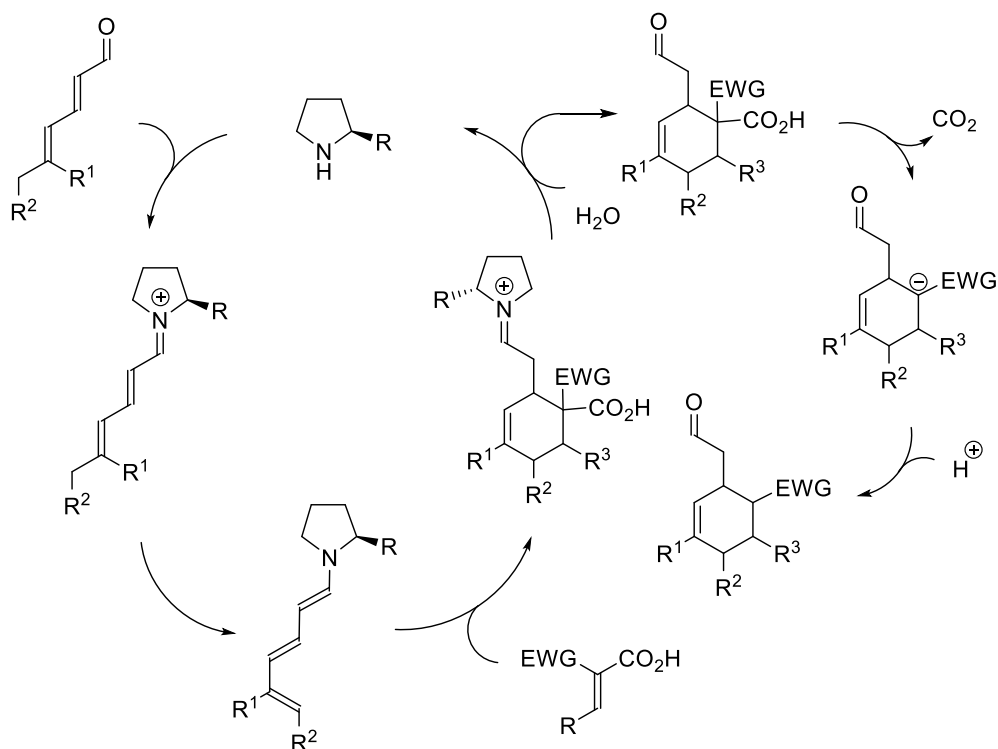
Konfiguracja absolutna produktów reakcji została przypisana w oparciu o rentgenograficzną analizę strukturalną. Na podstawie jej wyniku zaproponowaliśmy mechanizm reakcji oraz model stereochemiczny tłumaczący przebieg przestrzenny procesu (Schemat 25). W pierwszym etapie reakcji

następuje kondensacja aminokatalizatora z wyjściowym aldehydem prowadząc do utworzenia odpowiedniego jonu iminiowego. Następca dearomatyzacja daje dienaminę mogącą pełnić rolę dienu w cykloaddycji [4+2] z udziałem kwasów kumaryno-3-karboksylowych. Wynik stereochemiczny reakcji jest kontrolowany za pomocą oddziaływań sterycznych. Ponownie preferowane jest podejście dienofila od strony przeciwnej do wymagającego przestrzennie podstawnika obecnego w pozycji 2 pierścienia pirolidyny komponentu dienowego reakcji. Proces ten przebiega z odtworzeniem heteroaromatycznego pierścienia furanu. Kolejnym etapem, który ma miejsce po reakcji cykloaddycji jest wspomniana wcześniej dekarboksylatywna deaminacja. Prowadzi ona do uwolnienia katalizatora oraz pozwala na wprowadzenie wiązania podwójnego do końcowego produktu opracowanej strategii dekarboksylatywnej.



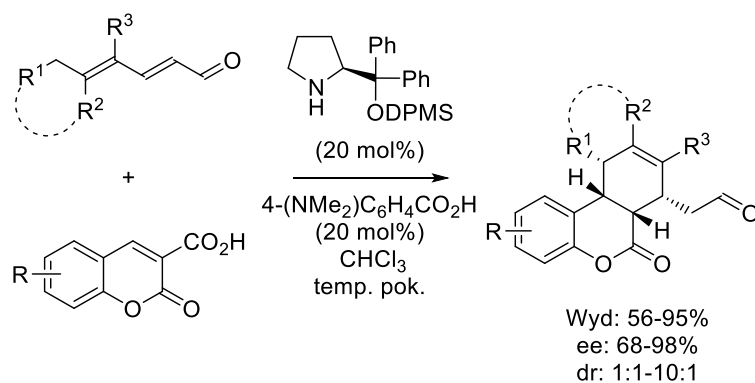
Schemat 25.

Kontynuując nasze poszukiwania nowych, aminokatalitycznych reakcji dekarboksylatywnych postanowiliśmy opracować pierwszą dekarboksylatywną reakcję przebiegającą w oparciu o aktywację trienaminową. Zaproponowany przez nas cykl katalityczny został zaprezentowany na Schemacie 26. Zakłada on, w pierwszym etapie, utworzenie trienaminy w sekwencji reakcji obejmującej kondensację ϵ -enolizującego $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -dinenasyconego aldehydu z aminokatalizatorem i następczą ϵ -deprotonacją. W kolejnym etapie ulega ona cykloaddycji typu [4+2] z ubogim w elektrony wiązaniem podwójnym aktywowanej wolną grupą karboksylową olefiny. Protonowanie powstałej na tej drodze enaminy i hydroliza skutkuje uwolnieniem katalizatora. Warto zwrócić uwagę na fakt, że w przeciwieństwie do aminokatalitycznych strategii dekarboksylatywnych omówionych powyżej, proces dekarboksylacji ma miejsce poza głównym cyklem katalitycznym klasycznym dla aktywacji trienaminowej. Jego cechą charakterystyczną jest utworzenie enolanu, którego protonowanie daje produkt docelowy.



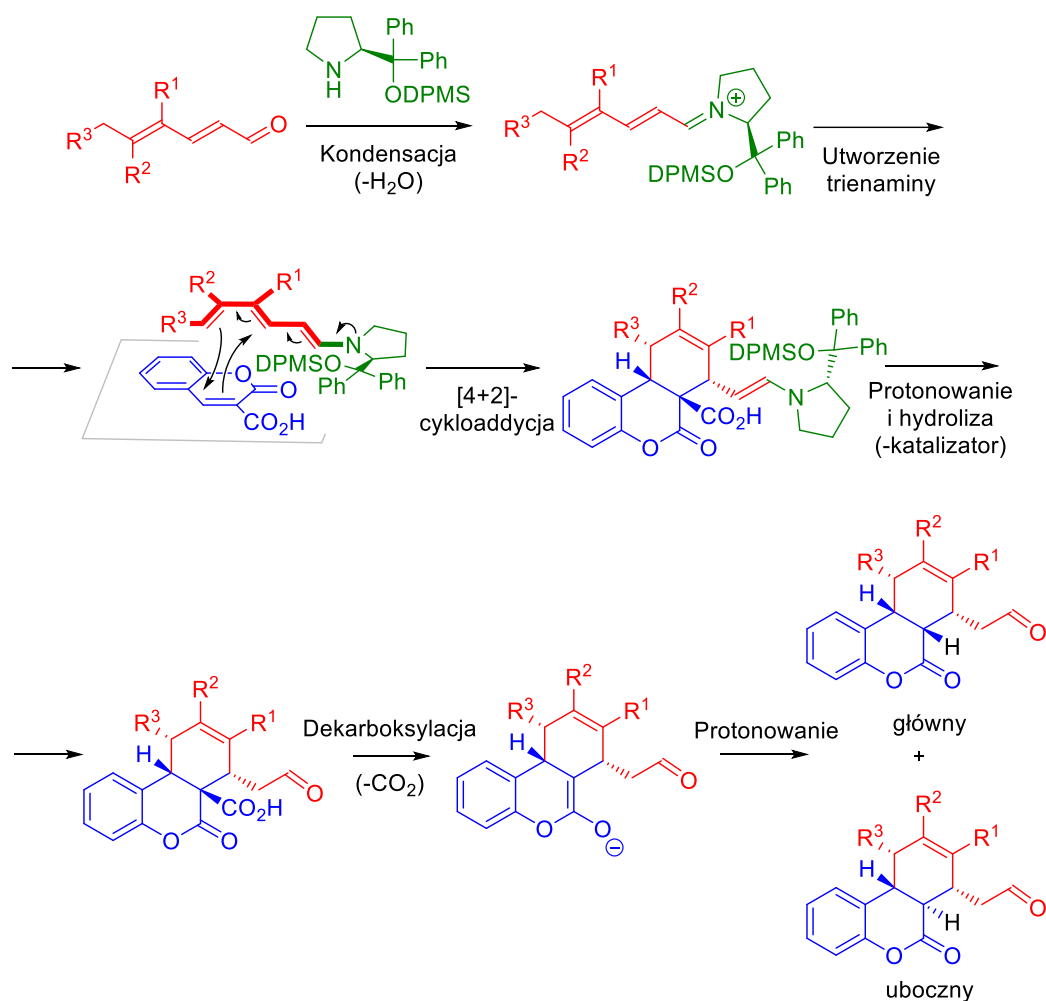
Schemat 26.

Jako modelowe kwasy karboksylowe niezbędne dla potwierdzenia możliwości realizacji zaprojektowanego cyklu katalitycznego wybrano kwasy kumaryno-3-karboksylowe (Schemat 27).^[H6] Badania optymalizacyjne z udziałem heksa-2,4-dienalu oraz kwasu kumaryno-3-karboksylowego jako modelowych reagentów pozwoliły na znalezienie warunków reakcji pozwalających na przebieg cykloaddycji w sposób wydajny i wysoce enancjoselektywny. Eter difenylometylsililowy difenylprolinolu okazał się najskuteczniejszym katalizatorem przemiany. Diastereoselektywność procesu była jednak jedynie umiarkowana. W toku dalszych badań sprawdziliśmy zakres stosowalności metody. Reakcja mogła zostać skutecznie zrealizowana dla całego szeregu $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -dinenasyconych aldehydów. Podobnie dla zróżnicowanych strukturalnie kwasów kumaryno-3-karboksylowych opracowana kaskada reakcyjna obejmująca [4+2]-cykloaddycję i następcze dekarboksylatywne protonowanie przebiegała efektywnie chemicznie i stereochemicznie. Konfiguracja absolutna i względna dla głównego i ubocznego diastereoizomeru została jednoznacznie ustalona na podstawie wyników rentgenograficznej analizy strukturalnej.



Schemat 27.

W celu wytłumaczenia uzyskanego wyniku stereochemicznego reakcji i biorąc pod uwagę wyniki rentgenograficznej analizy strukturalnej zaproponowaliśmy mechanizm reakcji (Schemat 28). Jej pierwszy etap jest zgodny z klasyczną aktywacją trienaminową i obejmuje: (1) utworzenie trienaminy; (2) [4+2]-cykloaddycję z udziałem aktywowanej wolną grupą karboksylową olefiny oraz (3) protonowanie enaminy i hydrolityczne uwolnienie katalizatora. Dienofil zbliża się do trienaminy od strony przeciwnej do rozbudowanego przestrzennie podstawnika obecnego w pozycji 2 pierścienia piperolidyny co determinuje enancjoselektywność całego procesu. Kolejne etapy procesu odbywają się poza cyklem katalitycznym aktywacji trienaminowej. Dekarboksylacja prowadzi do utworzenia enolanu. Jego protonowanie jest etapem determinującym diastereoselektywność procesu. Reakcja jest kontrolowana chiralnością wprowadzoną na etapie cykloaddycji. Dominujący diastereoizomer powstaje w procesie protonowania enolanu od jego mniej wymagającej przestrzennie strony. Proces ten charakteryzuje się jednak niską diastereoselektywnością.



Schemat 28.

5. Podsumowanie

Podsumowując, w ramach zrealizowanych prac opracowałam nowe metodologie syntetyczne prowadzące do biologicznie ważnych pochodnych 3,4-dihydrokumaryny oraz chromanonu. Cechą wspólną opracowanych rozwiązań jest:

- wykorzystanie ubogich w elektrony wiązań podwójnych aktywowanych wolną grupą karboksylową (w odpowiednich kwasach kumaryno-3-karboksylowych lub chromono-3-karboksylowych) jako kluczowych elementów strukturalnych substratów wykorzystywanych w celu uzyskania pożądaných profili reakcyjnych;
- wykorzystanie reakcji dekarboksylacji jako kluczowego etapu zaprojektowanych kaskad reakcyjnych prowadzącego do usunięcia grupy karboksylowej i do utworzenia produktów niezawierających tej funkcji w swojej strukturze. Dużo uwagi poświęcono opracowaniu enancjoselektywnych wariantów tych przemian. Ten element prac został zakończony sukcesem w przypadku strategii przebiegających w oparciu o aminokatalityczne sposoby aktywacji reagentów.

Do najważniejszych osiągnięć przedstawionego cyklu publikacyjnego mogę zaliczyć:

- 1) Wykazanie potencjału syntetycznego dekarboksylatywnych reakcji aminokatalitycznych przebiegających z udziałem związków pośrednich o charakterze dienaminy. W cyklu katalitycznym tych procesów kluczową rolę odgrywała dekarboksylatywna deaminacja umożliwiająca powrót katalizatora do cyklu katalitycznego.
- 2) Podjęcie badań nad enancjoselektywnymi, dekarboksylatywnymi reakcjami z udziałem chiralnych katalizatorów bifunkcyjnych pełniących rolę zasady Brønsteda. Przeprowadzone badania pokazały, że jest to zadanie bardzo wymagające. Pomimo umiarkowanego sukcesu pod względem uzyskiwanych enancjoselektywności (83:17 er w przypadku reakcji podwójnie dekarboksylatywnej) jest to temat, który zamierzam rozwijać w moich dalszych badaniach. W ostatnim czasie opracowaliśmy warunki enancjoselektywnej addycji α -podstawionych azlaktonów do kwasów chromono-3-karboksylowych uzyskując w kilku przypadkach bardzo dobre wyniki. Publikacja dotycząca tego zagadnienia jest obecnie w trakcie procesu recenzenckiego.^[25]

6. Literatura cytowana

- [1] H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*; W. A. Benjamin, Menlo Park, CA, **1972**.
- [2] *Malonic Ester Synthesis*, Organic Chemistry Portal.
- [3] a) Y. Pan, C.-H. Tan, *Synthesis* **2011**, 2044; b) Z.-L. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2745; c) S. Nakamura, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 394.
- [4] Wybrane przykłady: a) J. Lubkoll, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6841; b) H. Y. Bae, S. Some, J. H. Lee, J.-Y. Kim, M. J. Song, S. Lee, Y. J. Zhang, C. E. Song, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3196; c) Y. K. Kang, H. J. Lee, H. W. Moon, D. Y. Kim, *RSC Adv.* **2013**, 3, 1332; d) B. Qiao, Q. Liu, H. Liu, L. Yan, Z. Jiang, *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 1252; e) Q. Ren, S. Sun, J. Huang, W. Li, M. Wu, H. Guo, J. Wang, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6137; f) Q. Ren, T. Gao, W. Li, L. Wan, Y. Hu, Y. Peng, S. Sun, L. Hu, M. Wu, H. Guo, J. Wang, *New. J. Chem.* **2015**, 39, 5100; g) Y. Zheng, H.-Y. Xiong, J. Nie, M.-Q. Hua, J.-A. Ma, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4308; h) H. Y. Bae, J. H. Sim, J.-W. Lee, B. List, C. E. Song, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12143; i) J. Saadi, H. Wennemers, *Nat. Chem.* **2016**, 8, 276.
- [5] I. C. Ivanov, L. D. Raev, *Synth. Commun.* **1986**, 16, 1679.
- [6] a) D. P. Kamat, S. G. Tilve, V. P. Kamat, J. K. Kirtany, *Org. Prep. Proc. Int.* **2015**, 47, 1; b) T. Okamoto, T. Kobayashi, S. Yoshida, *Curr. Med. Chem.* **2005**, 5, 47; c) F. Asai, M. Iinuma, T. Tanaka, M. Mizuno, *Phytochemistry* **1991**, 30, 3091; d) G. C. L. Ee, S. H. Mah, S. S. Teh, M. Rahmani, R. Go, Y. H. Taufiq-Yap, *Molecules* **2011**, 16, 9721.
- [7] a) Ø. M. Andersen; K. R. Markham, *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*, CRC, Taylor & Francis, Boca Raton, FL, **2006**; b) S. T. Saengchantara; T. W. Wallace, *Nat. Prod. Rep.* **1986**, 3, 465; c) K.-S. Masters; S. Bräse, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3717; d) A. D. Patil; A. J. Freyer; D. S. Eggleston; R. C. Haltiwanger; M. F. Bean; P. B. Taylor; M. J. Caranfa; A. L. Breen; H. R. Bartus; R. K. Johnson, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 4131; e) D. L. Galinis; R. W. Fuller; T. C. McKee; J. H., II Cardellina; R. J. Gulakowski; J. B. McMahon; M. R. Boyd, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4507; f) Z. H. Mbwambo; M. C. Kapingu; M. J. Moshi; F. Machumi; S. Apers; P. Cos; D. Ferreira; J. P. J. Marais; D. V. Berghe; L. Maes; A. Vlietinck; L. Pieters, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 369; g) K. Picker; E. Ritchie; W. C. Taylor, *Aust. J. Chem.* **1976**, 29, 2023; h) D.-L. Zhao; C.-L. Shao; L.-S. Gan; M. Wang; C.-Y. Wang, *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 286.
- [8] a) J. J. Li, D. S. Johnson, (Eds.) *Modern Drug Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, **2010**; b) S. L. Schreiber, *Science* **2000**, 287, 1964.
- [9] Wybrane przykłady: a) M. W.ertino, E. Petrera, L. E. Alché, G. Schmeda-Hirschmann, *Molecules* **2018**, 23, 1343; b) O. Gherbovet, P. A. Sánchez-Murcia, M. C. García Alvarez, J. Bignon, S. Thoret, F. Gago, F. Roussi, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 3144; c) V. V. Kouznetsov, A. Gómez-Barrio, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3091; d) P. Singh, K. Paul, W. Holzer, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 5061.
- [10] a) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin, **1999**; b) K. Mikami, M. Lautens, *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, Wiley-Interscience, New Jersey, **2007**.
- [11] Wybrane artykuły przeglądowe: a) M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, A. McNally, N. C. Vo, *Drug Discovery Today* **2007**, 2, 8; b) M. Bella, T. Gasperi, *Synthesis* **2009**, 1583; c) C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 632; d) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6890; e) A. Moyano, R. Rios, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 4703; f) S. Goudedranche, W. Raimondi, X. Bugaut, T. Constantieux, D. Bonne, J. Rodriguez, *Synthesis*, **2013**, 45, 1909; g) M. Dziegielewski, J.

Pięta, E. Kamińska, Ł. Albrecht, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 677; h) C. Quigley, Z. Rodríguez-Docampo, S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1443; i) D. M. Flanigan, F. Romanov-Michailidis, N. A. White, T. Rovis, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9307.

[12] a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395; b) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.

[13] Wybrane artykuły przeglądowe: a) T. Marcelli, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7496; b) S.-S. Jew, H.-G. Park, *Chem. Commun.* **2009**, 7090; c) C. Palomo, M. Oiarbide, R. López *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 632; d) C. Quigley, Z. Rodríguez-Docampo, S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1443; e) H. Krawczyk, M. Dziegielewski, D. Deredas, A. Albrecht, Ł. Albrecht, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 10268.

[14] a) T. Tokoroyama *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2009; b) L. Kürti, B. Czakó, Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, Elsevier Academic, Amsterdam, 2005, pp. 286–287, p. 628; c) P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, **1992**; d) M. P. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron* **2000**, 56, 8033; e) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 171; f) O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877; g) J. Christoffers, A. Baro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1688; h) J. Christoffers, G. Koripelly, A. Rosiak, M. Rössle, *Synthesis* **2007**, 1279; i) J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, *Synthesis* **2007**, 2065; j) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701; k) D. Almasi, D. A. Alonso, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 299; l) Y. Zhang, W. Wang, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 42.

[15] a) X. Huang, Y.-H. Wen, F.-T. Zhou, C. Chen, D.-C. Xu, J.-W. Xie, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6637; b) X.-L. Liu, D.-H. Jing, Z. Yao, W.-H. Zhang, X.-W. Liu, Z.-J. Yang, Z. Zhao, Y. Zhou, X.-N. Li, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5637; c) S. Kayal, S. Mukherjee, *Org. Lett.* **2017**, 19, 4944; d) D. Kowalczyk, Ł. Albrecht, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 406; e) R. Jana, J. J. Partridge, J. A. Tunge, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 5157; f) C. C. J. Loh, M. Schmid, B. Peters, X. Fang, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4600.

[16] a) S. Peng, L. Wang, H. Guo, S. Sun, J. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2537; b) S. Nakamura, A. Toda, M. Sano, T. Hatanaka, Y. Funahashi, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1029.

[17] Wybrane artykuły przeglądowe: a) A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416; b) S. Mukherjee, J.-W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471; c) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6138; d) L. Jiang, Y.-C. Chen, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1, 354; e) P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9748; i) Ł. Albrecht, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 358.

[18] Wybrane artykuły przeglądowe: a) Ramachary, D. B.; Reddy, Y. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 865; b) V. Marcos, J. Alemán, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 6812.

[19] Wybrane artykuły przeglądowe: a) H. B. Hepburn, L. Dell'Amico, P. Melchiorre, *Chem. Rec.* **2016**, 16, 1787; b) I. Kumar, P. Ramaraju, N. A. Mir, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 709; c) H. Jiang, Ł. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2287; d) I. D. Jurberg, I. Chatterjee, R. Tannert, P. Melchiorre, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4869; e) S. Reboredo, A. Parra, J. Alemán, *Asymmetric Organocatalysis*, **2013**, 24; f) J.-L. Li, T.-Y. Liu, Y.-C. Chen, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 1491.

[20] A.-G. Song, X.-S. Zhang, X.-X. Song, X.-B. Chen, C.-G. Yu, H. Huang, H. Li, W. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 4940.

[21] a) K.-S. Masters, S. Brase, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3717; b) R. N. Kharwar, A. Mishra, S. K. Gond, A. Stierle, D. Stierle, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1208; c) S. Sato, Y. Suga, T. Yoshimura, R. Nakagawa, T. Tsuji, K. Umemura, T. Andoh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2653; d) S. H. Shim, J. Baltrusaitis, J. B. Gloer, D. T. Wicklow, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 395.

[22] Prace przeglądowe: a) B.-X. Xiao, X.-Y. Gao, W. Du, Y.-C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 1607; b) A. Przydacz, A. Skrzyńska, Ł. Albrecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 63.

[23] X.-L. He, H.-R. Zhao, C.-Q. Duan, X. Han, W. Du, Y.-C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6277.

[24] C.-Q. Duan, X.-L. He, W. Du, Y.-C. Chen, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2057.

[25] J. Bojanowski, L. Sieroń, A. Albrecht, *in revision*.

7. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO – BADAWCZYCH

7.1. 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. Enantioselective synthesis and cytotoxic evaluation of 4,5-dihydro-5-[aryl(hydroxy)methyl]-3-methylidenefuran-2(3H)-ones

Tomasz Janecki, Anna Albrecht, Edyta Warzycha, Kazimierz Studzian, Anna Janecka, Urszula Krajewska, Marek Różalski, *Chem. Biodivers.*, **2005**, 2, 1256. IF₂₀₀₅= 1.416

A2. New, diastereoselective synthesis 1-alkyl-5-alkylidene-3-methylidenepyrrolidin-2-ones

Anna Albrecht, Jacek Kędzia, Jacek F. Koszuc, Edyta Warzycha, Tomasz Janecki, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 2353. IF₂₀₀₆= 2.509

A3. Regioselectivity in the reaction of ethyl diethoxyphosphorylacetate with 1-aryl-2-haloalkan-1-ones. Effective synthesis of 4-aryl-2-diethoxyphosphoryl-4-oxobutanoates

Anna Albrecht, Jacek F. Koszuc, Tomasz Janecki, *Synthesis*, **2007**, 1671. IF₂₀₀₇= 2.257

A4. Synthesis and cytotoxic activity of γ -aryl substituted α -alkylidene- γ -lactones and α -alkylidene- γ -lactams

Anna Albrecht, Jacek F. Koszuc, Jakub Modranka, Marek Różalski, Urszula Krajewska, Anna Janecka, Kazimierz Studzian, Tomasz Janecki, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 4872. IF₂₀₀₈= 3.075

A5. New, simple and versatile synthesis of 4,6-disubstituted pyridazin-3(2H)-ones

Anna Albrecht, Jacek F. Koszuc, Michał Kobuciński, Tomasz Janecki, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 1197. IF₂₀₀₈= 3.55

Po uzyskaniu stopnia doktora:

A6. Synthesis and cytotoxic evaluation of β -alkyl or β -aryl- δ -methyl- α -methylene- δ -lactones. Comparison with the corresponding γ -lactones

Łukasz Albrecht, Jakub Wojciechowski, Anna Albrecht, Wojciech, M. Wolf, Anna Janecka, Kazimierz Studzian, Urszula Krajewska, Marek Różalski, Tomasz Janecki, Henryk Krawczyk, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 710. IF₂₀₁₀ = 3.193

A7. Organocatalytic asymmetric synthesis of organophosphorus compounds

Łukasz Albrecht, Anna Albrecht, Henryk Krawczyk, Karl Anker Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 28. IF₂₀₁₀ = 5.476

A8. A simple and effective synthesis of activated vinylphosphonates from 3-methoxy-2-diethoxyphosphorylacrylate

Tomasz Janecki, Anna Albrecht, Jacek F. Koszuc, Jakub Modranka, Dominika Słowak, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 2274. IF₂₀₁₀ = 2.618

A9. A convenient synthesis and cytotoxic evaluation of β -aryl- α -methylidene- γ -lactones and β -aryl- α -methylidene- γ -lactams

Anna Albrecht, Łukasz Albrecht, Marek Różalski, Urszula Krajewska, Anna Janecka, Kazimierz Studzian, Tomasz Janecki, *New J. Chem.*, **2010**, *34*, 750. IF₂₀₁₀ = 2.631

A10. A convenient entry to 3-methylidenechroman-2-ones and 2-methylidenedihydrobenzochromen-3-ones

Jakub Modranka, Anna Albrecht, Tomasz Janecki, *Synlett*, **2010**, *19*, 2867. IF₂₀₁₀ = 2.447

A.11 Asymmetric organocatalytic [3 + 2]-annulation strategy for the synthesis of *N*-fused heteroaromatic compounds

Łukasz Albrecht, Anna Albrecht, Lars Krogager Ransborg, Karl Anker Jørgensen, *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 1273. IF₂₀₁₁ = 7.525

A12. Recent advances in the synthesis of α -alkylidene-substituted δ -lactones, γ -lactams and δ -lactams

Anna Albrecht, Łukasz Albrecht, Tomasz Janecki, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *15*, 2747. IF₂₀₁₁ = 3.329

A13. Asymmetric organocatalytic strategies for the construction of imidazoles, oxazoles and thiazoles

Łukasz Albrecht, Lars Krogager Ransborg, Anna Albrecht, Lennart Lykke, Karl Anker Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 13240. IF₂₀₁₁ = 5.925

A14. Asymmetric synthesis of hexahydropyrrolo-iso quinolines by an organocatalytic three-component reaction

Alberto Fraile, Daniele M. Scarpino Schietroma, Anna Albrecht, Rebecca L. Davis, Karl Anker Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 2773. IF₂₀₁₂ = 5.831

A15. Organophosphorus reagents in organocatalysis: synthesis of optically active α -methylene- δ -lactones and δ -lactams

Anna Albrecht, Fabio Morana, Alberto Fraile, Karl Anker Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 10348. IF₂₀₁₂ = 5.831

A16. Enantioselective H-bond-directing approach for trienamine-mediated reactions in asymmetric synthesis

Łukasz Albrecht, Fabio Cruz Acosta, Alberto Fraile, Anna Albrecht, Jannie Christensen, Karl Anker Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 9088. IF₂₀₁₂ = 13.734

A17. Synthesis and biological evaluation of α -methylidene- δ -lactones with 3,4-dihydrocoumarin skeleton

Jakub Modranka, Anna Albrecht, Rafał Jakubowski, Henryk Krawczyk, Marek Różalski, Urszula Krajewska, Anna Janecka, Anna Wyrębska, Barbara Różalska, Tomasz Janecki, *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 5017. IF₂₀₁₂ = 2.903

A18. Chiral iminophosphoranes-an emerging class of superbases organocatalysts

Henryk Krawczyk, Marek Dzięgielewski, Dariusz Deredas, Anna Albrecht, Łukasz Albrecht, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 10268. IF₂₀₁₅ = 5.771

A19. Asymmetric synthesis of 3,4-dihydrocoumarins bearing a quaternary amino acid moiety

Joanna Hejmanowska, Anna Albrecht, Jakub Pięta, Łukasz Albrecht, *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *357*, 3843. IF₂₀₁₅ = 6.453

A20. Nucleophilic catalysis in the enantioselective synthesis of α -methylidene- δ -lactones

Anna Albrecht, Anna Skrzyńska, Artur Przydacz, Łukasz Albrecht

Synlett, **2015**, *26*, 2679. IF₂₀₁₅ = 2.323

A21. Aminocatalytic strategy for the synthesis of optically active benzothiophene derivatives

Anna Skrzyńska, Anna Albrecht, Łukasz Albrecht, *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, *358*, 2838. IF₂₀₁₆ = 5.646

A22. Asymmetric aminocatalysis in the synthesis of δ -lactone derivatives

Anna Albrecht, Anna Skrzyńska, Anna Pietrzak, Jan Bojanowski, Łukasz Albrecht, *Asian J. Org. Chem.*, **2016**, *5*, 1115. IF₂₀₁₆ = 2.788.

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

B1. α -Alkylidene- γ - and δ -lactones and Lactams

Łukasz Albrecht, Anna Albrecht, Tomasz Janecki, rozdział w książce *Natural Lactones and Lactams - Synthesis, Occurrence and Biological Activity* (Janecki, T. Ed.) Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, 147-192.

B2. Deciphering a synthetic strategy – The art and beauty of organic synthesis

Jakub Pięta, Piotr Drelich, Artur Przydacz, Anna Albrecht, Łukasz Albrecht, rozdział w książce *Encyclopedia of Physical Organic Chemistry*, (Wang, Z. Ed.) Wiley, **2017**, tom 4, część III, 2273-2330.

B3. Asymetryczna aminokataliza w syntezie układów aromatycznych zawierających atom tlenu

Jan Bojanowski, Anna Albrecht, Anna Skrzyńska, Łukasz Albrecht, rozdział w książce *Na pograniczu chemii i biologii*, T.37, Poznań, **2018**, s. 165-175.

C) Sumaryczny impact factor według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania: 115.156

D) Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS): 588

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS): 561 (z wyłączeniem autocytaowań)

Liczba cytowań publikacji według bazy Scopus: 658

Liczba cytowań publikacji według bazy Scopus: 615 (z wyłączeniem autocytowań)

E) Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS): 13

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

1. Dekarboksylatywne strategie kaskadowe w asymetrycznej organokatalizie, 2017-2020, Narodowe Centrum Nauki nr grantu: 2016/21/D/ST5/01668 – kierownik projektu
2. Nowe biomimetyczne katalizatory i technologie w syntezie asymetrycznej, 2013-2016, Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, program Lider (III edycja) – wykonawca projektu.
3. Beneficjentka programu „Mechanizm Wspierania Innowacyjnej Działalności Doktorantów WIDDOK” – stypendium celowe „3-Alkoksy-2-dietoksyfosforylopropeniany etylu - synteza i zastosowania” – WIDDOK/2007/SC/16 – kierownik grantu.
4. Projekt badawczy nr 3 T09A 075 28 „2-Fosforylo-2-alkeniiany - nowe zastosowania syntetyczne” finansowany ze środków budżetowych na naukę w latach 2005-2007 – wykonawca projektu badawczego.

G) Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową

2017 - Nagroda naukowa II stopnia Rektora Politechniki Łódzkiej, Politechnika Łódzka

2016 - Nagroda dydaktyczna II stopnia Rektora Politechniki Łódzkiej, Politechnika Łódzka

2016 - Stypendium naukowe finansowane z Własnego Funduszu Stypendialnego Politechniki Łódzkiej.

H) Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

Udział w konferencjach międzynarodowych:

- 1) Anna Albrecht, Jan Bojanowski “Decarboxylative strategies in the synthesis of heterocyclic compounds “XXI International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds” (Łódź, listopad 2018).
- 2) 11) Anna Albrecht, Jan Bojanowski “Decarboxylative strategies in the synthesis of selected heterocyclic compounds” XXII International Conference on Organic Chemistry (Florence, wrzesień 2018).
- 3) Anna Albrecht, Jan Bojanowski “Decarboxylative aminocatalytic cascade in the synthesis of xanthone and chromone” International Symposium on Synthesis and Catalysis 2017 (Evora, wrzesień 2017).
- 4) Anna Albrecht, Jan Bojanowski, Anna Skrzyńska, Łukasz Albrecht “ Asymmetric aminocatalysis in the synthesis of oxygen-atom-containing heterocyclic systems” XIX International Symposium “Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds” (Łódź, listopad 2016).
- 5) Łukasz Albrecht, Dorota Kowalczyk, Anna Albrecht, Anna Skrzyńska, Artur Przydacz “Organocatalytic Synthesis of α – Alkylidene-ketones and lactones” XVIII International Symposium “Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds” (Łódź, listopad 2015).

- 6) Joanna Hejmanowska, Marek Dziegielewski, Anna Albrecht, Jakub Pięta, Łukasz Albrecht "Organocatalysis in the synthesis of α,α -disubstituted- α -amino acid derivatives" XVIII International Symposium "Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds" (Łódź, listopad 2015).
- 7) Jakub Pięta, Joanna Hejmanowska, Anna Albrecht, Łukasz Albrecht "Enantioselective Synthesis of Novel Group of 3,4-Dihydrocoumarin Derivatives Containing Quaternary Stereogenic Amino Acid Moiety" 250th American Chemical Society Meeting (Boston, sierpień 2015).
- 8) Anna Albrecht, Anna Skrzyńska, Artur Przydacz, Łukasz Albrecht „Organocatalytic approaches to α – alkylidene-ketones and lactones" European Symposium on Organic Chemistry (Lizbona, lipiec 2015).
- 9) Joanna Hejmanowska, Marek Dziegielewski, Anna Albrecht, Jakub Pięta, Łukasz Albrecht " New enantioselective strategies for the synthesis of α,α -disubstituted- α -amino acid derivatives" European Symposium on Organic Chemistry (Lizbona, lipiec 2015).
- 10) Anna Albrecht, Tomasz Janecki, Jacek Kędzia, Jacek Koszuk, Jakub Modranka 10th Annual Florida Heterocyclic and Synthetic Conference (Gainesville, marzec 2009).
- 11) Anna Albrecht, Kazimierz Studzian, Anna Janecka, Jakub Fichna Urszula Krajewska, Marek Różalski, Tomasz Janecki, International Congress for Heterocyclic Chemistry ICHC 21 (Sydney, lipiec 2007).
- 12) Anna Albrecht, Edyta Warzycha, Tomasz Janecki „Synthesis and cytotoxic activity of 5-alkylidene-3-methylidenepyrrolidin-2-ones" Międzynarodowe Sympozjum "Phosphorus Chemistry Directed Towards Biology - 25 Years Later" (Łódź, październik 2005).

Udział w konferencjach krajowych:

- 1) Jan Bojanowski, Anna Albrecht, :Dekarboksylatywna Synteza Asymetryczna Pochodnych Dihydroksantonu i Chromanonu" IX Sympozjum Postępy w syntezie związków nieracemicznych, (Karpacz, październik 2018).
- 2) Jan Bojanowski, Anna Albrecht „Synteza α,α -Dipodstawionych α -Aminokwasów W Oparciu O Dekarboksylatywną Reakcję Michaela", 61 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego, (Kraków, wrzesień 2018).
- 3) Jan Bojanowski, Anna Albrecht „Wykorzystanie Strategii Dekarboksylatywnych W Syntezie Asymetrycznej Związków Heterocyklicznych" XVI Ogólnopolskie Seminarium Doktorantów Na Pograniczu Chemii i Biologii, (Karpacz, czerwiec 2018).
- 4) Jan Bojanowski, Anna Albrecht „Wykorzystanie Strategii Dekarboksylatywnych W Syntezie Asymetrycznej Związków Heterocyklicznych", VI Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii (Łódź, maj 2018).
- 5) Jan Bojanowski, Anna Albrecht „Strategie Dekarboksylatywne W Syntezie Związków Heterocyklicznych"; XI Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej (Warszawa, kwiecień 2018).
- 6) Jan Bojanowski, Anna Albrecht „Strategie dekarboksylatywne w syntezie związków heterocyklicznych" 60 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego, (Wrocław, wrzesień 2017).

- 7) Anna Albrecht, Anna Skrzyńska, Artur Przydacz, Łukasz Albrecht "Nowa enancjoselectywna metoda syntezy α – metylideno- δ -laktonów" 58 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego (Gdańsk, wrzesień 2015).
- 8) Anna Albrecht, Jakub Modranka, Tomasz Janecki „Synteza 3-alkilideno-2-onów o potencjalnych właściwościach cytotoksycznych” 52 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego (Łódź, wrzesień 2009).
- 9) Anna Albrecht, Jacek F. Koszuk, Tomasz Janecki „Synteza ważnych biologicznie 2-alkilideno-1-oksoheterocykli z wykorzystaniem reakcji Hornera-Wadswortha-Emmonsa” Sesja Naukowa Instytutu Chemii Organicznej Politechniki Łódzkiej (Łódź, czerwiec 2008).
- 10) Anna Albrecht, Jacek F. Koszuk, Edyta Warzycha, Tomasz Wąsek, Tomasz Janecki „Synteza 2-alkilideno-1-oksoheterocykli z wykorzystaniem reagentów Hornera-Wadswortha-Emmonsa” VIII Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej (Łódź, kwiecień 2008).
- 11) Anna Albrecht, Jacek F. Koszuk, Tomasz Janecki, Kazimierz Studzian, Anna Janecka, Urszula Krajewska, Marek Różalski " Synteza 3-alkilideno-5-arylo-2-furanonów i 3-alkilideno-5-arylo-2-pirolidynonów" VIII Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej (Łódź, kwiecień 2008).
- 12) Anna Albrecht, Jacek F. Koszuk, Michał Kobuciński, Tomasz Janecki „Synteza 4,6-dipodstawionych pirydazyn-3(2*h*)-onów” X Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem (Łódź, listopad 2007).
- 13) Anna Albrecht, Jacek F. Koszuk, Tomasz Janecki „3-Alkoksy-2-dietoksyfosforylopropeniany etylu - synteza i zastosowania” 50 Jubileuszowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego (Toruń, wrzesień 2007).
- 14) Anna Albrecht „Wykorzystanie reagentów fosforo- i nitroorganicznych w syntezie α -alkilideno- γ -laktonów i γ -laktamów” Sesja doktorantów III-go roku (Łódź, grudzień 2006).
- 15) Anna Albrecht, Jacek F. Koszuk, Tomasz Janecki „Synteza i aktywność cytotoksyczna 3-alkilideno-5-arylo-2-furanonów i 3-alkilideno-5-arylo-2-pirolidynonów” IX Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem (Łódź, listopad 2006).
- 16) Anna Albrecht, Michał Kobuciński, Jacek Koszuk, Tomasz Janecki „2-Dietoksyfosforylo-4-oksoalkaniany jako użyteczne reagenty w syntezie α,β -nienasyconych laktonów i laktamów” XLIX Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego (Gdańsk, wrzesień 2006).
- 17) Anna Albrecht, Jacek, F. Koszuk, Tomasz Janecki, „Nowa metoda syntezy 2-(dietoksyfosforylo)-4-okso-arylobutanianów” VIII Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem (Łódź, listopad 2005).
- 18) Anna Albrecht, Edyta Warzycha, Tomasz Janecki, „Diastereo- i enancjoselektywna synteza 5-(arylohydroksymetylo)-3-metylidenodihydro-2-furanonów o potencjalnej aktywności cytotoksycznej” VII Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem (Łódź, listopad 2004).
- 19) Anna Albrecht, Tomasz Janecki, „Diastereo- i enancjoselektywna synteza 5-(arylohydroksymetylo)-3-metylidenodihydro-2-furanonów o potencjalnej aktywności cytotoksycznej” VII Sesja Posterowa Tematów Prac Dyplomowych Środowiska Chemików Łódzkich (Łódź, czerwiec 2004).

- 20) Anna Albrecht, Tomasz Janecki, „Diastereo- i enancjoselektywna synteza 5-(arylohydroksymetylo)-3-metylidenodihydro-2-furanonów o potencjalnej aktywności cytotoksycznej” XIII Nowoczesna Szkoła Chemii Organicznej (Szczyrk, marzec 2004).

I) Działalność dydaktyczna

I1. Organizacja Ścieżki Edukacyjnej na Wydziale Chemicznym Politechniki Łódzkiej

Rok 2017 tytuł: Chemia medyczna i leki przyszłości

Rok 2018 tytuł: Chiralność, czyli chemia w lustrzanym odbiciu

Rok 2019 tytuł: DNA na wyciągnięcie ręki

I2. Strategia syntezy związków organicznych (Technologia chemiczna), wykład, studia pierwszego stopnia, 30 godz

I3. Strategia syntezy związków organicznych (Technologia chemiczna), projekt, studia pierwszego stopnia, 30 godz

I4. Chemia organiczna I (Technologia chemiczna), laboratorium, studia pierwszego stopnia, 60 godz.

I5. Elektroniczne źródła informacji naukowej i technicznej (Chemia), ćwiczenia, studia pierwszego stopnia, 30 godz.

I6. Elektroniczne źródła informacji naukowej i technicznej (Nanotechnologia), ćwiczenia, studia pierwszego stopnia, 16 godz.

J) Opieka naukowa nad studentami w toku specjalizacji

J1. Opieka nad magisterskimi pracami dyplomowymi, Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny, rok akademicki 2017/2018 (1 osoba), rok akademicki 2018/2019 (1 osoby).

J2. Opieka nad inżynierskimi pracami dyplomowymi, Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny, rok akademicki 2017/2018 (1 osoby), rok akademicki 2018/2019 (2 osoby).

J3. Promotor pomocniczy, tytuł przewodu: Wykorzystanie strategii dekarboksylatywnych w syntezie związków heterocyklicznych" promotor – prof. dr hab. T. Gajda, Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny.

K) Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

K1. Aarhus University, Center for Catalysis, Aarhus, Dania, 2010-2012, staż podoktorski.

7.2. 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)	5	23	28
Publikacje w czasopismach nieznajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR)	0	0	0
Rozdziały w książkach	0	3	3
Całkowita liczba publikacji	5	26	31
Sumaryczny IF	12.807	102.349	115.156
Liczba cytowań publikacji	19	639	658
Liczba cytowań publikacji (z wyłączeniem autocytowań)	15	600	615
Indeks Hirscha	4	13	13
Kierownictwo projektów badawczych	0	1	1
Udział w projektach badawczych	2	1	3
Udział w konferencjach międzynarodowych	3	9	12
Udział w konferencjach krajowych	13	7	20

Anna Albrecht