

dr Bartosz Zambroń  
Instytut Chemii Organicznej PAN  
ul. M. Kasprzaka 44/52  
01-224 Warszawa

WARSZAWA, 2020

### **ZAŁĄCZNIK NR 3**

**DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA W SPRAWIE NADANIA  
STOPNIA DOKTORA HABILITOWANEGO**

### **AUTOREFERAT**

## SPIS TREŚCI

I. IMIĘ I NAZWISKO .....	3
II. WYKSZTAŁCENIE.....	3
III. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH.....	3
IV. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO.....	4
1. Tytuł osiągnięcia naukowego.....	4
2. Cykl powiązanych tematycznie artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe.....	4
3. Opis przeprowadzonych badań, których wyniki stanowią osiągnięcie naukowe.....	6
3.1 Wprowadzenie.....	6
3.1.1 Reakcje allilowania z zastosowaniem związków indoorganicznych.....	6
3.1.2 $\beta$ -Laktamy (azetydyn-2-ony) jako chiralne bloki budulcowe w syntezie organicznej.....	8
3.1.3 Koncepcja i cel przeprowadzonych badań.....	8
3.2 Efektywna 1,5-indukcja asymetryczna dalekiego zasięgu w reakcjach <i>N</i> -Ts-azetydyn-2-onów z aldehydami w obecności InI i katalitycznych ilości kompleksów Pd(0). Nowa metoda syntezy nie racemicznych częściowo zabezpieczonych (3 <i>Z</i> )-2,6- <i>anti</i> -endioli.....	9
3.3 Odwrócenie regioselektywności allilowania aldehydów $\epsilon$ -amido-alliloindami generowanymi z $\beta$ -laktamów w obecności InI i katalitycznych ilości kompleksów Pd(0). Nowa metoda syntezy nieracemicznych, wysoce podstawionych $\gamma$ -butyrolaktonów.....	13
3.4 1,5- i 1,4,5-Indukcja asymetryczna dalekiego zasięgu w stereoselektywnych reakcjach $\beta$ -laktamów z aldehydami. Efekt dodatku <i>N</i> -metyloimidazolu.....	19
3.5 Odwrócenie diastereoselektywności reakcji $\beta$ -laktamów z aldehydami w obecności InI i katalitycznych ilości kompleksów Pd(0). Nowa droga syntezy nieracemicznych częściowo zabezpieczonych (3 <i>E</i> )-2,6-endioli.....	29
3.6 Kontrola stereoselektywności w reakcjach 4-etynylo- $\beta$ -laktamów z aldehydami w obecności InI, katalitycznych ilości kompleksów Pd(0) i różnych <i>N</i> -ligandów.....	35
3.7 Chelatowane związki indoorganiczne. Perspektywy regio- i stereokontroli w reakcjach addycji do związków karbonylowych.....	40
3.8 Podsumowanie.....	41
3.9 Cytowana literatura.....	43
V. POZOSTAŁE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWO – BADAWCZE.....	44
1. Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR).....	44
2. Monografie i rozdziały w książkach.....	45
3. Wskaźniki dokonań naukowych .....	46
4. Kierowanie oraz udział w krajowych i międzynarodowych projektach badawczych.....	46
5. Udział w konsorcjach i sieciach badawczych.....	47
6. Staże w krajowych i zagranicznych ośrodkach naukowych lub akademickich.....	47
7. Udział w krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych.....	48
7.1 Prezentacje wyników i wystąpienia wnioskodawcy.....	48
7.2 Prezentacje wyników i wystąpienia studentów wykonujących badania pod opieką wnioskodawcy.....	49
8. Recenzowanie publikacji w czasopismach krajowych i międzynarodowych.....	49
9. Krajowe i międzynarodowe nagrody i wyróżnienia za działalność naukową.....	49
VI. OSIĄGNIĘCIA DYDAKTYCZNE ORAZ POPULARYZUJĄCE NAUKĘ.....	49
1. Kierowanie i opieka nad pracami magisterskimi.....	49
2. Inne osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki.....	49

## **I. IMIĘ I NAZWISKO**

Bartosz Krzysztof Zambroń

## **II. WYKSZTAŁCENIE**

2001-2006 - magister inżynier, Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej  
Zakład Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych  
praca magisterska: „Reakcje cyjanohydryn z 1,Ω-dihaloalkanami w warunkach zasadowych”  
promotor: prof. dr hab. Michał Fedoryński (PW)  
prof. dr hab. Sławomir Jarosz (IChO PAN)

2006-2011 - doktor nauk chemicznych, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa  
rozprawa doktorska: „Reakcje alkilowania nukleofilowych arenów 4-acyloksyazetydynonami”  
promotor: prof. dr hab. Marek Chmielewski

## **III. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH**

10.2009 – 11.2009: Universite de Reims, Champagne-Ardene; Reims, Francja;  
pobyt badawczy w zespole prof. Jana Szymoniaka

02.2011 – 10.2011: Uniwersytet Jagielloński w Krakowie; Wydział Chemii; Kraków, Polska;  
staż podoktorski w zespole prof. dr hab. Jacka Młynarskiego

11.2011 – 10.2013: Politechnika Federalna w Lozannie (EPFL); Lozanna, Szwajcaria  
staż podoktorski w zespole prof. Pierre'a Vogela

01.2014 – 06.2019: Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, Polska  
asystent w zespole prof. dr hab. Bartłomieja Furmana

od 06.2019 : Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, Polska  
adiunkt w zespole prof. dr hab. Bartłomieja Furmana

### III. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

#### 1. Tytuł osiągnięcia naukowego

Reakcje chiralnych związków inoorganiczných generowanych z 4-winylo- oraz 4-etynylo- $\beta$ -laktamów z aldehydami w obecności InI i katalitycznych ilości Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

#### 2. Cykl powiązanych tematycznie artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe

(\* - autor korespondencyjny, IF - zgodnie z datą publikacji):

**H1.** Klimczak, U. K.; Zambroń, B. K.\* Effective 1,5-stereocontrol in Pd(0)/InI promoted reactions of chiral *N*-Ts- 4-vinylazetidín-2-ones with aldehydes. An efficient entry into nonracemic semi-protected (3*Z*)-2,6-*anti*-enediols. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6796.

(Punktacja MNiSW = 140, IF<sub>2015</sub> = 6.567)

Praca wyróżniona w *Synfacts*: Yamamoto, H.; Tsuji, H. *Synfacts* **2015**, *11*, 0726

Praca wyróżniona w *Cheminform* **2015**, *46*

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na określeniu celu naukowego oraz zaplanowaniu i koordynacji badań. Wykonałem większość przedstawionych w publikacji prac eksperymentalnych w tym badania wstępne i optymalizację warunków reakcji. Następnie zsyntezowałem szereg substratów, które przekształciłem w (3*Z*)-2,6-*anti*-endiolo i alkohole homoallilowe w celu określenia zakresu zastosowania przedstawionej metody (~90% przedstawionych w publikacji). Ponadto przeprowadziłem szereg przekształceń otrzymanych produktów w celu wyznaczenia ich struktury i zaprezentowania potencjalnych zastosowań opracowanej metody w syntezie chiralnych związków heterocyklicznych. Zarejestrowałem część widm NMR (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F) oraz wykonałem niezbędne pomiary właściwości fizyko-chemicznych otrzymanych związków (temperatura wrzenia lub topnienia, skręcalność optyczna itd.). Zinterpretowałem i opisałem wszystkie wyniki pomiarów analitycznych (NMR, IR, HR-MS, chromatogramy HPLC itd.) dotyczące wszystkich otrzymanych związków. Zaproponowałem mechanizm reakcji. W całości przygotowałem manuskrypt wraz z częścią eksperymentalną (Electronic Supplementary Information - ESI) i przeprowadziłem proces publikacji (korespondencja z wydawnictwem, ustosunkowanie się do otrzymanych recenzji i uwag edytora, wprowadzanie sugerowanych zmian, korekcji błędów itd.). Badania przedstawione w publikacji wykonałem w ramach kierowanego przeze mnie grantu. Mój udział procentowy szacuję na 90%.*

**H2.** Klimczak, U.; Staszewska-Krajewska, O.; Zambroń, B. K.\* Reverse regioselectivity in Pd(0)/InI-mediated allylation of aldehydes with  $\epsilon$ -amido-allylindiums generated from  $\beta$ -lactams. A new entry to non-racemic highly substituted  $\gamma$ -butyrolactones. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 26451

(Punktacja MNiSW = 100, IF<sub>2016</sub> = 3.108)

Praca wyróżniona w *Cheminform* **2016**, *47*

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na określeniu celu naukowego oraz zaplanowaniu i koordynacji badań. Wykonałem również znaczną część przedstawionych w publikacji prac eksperymentalnych, w tym badania wstępne i część eksperymentów przeprowadzonych w celu optymalizacji warunków reakcji. Zsyntezowałem również część  $\gamma$ -butyrolaktonów (~ 35% przedstawionych w publikacji) w ramach prac nad określeniem zakresu zastosowania przedstawionej metody. Ponadto przeprowadziłem szereg eksperymentów w celu wyznaczenia mechanizmu reakcji i weryfikacji potencjalnych zastosowań opracowanej metody w syntezie asymetrycznej. Zredagowałem manuskrypt z wyłączeniem części eksperymentalnej (Electronic Supplementary Information - ESI) i przeprowadziłem proces publikacji (korespondencja z wydawnictwem, ustosunkowanie się do otrzymanych recenzji i uwag edytora, wprowadzanie sugerowanych zmian, korekcji błędów itd.). Badania przedstawione w publikacji wykonałem w ramach kierowanego przeze mnie grantu. Mój udział procentowy szacuję na 55%.*

**H3.** Plata, P.; Klimczak, U.; Zambroń, B. K.\* Acyclic Remote 1,5-and 1,4,5-Stereocontrol in the Catalytic Stereoselective Reactions of  $\beta$ -Lactams with Aldehydes: The Effect of the *N*-Methylimidazole Ligand. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14527.

(Punktacja MNiSW = 140, IF<sub>2018/2019</sub> = 4.745)

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na określeniu celu naukowego oraz zaplanowaniu i koordynacji badań. Wykonałem większość przedstawionych w publikacji prac eksperymentalnych w tym badania wstępne i część eksperymentów w celu optymalizacji warunków reakcji. Następnie zsyntezowałem szereg (3Z)-2,6-anti-endioli i alkoholi homoallilowych (~ 75% przedstawionych w artykule) w celu określenia zakresu zastosowania przedstawionej metody. Ponadto przeprowadziłem szereg przekształceń otrzymanych produktów w celu wyznaczenia ich struktury i zaprezentowania potencjalnych zastosowań opracowanej metody w syntezie chiralnych kaprolaktonów. Zarejestrowałem większość widm NMR (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F) oraz wykonałem niezbędne pomiary właściwości fizyko-chemicznych otrzymanych związków (temperatura wrzenia lub topnienia, skręcalność optyczna itd.). Przygotowałem manuskrypt z wyłączeniem części eksperymentalnej i przeprowadziłem proces publikacji (korespondencja z wydawnictwem, ustosunkowanie się do otrzymanych recenzji i uwag edytora, wprowadzanie sugerowanych zmian, korekcji błędów itd.). Badania przedstawione w publikacji wykonałem w ramach kierowanego przeze mnie grantu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.*

**H4.** Domin, S.; Plata, P.; Zambroń, B. K.\* Diastereoselectivity switch in the Pd(0)/InI-mediated reactions of  $\beta$ -lactams with aldehydes. An entry into nonracemic semi-protected (3E)-2,6-enediols. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12268.

(Punktacja MNiSW = 140, IF<sub>2018/2019</sub> = 4.745)

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na określeniu celu naukowego oraz zaplanowaniu i koordynacji badań. Wykonałem większość przedstawionych w publikacji prac eksperymentalnych w tym badania wstępne i część eksperymentów w celu optymalizacji warunków reakcji. Następnie zsyntezowałem szereg (3E)-2,6-anti-endioli i alkoholi homoallilowych (~ 80% przedstawionych w artykule) w celu określenia zakresu zastosowania przedstawionej metody. Zarejestrowałem większość widm NMR (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F) oraz wykonałem niezbędne pomiary właściwości fizyko-chemicznych otrzymanych związków (temperatura wrzenia lub topnienia, skręcalność optyczna itd.). Zinterpretowałem i opisałem wszystkie wyniki pomiarów analitycznych (NMR, IR, HR-MS, chromatogramy HPLC itd.) dotyczące wszystkich otrzymanych związków. Przygotowałem manuskrypt wraz z częścią eksperymentalną i przeprowadziłem proces publikacji (korespondencja z wydawnictwem, ustosunkowanie się do otrzymanych recenzji i uwag edytora, wprowadzanie sugerowanych zmian, korekcji błędów itd.). Badania przedstawione w publikacji wykonałem w ramach kierowanego przeze mnie grantu. Mój udział procentowy szacuję na 80%.*

**H5.** Domin, S.; Kędzierski, J.; Zambroń, B. K.\* Remote 1,5-Stereoselectivity Control by an *N*-Ligand Switch in the Pd(0)/InI-Promoted Reactions of 4-Ethynyl- $\beta$ -lactams with Aldehydes. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3904

(Punktacja MNiSW = 140, IF<sub>2018/2019</sub> = 6.555)

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na określeniu celu naukowego oraz zaplanowaniu i koordynacji badań. Wykonałem część przedstawionych w publikacji prac eksperymentalnych w tym badania wstępne i część eksperymentów w celu optymalizacji warunków reakcji. Zsyntezowałem, również część substratów i allendioli (35% przedstawionych w publikacji) w ramach prac nad określeniem zakresu zastosowania przedstawionej metody. Zarejestrowałem część widm NMR (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F). Zinterpretowałem i opisałem wszystkie wyniki pomiarów analitycznych (NMR, IR, HR-MS, chromatogramy HPLC itd.) dotyczące części otrzymanych związków. Przygotowałem manuskrypt wraz z częścią eksperymentalną i przeprowadziłem proces publikacji (korespondencja z wydawnictwem,*

ustosunkowanie się do otrzymanych recenzji i uwag edytora, wprowadzanie sugerowanych zmian, korekcji błędów itd.). Badania przedstawione w publikacji wykonałem w ramach kierowanego przeze mnie grantu. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

**H6.** Zambroń, B. K.\* Internal Chelation within Functionalized Organoindium Reagents: Prospects for Regio- and Stereocontrol in the Allylation, Propargylation and Allenylation of Carbonyl Compounds. *Synthesis* **2020**, 52, 1147.

(Punktacja MNiSW = 70, IF<sub>2018</sub> = 2.867)

Artykuł przeglądowy napisany na zaproszenie redaktora głównego *Synthesis*, Prof. P. Knochela podsumowujący doniesienia literaturowe w zakresie reakcji chelatowanych allilo-, propargilo- i allenilo-indów ze związkami karbonyłowymi w tym publikacje H1-H5.

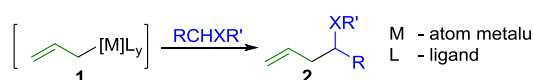
Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu badań literaturowych, zredagowaniu tekstu manuskryptu, przygotowaniu elementów graficznych i przeprowadzeniu procesu publikacji (korespondencja z wydawnictwem, ustosunkowanie się do otrzymanych recenzji i uwag edytora, wprowadzanie sugerowanych zmian, korekcji błędów itd.). Mój udział procentowy szacuję na 100%.

### 3. Opis przeprowadzonych badań stanowiących osiągnięcie naukowe

#### 3.1 Wprowadzenie

##### 3.1.1 Reakcje allilowania z zastosowaniem związków inoorganicznych

Reakcje allilowania związków karbonylowych oraz imin i ich syntetycznych ekwiwalentów za pomocą związków metaloorganicznych **1** stanowią jedne z najbardziej użytecznych transformacji w syntezie organicznej (Schemat 1).<sup>1</sup> W ich wyniku równocześnie tworzone jest wiązanie węgiel-węgiel, a w cząsteczce adduktu **2** generowane jest co najmniej jedno nowe centrum stereogeniczne i przynajmniej dwie ważne i łatwo modyfikowalne grupy funkcyjne, tj. wiązanie podwójne węgiel-węgiel i grupa hydroksylowa lub aminowa. Powstające w wyniku tego procesu chiralne alkohole lub aminy homoallilowe **2** są elementami budowy produktów naturalnych i syntetycznych związków wykazujących interesujące właściwości biologiczne. Przede wszystkim stanowią one jednak bardzo użyteczne bloki budulcowe, które znajdują zastosowanie w syntezie szerokiej gamy wysoce pożądaných chiralnych związków organicznych takich jak β-aminokwasy, naturalne i syntetyczne polipropioniany, antybiotyki makrolidowe czy biologiczne czynniki alkaloidy.<sup>1c</sup>

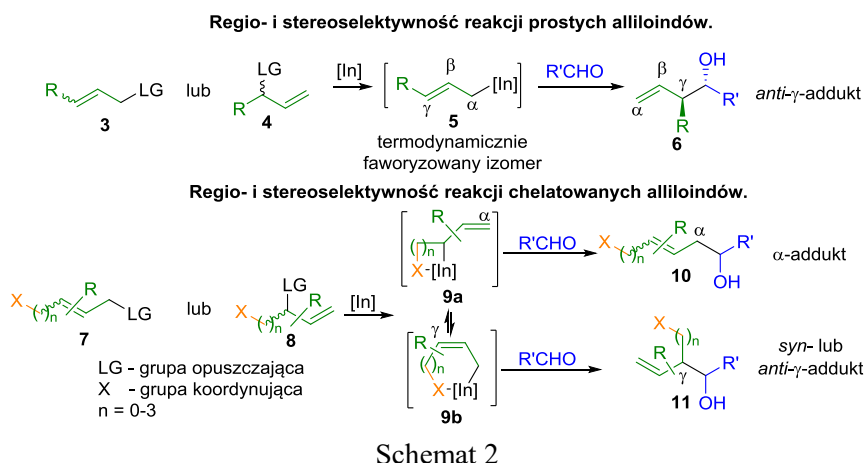


Schemat 1

Poczynając od pierwszego przykładu addycji alliloindu do związków karbonylowych prowadzonej w rozpuszczalniku organicznym (DMF) zaprezentowanym w 1988 roku przez zespół Araki'ego<sup>2</sup> i kolejnego przełomowego odkrycia autorstwa Li i Chana,<sup>3</sup> którzy w 1991 roku wykazali, że tego typu procesy mogą być skutecznie prowadzone również w roztworach wodnych, allilowania, jak również allenylowania/propargilowania z użyciem związków inoorganicznych zyskują coraz większą popularność.<sup>4</sup> Wynika to z wielu unikalnych cech tych reagentów, które powodują, że związki inoorganiczne stanowią interesującą alternatywę dla ich bardziej tradycyjnych odpowiedników, takich jak metaloorganiczne związki litu, magnezu czy cynku. Ze względu na stosunkowo niską zasadowość i selektywną nukleofilowość związki inoorganiczne są względnie stabilne na powietrzu, odporne na wilgoć oraz wykazują znakomitą tolerancję wobec szeregu ważnych grup funkcyjnych, takich jak atomy halogenów, grupa estrowa, nitrowa, amidowa czy hydroksylowa.<sup>4</sup> Cechy te znacznie ułatwiają zarówno wytwarzanie organoindów, jak również wykonywanie wszelkich operacji z ich użyciem, jak np. brak konieczności stosowania, inaczej niezbędnych, grup zabezpieczających, możliwość prowadzenia reakcji w nieosuszanych i nieodtlenianych rozpuszczalnikach organicznych

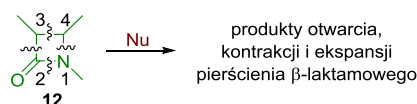
lub, jak wspomniano wcześniej, roztworach wodnych, czy nawet w samej wodzie. Jest to szczególnie istotne w przypadku reakcji z udziałem substratów rozpuszczalnych w wodzie, takich jak cukry, co pozwala na ich bezpośrednią funkcjonalizację. Ponadto w przeciwieństwie do ich analogów, szczególnie związków cyny i ołowiu, związki indoorganiczne charakteryzuje bardzo niska toksyczność, co pozwala na ich szerokie zastosowanie i jest korzystne z punktu widzenia tzw. „zielonej chemii”. Co istotne, reakcje z udziałem związków indoorganicznych bardzo często przebiegają ze znakomitą stereoselektywnością, nieosiągalną w przypadku zastosowania tradycyjnych związków metaloorganicznych zawierających inne atomy metalu. Proste związki allilo- oraz propargilo/allenilo-indoorganiczne generuje się najczęściej *in situ* z odpowiednich halogenków allilowych lub propargilowych działaniem metalicznego indu, rzadziej poprzez transmetalowanie metal-ind w metaloorganicznych związkach cyny, rtęci oraz magnezu.<sup>4</sup> W 1999 roku w zespole Marshalla opracowana została nowa, niezwykle użyteczna metoda wytwarzania optycznie czynnych alleniloindów z enancjomerycznie wzbogaconych mesylanów propargilowych na drodze redukcyjnego transmetalowania generowanych *in situ*  $\pi$ -propargilowych kompleksów palladu (II) za pomocą jodu indu (I).<sup>5</sup> W kolejnych latach wykazano, że opracowana metoda ma szeroki zakres zastosowania i w nieznacznie zmodyfikowanych warunkach reakcji wiele różnego typu pochodnych alkoholi allilowych i propargilowych, jak również bardziej wyszukanych substratów, na przykład winylooksirany,<sup>6</sup> może zostać selektywnie przekształconych w związki allilo- lub propargilo/allenilo-indoorganiczne.<sup>4h</sup> Nieco później Grigg zaproponował podobne podejście, w którym alliloindy są wytwarzane na drodze redukcyjnego transmetalowania metalicznym indem  $\pi$ -allilowych kompleksów palladu (II) generowanych *in situ* z jodków arylowych i allenów bądź 1,3-dienów.<sup>7</sup> Dzięki dużej dostępności związków indoorganicznych i niewątpliwym zaletom procesów przebiegających z ich udziałem reakcje te są chętnie stosowane. W ciągu ostatnich trzech dekad w literaturze zostało opisanych wiele przykładów allilowania (jak również propargilowania i allenilowania) różnego typu elektrofilu takich jak związki karbonylowe, iminy, hydrazony, epoksydy itp.<sup>4</sup> Jednak ogromna większość tych prac dotyczy najprostszych, achiralnych reagentów **5** przedstawionych na Schemacie 2. Z drugiej strony, przykłady alliloindów **9** (podobnie allenilo/propargilo-indów), zawierających grupy funkcyjne, a w szczególności takie, które są w stanie koordynować do atomu metalu, tworząc chelatowane struktury cykliczne, są bardzo rzadkie, a reakcje z ich udziałem mało poznane.<sup>8</sup> Wykazano, iż stosunkowo stabilne konfiguracyjnie związki indoorganiczne ulegają szybkiej izomeryzacji na drodze metalotropowego przesunięcia 1,3 atomu indu wzdłuż układu allilowego, przy czym faworyzowana jest struktura **5**, w której metal zajmuje najmniej zatłoczoną sterycznie pozycję, a wiązanie podwójne węgiel-węgiel ma konfigurację (*E*) (Schemat 2).<sup>4,8</sup> Dlatego addycje mono- podstawionych prostych alliloindów przebiegające według mechanizmu  $S_E2'$  przez cykliczny stan przejściowy, poza nielicznymi wyjątkami, prowadzą do produktów rozgałęzionych **6** tzw.  $\gamma$ -adduktów o konfiguracji *anti*.<sup>4</sup> Co istotne, na skutek stabilizacji wynikającej z koordynacji atomu indu, w przypadku chelatowanych związków indoorganicznych **9**, metal może zajmować również bardziej zatłoczoną sterycznie pozycję  $\gamma$ , jak w strukturze **9a**.<sup>8</sup> Prowadzi to do odwrócenia regioselektywności reakcji, a także ma istotny wpływ na stereoselektywność procesu. Dlatego zastosowanie chelatowanych związków indoorganicznych **9** pozwala otrzymać w bardzo selektywny sposób  $\alpha$ - bądź  $\gamma$ -addukty **10** lub **11**, w zależności od ich struktury, położenia grupy chelatującej, wielkości pierścienia, typu elektrofila oraz warunków reakcji. Na szczególną uwagę zasługują reakcje chelatowanych związków indoorganicznych **9a** prowadzące do niedostępnych na drodze allilowania z użyciem prostych allilometali **5**, liniowych  $\alpha$ -adduktów **10**.<sup>8</sup> W przypadku zastosowania chiralnych reagentów **9a**, reakcje te mogą przebiegać z bardzo efektywną indukcją asymetryczną dalekiego zasięgu prowadząc do posiadających odległe centra stereogeniczne pochodnych homoallilowych, trudnych do otrzymania na drodze innych znanych metod.<sup>9</sup> Tego rodzaju procesy są głównym przedmiotem badań, których wyniki przedstawiono w przedłożonym wniosku.





### 3.1.2. $\beta$ -Laktamy (azetydyn-2-ony) jako chiralne bloki budulcowe w syntezie organicznej

Dzięki powszechnie znanej aktywności antybiotycznej  $\beta$ -laktamów, opracowano wiele znakomych asymetrycznych metod syntezy tych związków.<sup>10</sup> Z tego powodu różnie podstawione i skonfigurowane optycznie czynne azetydyn-2-ony są stosunkowo łatwo dostępne w obu formach enancjomerycznych z bardzo wysoką czystością optyczną. Wysoka reaktywność  $\beta$ -laktamów wynikająca z naprężeń w czterocłonowym pierścieniu, a także sztywność ich struktury, która powoduje, że reakcje z ich udziałem zachodzą często z bardzo wysoką stereoselektywnością powoduje, że związki te są chętnie wykorzystywane jako chiralne bloki budulcowe w syntezie różnej klasy produktów nie zawierających pierścienia  $\beta$ -laktamowego, takich jak  $\alpha$ - i  $\beta$ -aminokwasy czy biologicznie czynne alkaloidy.<sup>11</sup> W literaturze można odnaleźć liczne przykłady wewnątrz- i międzycząsteczkowych reakcji z udziałem  $\beta$ -laktamów **12** przebiegających poprzez rozerwanie każdego z czterech tworzących pierścień wiązań pod wpływem różnego rodzaju czynników nukleofilowych (Schemat 3). Jednak w momencie rozpoczęcia prac badawczych, których wyniki stanowią osiągnięcie naukowe przedstawione w przedłożonym wniosku nieznane były żadne przykłady reakcji  $\beta$ -laktamów z elektrofilami.<sup>12</sup>

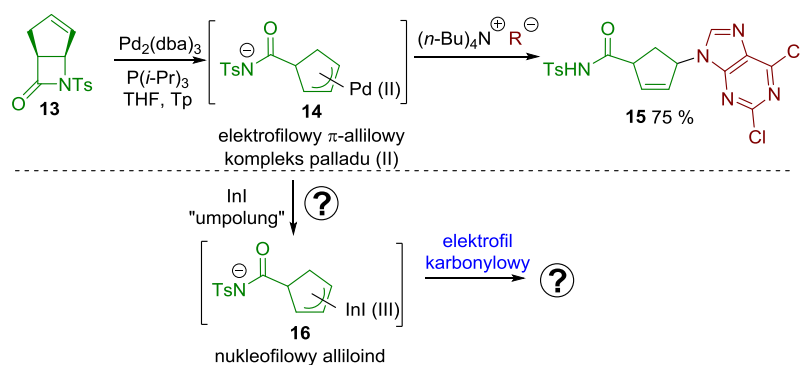


Schemat 3

### 3.1.3 Koncepcja i cel przeprowadzonych badań

Bezpośrednią inspiracją podjętych przez nas badań była praca Morgansa, w której chiralny bicykliczny  $\beta$ -laktam **13** posłużył jako substrat w syntezie leku przeciwwirusowego Abacavir (Schemat 4).<sup>13</sup> Kluczowym etapem przedstawionej sekwencji przemian było otwarcie pierścienia  $\beta$ -laktamowego w związku **13** pod wpływem katalizatora palladowego z utworzeniem elektrofilowego  $\pi$ -allilowego kompleksu-palladu (II) **14**, który w następczej reakcji z solą tetrabutylamoniovą 2,6-dichloropuryny w roli nukleofila ulegał przekształceniu w związek przejściowy **15**. Można było oczekiwać, że w przedstawionych w części 3.1.1 warunkach opracowanych przez Marshalla<sup>5</sup> będzie możliwe transmetalowanie Pd-In w wygenerowanym tak  $\pi$ -allilowym kompleksie-palladu (II) **14** z utworzeniem chiralnego alliloindu **16**, który z kolei powinien reagować z elektrofilami. Celem planowanych badań było zweryfikowanie powyższego założenia a następnie zbadanie przebiegu oraz selektywności oczekiwanej reakcji i opracowanie na tej podstawie nowej metody syntezy chiralnych wysoce sfunkcjonalizowanych alkoholi i amin homoallilowych z łatwo dostępnych optycznie czynnych  $\beta$ -laktamów.





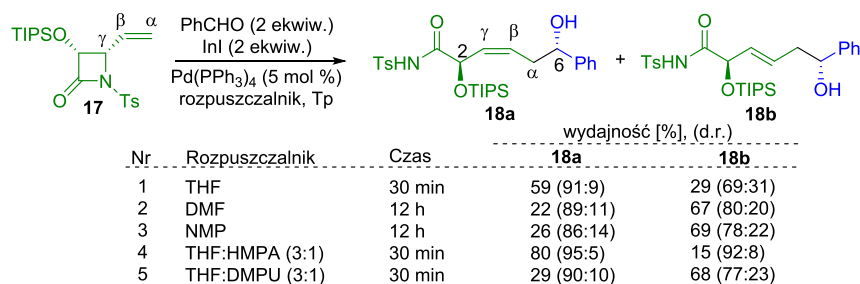
Schemat 4

**3.2 Efektywna 1,5-indukcja asymetryczna dalekiego zasięgu w reakcjach *N*-Ts-azetydyn-2-onów z aldehydami w obecności InI i katalitycznych ilości kompleksów Pd(0). Nowa metoda syntezy nie racemicznych częściowo zabezpieczonych (3*Z*)-2,6-*anti*-endioli.** (Komunikat **H1**. Klimczak, U. K.; Zambroń, B. K.\* Effective 1,5-stereocontrol in Pd(0)/InI promoted reactions of chiral *N*-Ts- 4-vinylazetidin-2-ones with aldehydes. An efficient entry into nonracemic semi-protected (3*Z*)-2,6-*anti*-enediols. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6796).

Głównym celem tego etapu badań było zweryfikowanie możliwości wytwarzania chiralnych alliloindów z 4-winylo-β-laktamów na drodze transmetalowania Pd-In w generowanych *in situ* π-allilowych kompleksach palladu (II) za pomocą InI, a następnie zbadanie reakcji tak powstałych reagentów z aldehydami. Jako związek modelowy zastosowany został racemiczny *cis*-4-winylo-azetydyn-2-on **17** otrzymany na drodze sekwencji standardowych reakcji. Zadaniem silnie elektronoakceptorowej grupy tosyłowej przyłączonej do atomu azotu było ułatwienie rozerwania wiązania C4-N w reakcji z katalizatorem palladowym. Tworzący dużą zawadę steryczną podstawnik OTIPS na węglu C3 β-laktamu miał natomiast zapewnić wysoką diastereoselektywność reakcji.

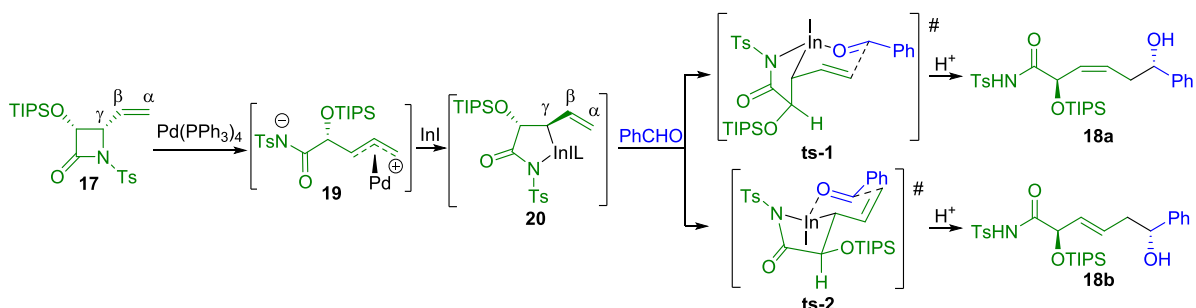
W pierwszej kolejności modelowy substrat **17** został wprowadzony w reakcję z benzaldehydem w warunkach opracowanych w zespole Takemoto dla analogicznych reakcji 2-winylo-azyrydyn (Schemat 5, Nr 1).<sup>14</sup> Reakcja prowadzona była w warunkach typu Barbiera (jednoetapowo, w obecności aldehydu) w obecności 2 ekwiw. InI i 5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> w bezwodnym THF-ie w temperaturze pokojowej. Po 30 minutach stwierdziliśmy pełną konwersję substratu (TLC) i powstawanie dwóch produktów allilowania **18a-18b** z wysoką sumaryczną wydajnością 88% oraz zaskakującą, całkowitą α-regioselektywnością. Badania wpływu rozpuszczalnika na wynik reakcji pozwoliły stwierdzić, że zastosowanie THF-u z dodatkiem HMPA w proporcji 3:1 daje optymalny wynik i pozwala znacznie zwiększyć wydajność jak również diastereoselektywność reakcji (Schemat 5, Nr 4). W tych warunkach pożądaný (3*Z*)-2,6-*anti*-endiol **18a** powstał z wydajnością 80% i znakomitą selektywnością (95:5 d.r.). Co ciekawe, zastosowanie polarnych aprotycznych rozpuszczalników (DMF, NMP), jak również zastąpienie HMPA mniej toksycznym DMPU spowodowało odwrócenie (3*Z*)/(3*E*)-selektywności procesu i utworzenie α-adduktu **18b** posiadającego (3*E*)-podstawione wiązanie podwójne w przewodzie (Schemat 5, Nr 2, 3 i 5). Prowadzenie reakcji w niepolarnych rozpuszczalnikach organicznych (heksan, toluen, Et<sub>2</sub>O) skutkowało tylko częściową konwersją substratu w ciągu 24 h, natomiast zastosowanie rozpuszczalników protonowych (MeOH, EtOH, THF/woda) prowadziło do skomplikowanej mieszaniny produktów w tym różnych ilości związków **18a** i **18b**. Warto podkreślić, że reakcje allilowania związkami indoorganicznymi (podobnie jak innymi allilometalami generowanymi *in situ*) zachodzące na mniej podstawionym atomie węgla układu allilowego tzw. pozycji α są nieuprzywilejowane i bardzo rzadkie.<sup>4,8</sup> Na przykład, reakcje strukturalnie spokrewnionych 2-winylo-azyrydyn w identycznych warunkach dają prawie wyłącznie 1,3-aminoalkohole z terminalnym wiązaniem podwójnym będące produktami typowego γ-

allilowania.<sup>14</sup> Na uwagę zasługuje ponadto bardzo wysoka (3*Z*)-selektywność przemiany, jak również znakomity stopień odległej 1,5-indukcji asymetrycznej w głównym, (3*Z*)-podstawionym, produkcie **18a**.



Schemat 5

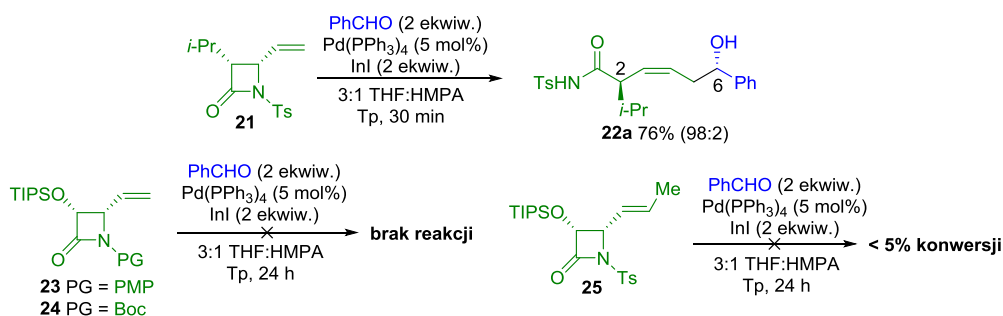
Na podstawie zaobserwowanej regio- i stereoselektywności przedstawionej reakcji zaproponowany został jej mechanizm przedstawiony na Schemacie 6. W wyniku stereoselektywnego otwarcia pierścienia 4-winylo-azetydyn-2-onu działaniem Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> zachodzącego z odwróceniem konfiguracji na centrum stereogenicznym C4 utworzony zostaje elektrofilowy  $\pi$ -allilowy kompleks palladu (II) **19**. W wyniku następnego transmetalowania Pd-In z udziałem InI przebiegającego z retencją konfiguracji zostaje on następnie przekształcony w chelatowany, *trans*-podstawiony alliloind **20** wykazujący właściwości nukleofilowe. W tym nietypowym cyklicznym związku inoorganicznym atom metalu zajmuje zazwyczaj niepreferowaną, bardziej zatłoczoną sterycznie pozycję  $\gamma$  na skutek dodatkowej stabilizacji płynącej z chelatowania przez zdeprotonowaną grupę *N*-Ts-amidową obecną w strukturze tego reagenta. W konsekwencji w tym przypadku allilowanie zachodzi na, zazwyczaj niepreferowanym, mniej podstawionym końcu układu allilowego w czego wynika nietypowa, bardzo wysoka  $\alpha$ -regioselektywność omawianego procesu. Addycja do grupy karbonylowej aldehydu zachodzi najprawdopodobniej poprzez bicykliczne, sztywne stany przejściowe **ts-1** i **ts-2**, w których grupa związana z indem przyjmuje pozycję odpowiednio aksjalną i ekwatorialną, co prowadzi do produktów **18a** i **18b** w różnej proporcji w zależności od zastosowanych warunków reakcji. Udział tych bicyklicznych stanów przejściowych tłumaczy zarówno konfigurację wiązania podwójnego w produktach, jak również bardzo wysoką indukcję asymetryczną dalekiego zasięgu. Warto podkreślić, że w obydwu zaproponowanych strukturach **ts-1** i **ts-2** związek inoorganiczny **20** ma tę samą konfigurację *trans*, a przyjmuje jedynie inną konformację. Charakter subtelnych oddziaływań decydujący o preferencji wybranej konformacji alliloindu **20** w obecności poszczególnych typów rozpuszczalnika i w konsekwencji proporcji stanów przejściowych **ts-1** i **ts-2** oraz produktów **18a** i **18b** nie został jednak dotychczas zbadany i pozostaje niejasny.



Schemat 6

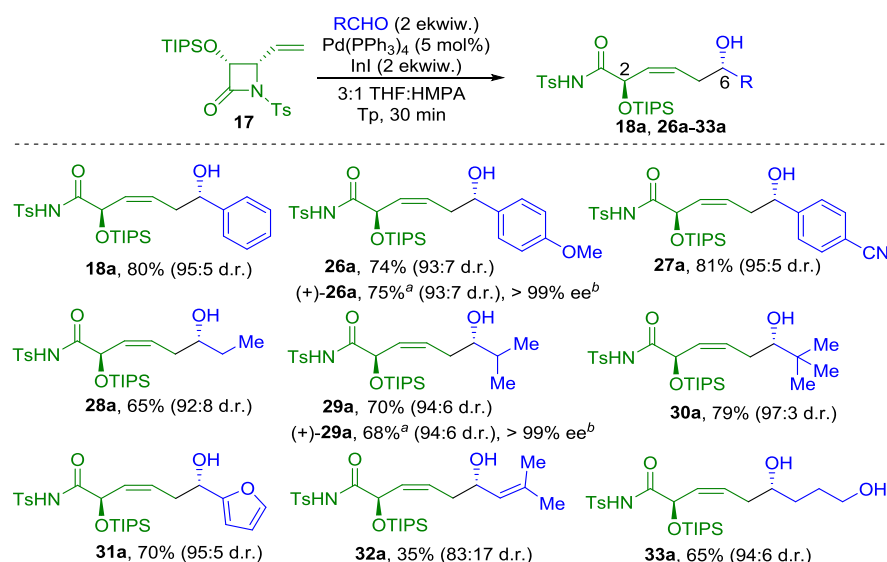
W kolejnym etapie badań został pobieżnie określony wpływ struktury  $\beta$ -laktamu na przebieg i wynik reakcji prowadzącej do (3*Z*)-podstawionych produktów (Schemat 7). W tym celu zsyntetyzowane zostały a następnie wprowadzone w reakcje z benzaldehydem  $\beta$ -laktamy **21**, **23-25** różniące się podstawieniem pierścienia azetydyn-2-onu oraz grupy winylowej. W wyniku reakcji

azetydyn-2-onu **21** z podstawnikiem izopropylowym w pozycji C3 otrzymany został oczekiwany alkohol homoallilowy **22a** z wysoką wydajnością i znakomitą regio- i stereoselektywnością. Przykład ten pokazuje, że również reakcje substratów posiadających mniejsze od OTIPS podstawniki w tej pozycji pierścienia mogą przebiegać wydajnie z równie efektywną 1,5-indukcją asymetryczną. Z drugiej strony zastąpienie tosyłu powszechniej używanymi grupami zabezpieczającym tj. PMP i Boc w  $\beta$ -laktamach **23** i **24** spowodowało całkowitą obojętność tych substratów, co pokazuje, że jedynie  $\beta$ -laktamy posiadające silnie elektronoakceptorowe grupy w tej pozycji mogą być stosowane w opracowanych warunkach. Również zastąpienie grupy winylowej grupą (*E*)-propenylową w azetydyn-2-onie **25**, spowodowało drastyczny spadek reaktywności tak podstawionego substratu. Wynika to najprawdopodobniej ze zwiększonej gęstości elektronowej i/lub zawady sterycznej w wiązaniu podwójnym tej grupy na skutek czego utrudniona jest reakcja z nukleofilowym Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.



Schemat 7

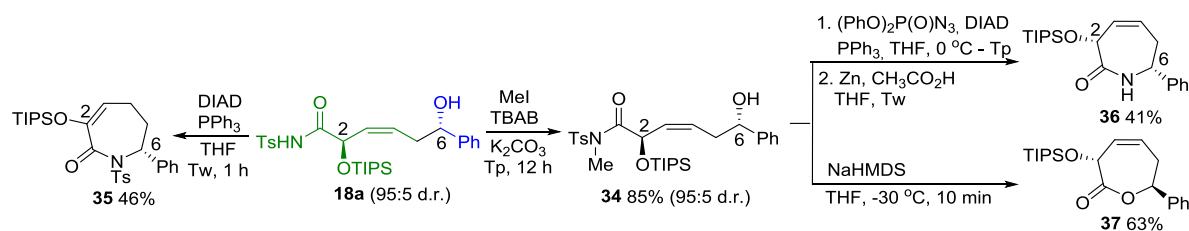
Następnie w wyniku serii eksperymentów przeprowadzonych z udziałem  $\beta$ -laktamu **17** i modelowych aldehydów różnego typu zbadany został wpływ struktury aldehydu na wydajność i selektywność allilowania (Schemat 8). We wszystkich reakcjach z udziałem aldehydów aromatycznych, zarówno bogatych, jak i ubogich w elektrony, włączając heteroaromatyczny furfural, oczekiwane (3*Z*)-podstawione produkty **18a**, **26a-27a** i **31a** powstały z wysoką wydajnością, (3*Z*)-selektywnością i bardzo efektywną 1,5-indukcją asymetryczną. Również reakcje z udziałem aldehydów alifatycznych zaszły z równie wysoką 2,6-*anti*-, aczkolwiek nieco słabszą (3*Z*)-selektywnością, z czego wynika nieznacznie obniżona wydajność związków **28a-29a** i **33a**. Jedynie  $\alpha,\beta$ -nienasycony 3-metylobutan-2-enal okazał się niekompatybilny w warunkach reakcji, dając oczekiwany (3*Z*)-endiol **32a** ze słabą wydajnością 35% i zauważalnie niższą 2,6-*anti*-selektywnością. Co ciekawe, zastosowanie sterycznie zatłoczonego aldehydu piwalowego nie miało zauważalnego wpływu na szybkość i wynik reakcji, dostarczając produkt **30a** z wysoką wydajnością i czystością diastereoizomeryczną. Również użycie aldehydu 4-hydroksybutyrowego (występującego w roztworze głównie w formie chemiacetalu) dało oczekiwany produkt **33a**, pokazując, że substraty posiadające niezabezpieczone grupy hydroksylowe, mogą również być z powodzeniem allilowane w opracowanych warunkach. Co ważne, reakcje  $\beta$ -laktamu (-)-**17** w postaci enancjomerycznie wzbogaconej (>99% ee według HPLC) z wybranymi aldehydami zaowocowały pożądanymi optycznie czynnymi 2,6-*anti*-(3*Z*)-endiolami (+)-**26a** i (+)-**29a** o równie wysokiej czystości optycznej, co zostało potwierdzone przez pomiary widm <sup>19</sup>F NMR utworzonych z nich estrów Moshera. Otrzymane wyniki wskazują na możliwość zastosowania opracowanej metody do asymetrycznej syntezy trudnych do otrzymania na innej drodze optycznie czynnych pochodnych homoallilowych posiadających odległe centra stereogeniczne ze stosunkowo łatwo dostępnymi enancjomerycznie wzbogaconymi  $\beta$ -laktamów.<sup>10</sup>



<sup>a</sup> W tej reakcji zastosowano optycznie czynny  $\beta$ -laktam (-)-**17** (> 99% ee według HPLC); <sup>b</sup> Czystość optyczna produktu została wyznaczona na podstawie analizy widm <sup>19</sup>F NMR odpowiednich estrów Moshera.

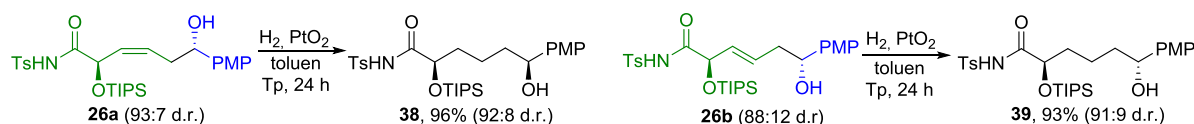
Schemat 8

Dzięki obecności licznych, łatwo modyfikowalnych grup funkcyjnych na różnych stopniach utlenienia, częściowo zabezpieczone chiralne (3Z)-endiole i alkohole homoallilowe będące produktami tytułowych reakcji, stanowią interesujące bloki budulcowe o szerokim zakresie potencjalnych zastosowań. Związki te mogą zostać łatwo przekształcone w szereg pochodnych acyklicznych jak na przykład zawierające dwie oddalone o pięć atomów węgla grupy hydroksylowe jednostki naturalnych 1,5-polioli trudne w syntezie na drodze innych metod<sup>15</sup> czy szeroką gamę różnie podstawionych i skonfigurowanych związków karba- i heterocyklicznych różniących się heteroatomem i wielkością pierścienia. Jako prosty przykład zastosowania otrzymanych  $\alpha$ -adduktów w syntezie, związek **18a** został przekształcony w posiadające odległe centra stereogeniczne chiralne kaprolaktamy **35** i **36** oraz kaprolakton **37** (Schemat 9). Heterocykle tego typu stanowią ważny motyw strukturalny występujący w wielu produktach naturalnych i ich syntetycznych analogach wykazujących często istotne właściwości biologiczne.<sup>16</sup> Bezpośrednia cyklizacja (3Z)-endiolu **18a** w warunkach Mitsunobu zaowocowała otrzymaniem posiadającego sprzężone wiązanie podwójne chiralnego kaprolaktamu **35**. Co ciekawe, w trakcie tej przemiany nastąpiła niespodziewana migracja wiązania podwójnego do grupy karbonylowej, co zostało potwierdzone przez pomiary NMR. Z kolei, chemoselektywne metylowanie grupy N-Ts-amidowej w endiolu **18a**, w łagodnych warunkach PTC, dostarczyło związek **34** w wysoką wydajnością. Warto zauważyć, że ta prosta modyfikacja całkowicie zmienia reaktywność tej grupy funkcyjnej. Otrzymana pochodna metylowa należy do tzw. aktywnych amidów, które z powodu zwiększonej elektrofilowości mogą następnie zostać łatwo przekształcone w szereg użytecznych pochodnych takich jak alkohole, ketony, kwasy karboksylowe czy ich estry w łagodnych warunkach znacznie rozszerzając zakres potencjalnych zastosowań (3Z)- $\alpha$ -adduktów będących produktami opracowanej metody.<sup>17</sup> Przykładowo, podstawienie hydroksylu w pozycji C6 działaniem (PhO)<sub>2</sub>P(O)N<sub>3</sub> w warunkach Mitsunobu i następcza redukcja tak otrzymanego azydu do grupy aminowej powoduje natychmiastową cyklizację powstającej aminy przez wewnątrzcząsteczkowe podstawienie grupy Ts(Me)NH. W wyniku tej sekwencji przemian otrzymany został *cis*-kaprolakton **36** w postaci pojedynczego diastereoizomeru. Z kolei bezpośrednie działanie NaHMDS w bezwodnym THF-ie zaowocowało otrzymaniem dwupodstawionego *trans*-kaprolaktanu **37**.



Schemat 9

W przypadku liniowych związków posiadających odległe centra stereogeniczne, jakimi są otrzymane (3*Z*)- i (3*E*)-endioli i alkohole homoallilowe, ustalenie struktury, a w szczególności wyznaczenie konfiguracji względnej nie jest proste i wymaga zastosowania szeregu uzupełniających się metod. Konfiguracja wiązania podwójnego we wszystkich otrzymanych związkach została określona na podstawie analizy stałych sprzężenia w multipletach pochodzących od protonów olefinowych w widmach  $^1\text{H}$  NMR tych związków wynoszących odpowiednio  $J \sim 10$  Hz dla izomerów (3*Z*) oraz  $J \sim 15$  Hz dla izomerów (3*E*). Również nadmiary diastereoizomeryczne wszystkich otrzymanych produktów zostały wyznaczone na podstawie analizy widm  $^1\text{H}$  NMR. Konfiguracja względna 2,6-*anti*-(3*Z*)-endioli **26a** została wyznaczona bezpośrednio za pomocą dyfraktometrii rentgenowskiej. Z kolei w przypadku (3*E*)-endioli **26b**, powstającego jako produkt uboczny reakcji, konfigurację względną ustalono jednoznacznie przez porównanie widm  $^{13}\text{C}$  NMR produktów redukcji wiązania podwójnego w obydwu związkach, odpowiednio **38** i **39**, które były wyraźnie różne (Schemat 10). Konfiguracje pozostałych  $\alpha$ -adduktów zostały wyznaczone przez analogię. Warto zauważyć, że przeciwne konfiguracje wiązania podwójnego i centrum stereogenicznego w pozycji C6 w (3*Z*)- i (3*E*)-podstawionych związkach będących produktami tytułowymi reakcji stwarza interesującą możliwość syntezy stereodywergentnej chiralnych 1,5-*syn*- i 1,5-*anti*-dioli i innych pochodnych zawierających odległe centra stereogeniczne w przypadku opracowania warunków umożliwiających wydajną i selektywną syntezę izomerów (3*E*). Stanowi to cel badań przedstawionych w części 3.5 przedłożonego wniosku.



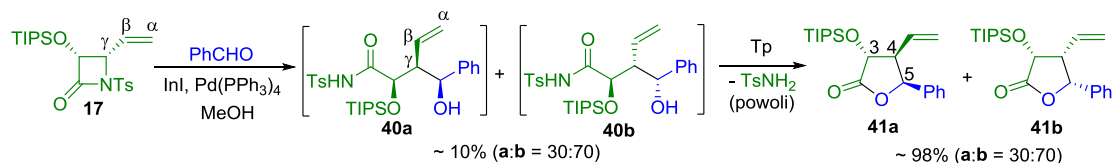
Schemat 10

**3.3 Odwrócenie regioselektywności allilowania aldehydów  $\epsilon$ -amido-alliloidami generowanymi z  $\beta$ -laktamów w obecności InI i katalitycznych ilości kompleksów Pd(0). Nowa metoda syntezy nieracemicznych, wysoce podstawionych  $\gamma$ -butyrolaktonów.** (Artykuł H2. Klimczak, U.; Staszewska-Krajewska, O.; Zambroń, B. K.\* Reverse regioselectivity in Pd(0)/InI-mediated allylation of aldehydes with  $\epsilon$ -amido-allylindiums generated from  $\beta$ -lactams. A new entry to non-racemic highly substituted  $\gamma$ -butyrolactones. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 26451).

W trakcie badań nad metodą syntezy 2,6-*anti*-(3*Z*)-endioli z chiralnych  $\beta$ -laktamów przedstawionych w części 3.2 okazało się, że próby allilowania benzaldehydu modelowym azetydyn-2-onem **17** w metanolu i innych rozpuszczalnikach protonowych, w przeciwieństwie do reakcji prowadzonych w rozpuszczalnikach aprotycznych, prowadziły do skomplikowanych mieszanin oczekiwanych  $\alpha$ -adduktów oraz innych związków o nieznanym budowie. Szczegółowa analiza widma  $^1\text{H}$  NMR surowej mieszaniny reakcyjnej otrzymanej w metanolu wykazała, że w widmie pomiędzy licznymi sygnałami widoczne są charakterystyczne układy sprzężonych multipletów pochodzących od grup winylowych stanowiących fragmenty budowy produktów o nieokreślonej strukturze. Dalsze badania wykazały, że związkami tymi są, niepowstające w uprzednio zoptymalizowanych warunkach, diastereoizomeryczne produkty konkurencyjnej  $\gamma$ -addycji tj. *N*-Ts-amido-1,3-diole **40a** i **40b**

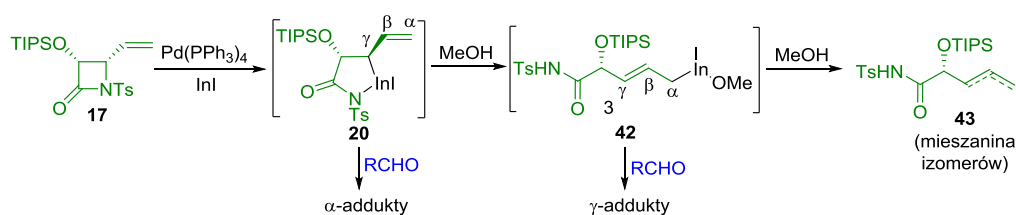


posiadające trzy sąsiadujące centra stereogeniczne (Schemat 11). Co ciekawe, okazało się, że otrzymane w ten sposób związki są niestabilne i w temperaturze pokojowej ulegają spontanicznej, aczkolwiek powolnej cyklizacji do łatwych do rozdzielenia  $\gamma$ -butyrolaktonów, odpowiednio **41a** i **41b** na drodze wewnątrzcząsteczkowego podstawienia  $\text{TsNH}_2$ . Ze względu na interesującą budowę tego rodzaju produktów stanowiących kluczowy element struktury wielu syntetycznie i biologicznie użytecznych związków,<sup>18</sup> odwrócenie regioselektywności reakcji allilowania aldehydów za pomocą chiralnych alliloindów generowanych z  $\beta$ -laktamów, stało się kolejnym celem badań, których wyniki są przedmiotem tej części przedłożonego wniosku.



Schemat 11

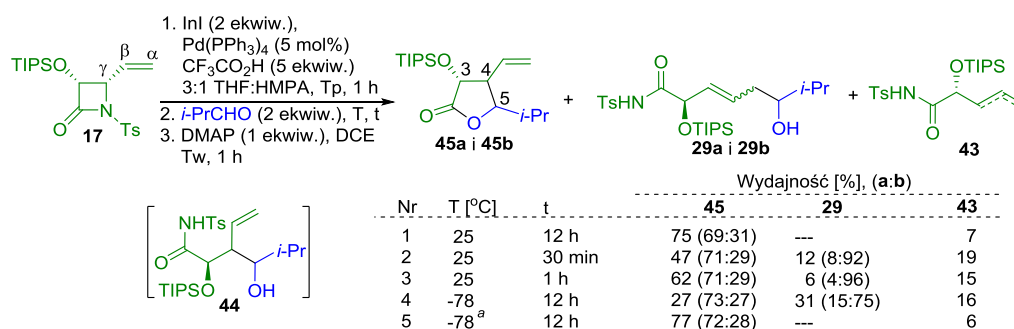
Przedstawiony powyżej wynik reakcji w metanolu sugerował, że wydzielone w niewielkich ilościach  $N$ -Ts-amido-1,3-diole **40** są produktami  $\gamma$ -allilowania benzaldehydu przez acykliczny alliloind **42**, w którym metal zajmuje mniej zatłoczoną sterycznie pozycję  $\alpha$  na skutek obniżonej zdolności do chelatowania sprotonowanej grupy  $N$ -Ts-amidowej (Schemat 12). Związek ten mógłby powstać *in situ* z chelatowanego związku **20** w wyniku addycji jednego ekwiwalentu metanolu. Warto zauważyć, że reakcja alliloindu **42** z kolejną cząsteczką rozpuszczalnika prowadzi do mieszaniny izomerycznych  $N$ -Ts-amidów **43**, będących produktami redukcji  $\beta$ -laktamu. Dalsze badania potwierdziły powstawanie tego rodzaju produktów w różnych ilościach w zależności od zastosowanych warunków reakcji.



Schemat 12

W celu weryfikacji powyższego założenia, a następnie optymalizacji warunków reakcji przeprowadzono szereg eksperymentów, stosując 4-winylo- $\beta$ -laktam **17** i aldehyd izobutyrowy jako związki modelowe (Schemat 13). Ze względu na niestabilność powstających w reakcji  $N$ -Ts-amido-1,3-diole **44**, po obróbce wodnej i odparowaniu rozpuszczalnika surowe mieszaniny reakcyjne rozpuszczane były w 1,2-dichloroetanie (DCE) i ogrzewane przez 1 h w obecności DMAP w celu przekształcenia ich w odpowiednie, trwałe,  $\gamma$ -butyrolaktony **45a** i **45b**, które następnie były wydzielane i charakteryzowane. Podjęte w pierwszym etapie, próby selektywnej syntezy pożądaných  $\gamma$ -adduktów w innych powszechnie stosowanych rozpuszczalnikach protonowych, jak również różnego typu aprotycznych z dodatkiem kwasu Brønsteda prowadzone w warunkach typu Barbiera (jednoetapowo, w obecności aldehydu) zakończyły się niepowodzeniem. Pomimo pełnej konwersji substratu we wszystkich przypadkach powstały mieszaniny produktów  $\alpha$ - i  $\gamma$ -addycji **29** i **45** ze znaczną przewagą tych pierwszych w towarzystwie szeregu produktów ubocznych w tym różnych ilości izomerycznych  $N$ -Ts-amidów **43**. Jako źródło niepożądanych w tym przypadku (*3Z*) i (*3E*)-endioli **29** podejrzewaliśmy  $\alpha$ -addycję cyklicznego alliloindu **20** do grupy karbonylowej aldehydu, najwyraźniej szybszą od konkurencyjnego przyłączenia cząsteczki rozpuszczalnika lub dodanego kwasu Brønsteda. Dlatego postanowiliśmy rozdzielić etapy generowania acyklicznego alliloindu **42** i jego addycji do aldehydu, inaczej mówiąc, przeprowadzić reakcje w warunkach typu Grignarda. Przeprowadzona następnie skomplikowana optymalizacja wykazała, że zastosowanie 5 ekwiwalentów

CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H w mieszaninie THF:HMPA w proporcji 3:1 pozwala otrzymać *in situ* pożądaną acykliczną alliloind **42** w ciągu 1 godziny prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej. W wyniku addycji tak wygenerowanego związku przejściowego do grupy karbonylowej aldehydu izobutyrowego i następczej cyklizacji w obecności DMAP oczekiwane łatwe do rozdzielenia  $\gamma$ -butyrolaktony **45a** i **45b** powstały z wysoką wydajnością sumaryczną 75% i pełną regioselektywnością (Schemat 13, Nr 1). Co istotne, z mieszaniny poreakcyjnej wydzielono jedynie 7% *N*-Ts-amidów **43**. Wskazuje to na relatywnie niewielką szybkość addycji drugiego ekwiwalentu CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H do alliloindu **42** w opracowanych warunkach reakcji. Warto ponadto zwrócić uwagę, że przedstawione w części 3.2 oraz w tej części wniosku reakcje są pierwszym przykładem allilowania za pomocą związków inoorganicznych, których regioselektywność można w pełni kontrolować przez zastosowanie dodatku kwasu Brønsteda.



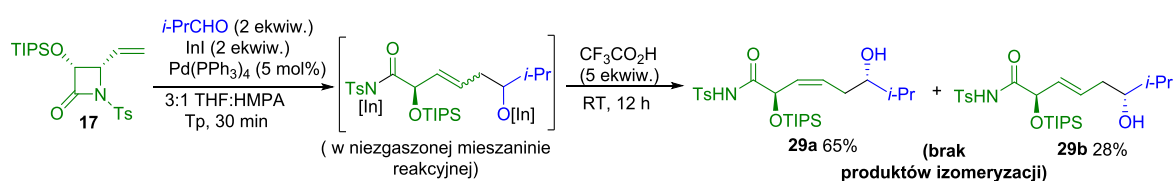
<sup>a</sup> Po 12 h w -78 °C mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej i mieszanie kontynuowano przez kolejne 12 h.

Schemat 13

Z powodu nietrwałości wygenerowanego w pierwszym etapie acyklicznego alliloindu **42** na żelu krzemionkowym nie było możliwe śledzenie postępu jego następczej addycji do aldehydu za pomocą TLC. W celu określenia czasu niezbędnego do całkowitej konwersji związku **42** wykonano więc szereg pomiarów <sup>1</sup>H NMR surowych mieszanin reakcyjnych zgaszonych w różnych odstępach czasu. Należy zaznaczyć, że pomiary były wykonywane przed przekształceniem powstających pierwotnie izomerycznych *N*-Ts-amido-1,3-dioli **44** w odpowiednie  $\gamma$ -butyrolaktony **45a-45b**. Doprowadziło to bardzo interesującej obserwacji. Otóż w widmach zarejestrowanych dla surowych mieszanin reakcyjnych zgaszonych po 30 minutach i 1 godzinie oprócz oczekiwanych diastereoizomerycznych *N*-Ts-amido-1,3-dioli **44** i znacznych ilości *N*-Ts-amidów **43**, wskazujących na niepełną konwersję alliloindu **42** obecne były wyraźne sygnały pochodzące od izomerycznych produktów konkurencyjnej  $\alpha$ -addycji, tj. (3*Z*)- i (3*E*)-2,6-endioli **29a** i **29b** (Schemat 13, Nr 2 i 3). Brak obecności tych związków w mieszaninie reakcyjnej zgaszony po 12 godzinach (Schemat 13, Nr 1), przy zachowanej wydajności sumarycznej wszystkich otrzymanych produktów jasno wskazuje na odwracalność reakcji tworzenia endioli **29a** i **29b** w opracowanych warunkach. Obserwacje te zostały potwierdzone przez dodatkowe eksperymenty przeprowadzone w obniżonej temperaturze. W pierwszym przypadku wygenerowany w standardowych warunkach alliloind **42** wprowadzony został w reakcję z aldehydem izobutyrowym w -78 °C i po 12 godzinach prowadzenia w tej samej temperaturze reakcję zgaszono. W widmie tak otrzymanej mieszaniny oprócz oczekiwanych *N*-Ts-amido-1,3-dioli **44** w ilości 27%, stwierdziliśmy obecność aż 31% (3*Z*)- i (3*E*)-2,6-endioli **29a** i **29b** oraz 16% izomerycznych *N*-Ts-amidów **43** (Schemat 13, Nr 4). W kolejnym eksperymencie po 12 godzinach prowadzenia reakcji w -78 °C, mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej i reakcję prowadzono przez kolejne 12h w tej temperaturze (Schemat 13, Nr 5). Analiza NMR surowej mieszaniny reakcyjnej wykazała całkowitą konwersję liniowych  $\alpha$ -adduktów **29a** i **29b** w rozgałęzione *N*-Ts-amido-1,3-diole **44** przy równoczesnym zmniejszeniu ilości *N*-Ts-amidów **43** do 6%. Co ciekawe, chociaż nieliczne przykłady odwracalnych reakcji allilowania u udziałem związków inoorganicznych są znane,<sup>19a-b</sup> to przedstawiony powyżej przypadek jest pierwszym, w którym termodynamicznie faworyzowane jest

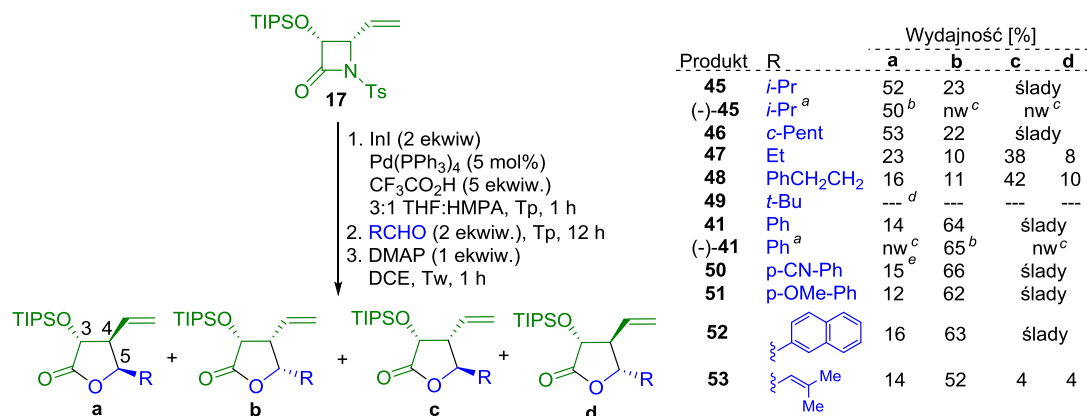


tworzenie rozgałęzionych produktów  $\gamma$ -addycji. Dodatkowo przeprowadziliśmy eksperyment kontrolny, w którym została odwrócona kolejność dodawania reagentów tzn.  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  dodano do niezgaszonej mieszaniny reakcyjnej zawierającej wyłącznie liniowe (3*Z*)- i (3*E*)- $\alpha$ -addukty **29a** i **29b**, a ściślej ich alkoholany, wygenerowane uprzednio w mieszaninie 3:1 THF:HMPA bez dodatku kwasu (Schemat 14). Co ciekawe, po 12 godzinach prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej nie stwierdzono powstawania najmniejszych ilości produktów **44**. Jest to zgodne z wcześniej przeprowadzonymi nieudanymi próbami selektywnej syntezy  $\gamma$ -adduktów w warunkach Barbiera, które prowadziły do mieszanin produktów  $\alpha$ - i  $\gamma$ -addycji nieulegających, zaobserwowanej w wariacie dwuetapowym, izomeryzacji. Z przedstawionych powyżej eksperymentów wynika, że najwyraźniej jedynie  $\alpha$ -allilowanie z udziałem liniowego alliloindu **42** jest odwracalne, podczas gdy chelatowany alliloind **20** ulega  $\alpha$ -addycji w sposób nieodwracalny. Podkreśla to konieczność rozdzielania etapów generowania związku inoorganicznego i jego addycji do grupy karbonylowej aldehydu w omawianym aktualnie wariacie metody.



Schemat 14

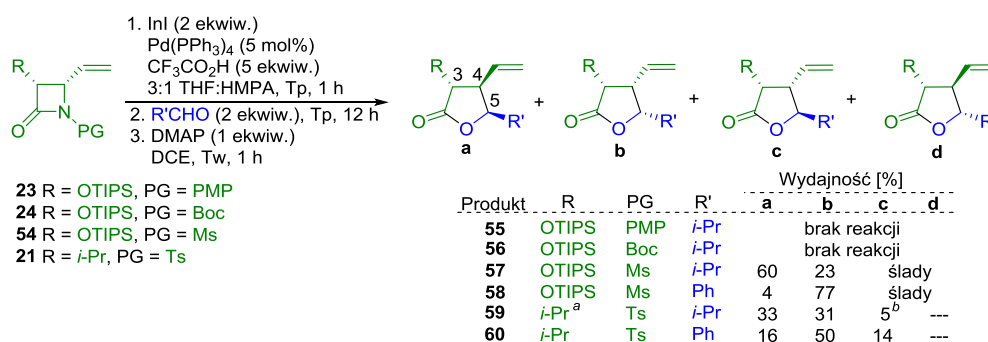
W kolejnym etapie badań modelowy  $\beta$ -laktam **17** został wprowadzony w reakcje z szeregiem różnego typu aldehydów alifatycznych i aromatycznych w zoptymalizowanych warunkach reakcji. Wyniki przeprowadzonych eksperymentów wykazały zaskakująco dużą wrażliwość reakcji na rodzaj i sposób podstawienia użytego elektrofila (Schemat 15). Zastosowanie drugorzędowego aldehydu cyklopentylowego dostarczyło oczekiwane produkty **46** z wysoką wydajnością i syntetycznie użyteczną selektywnością zbliżoną do reakcji modelowej. W przypadku zastosowania alifatycznych aldehydów pierwszorzędowych w wyniku allilowania powstały mieszaniny wszystkich czterech możliwych diastereoizomerów **47** i **48**, przy czym wysokie sumaryczne wydajności w tych reakcjach zostały zachowane. W wyniku reakcji z udziałem aldehydu piwalowego natomiast, zamiast oczekiwanych  $\gamma$ -butyrolaktonów **49**, powstały wyłącznie izomeryczne  $\alpha$ -addukty **30a** (przedstawiony na Schemacie 8 w części 3.2) oraz jego 2,6-*anti*-(3*E*)-podstawiony izomer **30b** w towarzystwie znacznych ilości *N*-Ts-amidów **43**. Najwidoczniej w tym przypadku  $\gamma$ -addycja zachodząca na bardziej zatłoczonym końcu układu allilowego jest zbyt utrudniona z powodu wyjątkowo dużej zawady sterycznej stwarzanej przez podstawnik *t*-Bu w tym aldehydzie. Z kolei, wszystkie reakcje z udziałem aldehydów aromatycznych, niezależnie bogatych czy ubogich w elektrony, jak również  $\alpha,\beta$ -nienasyconego 3-metylbut-2-enalu dostarczyły pożądane  $\gamma$ -butyrolaktony **41**, **40-55** z wysoką sumaryczną wydajnością i użyteczną diastereoselektywnością. Co ciekawe, w tych przypadkach w przeciwieństwie do reakcji z udziałem aldehydów alifatycznych to 3,4-*cis*-4,5-*cis*-podstawione izomery **41b**, **50b-52b** stanowiły produkty główne reakcji, co zostało jednoznacznie wykazane przez pomiary jądrowego efektu Overhausera (NOE) we wszystkich otrzymanych związkach i dodatkowo potwierdzone przez rentgenowską analizę strukturalną związku **41b**. Co istotne, reakcje  $\beta$ -laktamu (-)-**17** w postaci enancjomerycznie wzbogaconej (>99% ee według HPLC) z wybranymi aldehydami dostarczyły pożądane optycznie czynne  $\gamma$ -butyrolaktony (-)-**41** i (-)-**45** z równie wysokim nadmiarem enancjomerycznych, co zostało potwierdzone przez pomiary  $^{19}\text{F}$  NMR odpowiednich estrów Moshera. Opracowana metoda może więc, podobnie jak przedstawiona w części 3.2, zostać zastosowana do syntezy asymetrycznej tego rodzaju chiralnych związków heterocyklicznych i ich pochodnych.



<sup>a</sup> W tej reakcji zastosowano optycznie czynny  $\beta$ -laktam (-)-17 (> 99% ee według HPLC); <sup>b</sup> Czystość optyczna produktu (> 98% ee) została wyznaczona na podstawie analizy widm <sup>19</sup>F NMR odpowiednich estrów Moshera; <sup>c</sup> Nie wyznaczono; <sup>d</sup> W tej reakcji powstały jedynie produkty konkurencyjnej  $\alpha$ -addycji **30a** (7%, przedstawiony na Schemacie 8) i (3*E*)-2,6-*anti*-podstawionego izomeru **30b** (29%); <sup>e</sup> Zawiera 11% innego diastereoizomeru o nieokreślonej konfiguracji według <sup>1</sup>H NMR.

Schemat 15

Badania wpływu struktury 4-winylo-azetydyn-2-onu na wydajność i selektywność allilowania przeprowadzone w kolejnym etapie z użyciem  $\beta$ -laktamów **21**, **23-24** i **54** oraz benzaldehydu i izobutanalu, jako związków modelowych, potwierdziły dużą wrażliwość reakcji na czynniki steryczne i elektronowe (Schemat 16). Podobnie jak w przypadku allilowania prowadzącego do  $\alpha$ -adduktów przedstawionym w części 3.2 również tutaj zastąpienie grupy tosyłowej powszechniej stosowanymi grupami zabezpieczającymi, tj. PMP i Boc spowodowały brak aktywności substratów **23** i **24** w warunkach reakcji, potwierdzając, że obecność silnie elektronoakceptorowej grupy przyłączonej do atomu azotu  $\beta$ -laktamu jest niezbędna. Z kolei zastąpienie tosyłu podstawnikiem mesyłowym w  $\beta$ -laktamie **54** zaowocowało zauważalną poprawą zarówno wydajności, jak również diastereoselektywności reakcji z udziałem obu modelowych aldehydów. W szczególności eksperyment z udziałem benzaldehydu okazał się wyjątkowo udany i oczekiwane łatwe do rozdzielania produkty **58a** i **58b** powstały z wysoką sumaryczną wydajnością 81% i znakomitą diastereoselektywnością 95:5. Pomimo, że w reakcjach *N*-Ts- $\beta$ -laktamu **21** z grupą izopropylową w pozycji C3 sumaryczne wysokie wydajności zostały zachowane, to ich diastereoselektywności uległy znacznemu obniżeniu, szczególnie w przypadku addycji do izobutanalu.

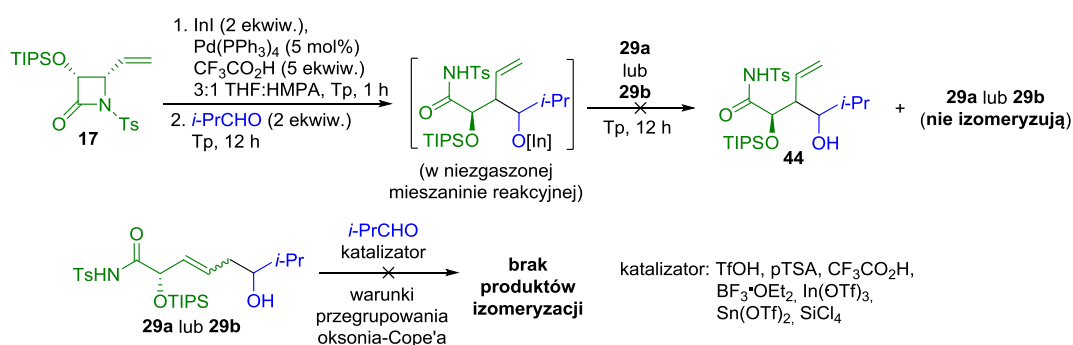


<sup>a</sup> Z powodu dużej lotności produktów **60** cyklizację w tym przypadku prowadzono w szczelnie zamkniętej ampule w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> w 85 °C; <sup>b</sup> Wyznaczono na podstawie widma <sup>1</sup>H NMR surowej mieszaniny reakcyjnej

Schemat 16

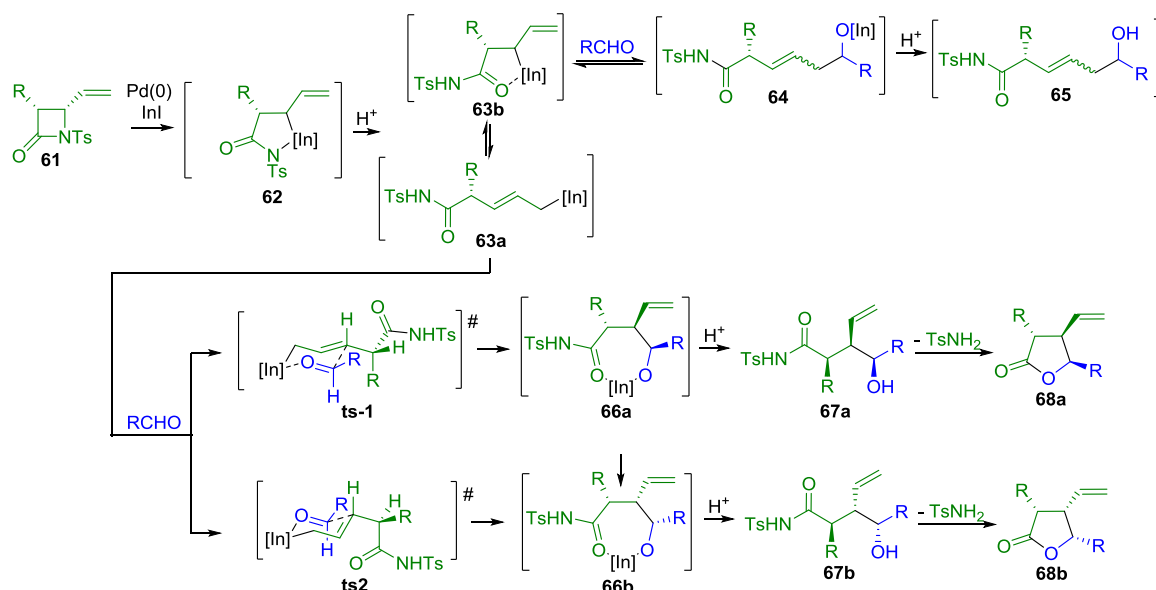
Następnie przeprowadzone zostały dodatkowe eksperymenty mające na celu określenie mechanizmu reakcji, a w szczególności sposobu nietypowej izomeryzacji zazwyczaj termodynamicznie trwalszych liniowych  $\alpha$ -adduktów w będące produktami  $\gamma$ -allilowania rozgałęzione *N*-Ts-amido-1,3-diole (Schemat 17). Wprowadzenie (3*Z*)-endiolu **29a** lub jego (3*E*)-podstawionego izomeru **29b** do niezgaszonej mieszaniny reakcyjnej zawierającej jedynie termodynamicznie faworyzowane *N*-Ts-amido-1,3-diole **44** wykazało, że jedynie generowane w wyniku addycji

alkoholany (3*Z*)- i (3*E*)-endioli **29a** i **29b** są w stanie izomeryzować do odpowiednich  $\gamma$ -adduktów w opracowanych warunkach, gdyż po 12 godzinach prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej proporcja reagentów nie zmieniła się. Wynik ten silnie sugeruje działanie mechanizmu opartego o retroallilowanie z odtworzeniem związków inoorganicznych i aldehydów<sup>19a-b</sup>, a nie alternatywnego, uwzględniającego przegrupowanie oksonia-Cope'a,<sup>20</sup> katalizowane min. przez  $\text{In}(\text{OTf})_3$ .<sup>20a-20c</sup> Należy zaznaczyć, że obydwie powyżej wymienione możliwości zostały uprzednio opisane w literaturze jako sposób izomeryzacji produktów addycji alliloindów<sup>19a-b</sup> i innych allilometali,<sup>19c-e, 20</sup> lecz zachodzącej w kierunku przeciwnym. Otrzymany wynik potwierdziły liczne nieudane próby przekształcenia (3*Z*)- i (3*E*)-endioli **29a** i **29b** w odpowiednie *N*-Ts-amido-1,3-diole **44** w warunkach standardowo stosowanych w przegrupowaniach oksonia-Cope'a,<sup>20</sup> w których produkty te nie powstały w wykrywalnych ilościach.



Schemat 17

Na podstawie zaobserwowanej regio- i stereoselektywności badanej reakcji, jak również wyników eksperymentów przedstawionych w poprzednim akapicie, zaproponowany został jej mechanizm przedstawiony na Schemacie 18. W pierwszym etapie w obecności  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  i  $\text{InI}$  z  $\beta$ -laktamu **61** generowany jest chelatowany alliloind **62** w sposób opisany w części 3.2 (Schemat 6). W reakcji z obecnym w układzie  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  związek ten ulega następnie przekształceniu w parę izomerycznych pochodnych **63a** i **63b**, będących ze sobą w równowadze. Przebiegające równoległe w kolejnym etapie reakcje addycji tych dwóch izomerycznych alliloindów prowadzą początkowo do mieszaniny  $\alpha$ - i  $\gamma$ -adduktów **64** i **66**. Jednak stabilizacja alliloindu **63a** przez koordynację grupy *N*-Ts-amidowej do atomu indu i wyraźnie utrudniony z przyczyn geometrycznych efekt tego typu w generowanych w reakcji liniowych  $\alpha$ -adduktach **64** powoduje, że w tym przypadku allilowanie jest odwracalne. Z kolei addycja aktywnego alliloindu **63b**, prowadząca do stabilizowanych przez chelatowanie  $\gamma$ -adduktów **66a** i **66b**, jest nieodwracalna. W konsekwencji, w wydłużonym czasie reakcji, preferowane jest powstawanie termodynamicznie trwalszych w tym szczególnym przypadku rozgałęzionych *N*-Ts-1,3-diole **67a-67b**. Addycje liniowego alliloindu **63a** do grupy karbonylowej aldehydu zachodzą najprawdopodobniej przez cykliczne stany przejściowe **ts-1** i **ts-2**, analogiczne do tych zaproponowanych przez Takemoto i współpracowników dla reakcji podobnych związków alliloindoorganicznych generowanych z 2-winylo-azyrydyn.<sup>14</sup> W strukturach tych podstawnik R bądź grupa *N*-Ts-amidowa zajmuje orientację *anti*- według modelu Felkina-Ahna, prowadząc odpowiednio do *N*-Ts-1,3-diole **67a** i **67b** w różnych proporcjach w zależności od budowy reagujących ze sobą substratów. Następnie protonowanie i cyklizacja przez wewnątrzcząsteczkowe podstawienie  $\text{TsNH}_2$  prowadzi do odpowiednich  $\gamma$ -butyrolaktonów **68a** i **68b** posiadających trzy sąsiadujące centra stereogeniczne w pierścieniu i egzocykliczne, terminalne wiązanie podwójne.



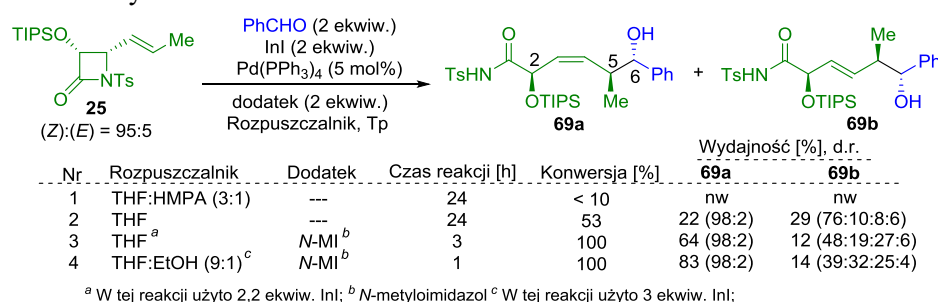
Schemat 18

**3.4 1,5- i 1,4,5-Indukcja asymetryczna dalekiego zasięgu w stereoselektywnych reakcjach  $\beta$ -laktamów z aldehydami. Efekt dodatku *N*-metyloimidazolu.** (Artykuł **H3**. Plata, P.; Klimczak, U.; Zambrón, B. K.\* Acyclic Remote 1,5-and 1,4,5-Stereocontrol in the Catalytic Stereoselective Reactions of  $\beta$ -Lactams with Aldehydes: The Effect of the *N*-Methylimidazole Ligand. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 14527).

W części 3.2 (komunikat **H1**) wykazaliśmy, iż reakcje allilowania aldehydów chiralnymi alliloindami generowanymi z *N*-Ts-4-winylo- $\beta$ -laktamów przebiegają z wysoką wydajnością, rzadką  $\alpha$ -regioselektywnością i bardzo skuteczną acykliczną 1,5-indukcją asymetryczną dalekiego zasięgu. Opisane w tej części badania ograniczone były jednak tylko do *cis*- $\beta$ -laktamów posiadających podstawniki stwarzające duże zawady steryczne w pozycji C3 (OTIPS, *i*-Pr), a opracowane warunki reakcji pozwalały na zastosowanie jedynie substratów posiadających niepodstawiony fragment allilowy, co stanowiło bardzo poważne ograniczenie metody. Ponieważ zastosowanie substratów z bardziej zaawansowanym fragmentem allilowym mogłoby prowadzić do pochodnych homoallilowych posiadających trój- lub czteropodstawione wiązanie podwójne o określonej geometrii i/lub pozwoliło by na wprowadzenie do cząsteczki produktu dodatkowego centrum stereogenicznego, podstawnika lub grupy funkcyjnej, postanowiliśmy przeprowadzić bardziej szczegółowe badania naszej metody. W wyniku przeprowadzonych eksperymentów opracowane zostały alternatywne warunki reakcji, w których po raz pierwszy zamiast InI do reakcji użyty został generowany *in situ* kompleks InI-*N*-metylimidazol (*N*-MI), co pozwoliło na bardzo istotne rozszerzenie zakresu zastosowania opracowanej metodologii.

W części 3.2 (Schemat 7) wykazaliśmy, że zastosowanie opracowanych warunków w przypadku modelowej reakcji  $\beta$ -laktamu **25** z benzaldehydem prowadzi jedynie do niewielkiej konwersji azetydyn-2-onu w ciągu 1 godziny (< 5%) a ciągu kolejnych 23 h nie był obserwowany dalszy postęp (Schemat 19, Nr 1). Jak się okazało w toku badań, wynikało to w dużym stopniu z niestabilności InI wobec HMPA, w obecności którego związek ten względnie szybko dysproporcjonuje do In i InI<sub>3</sub>, nie pozwalając na pełną konwersję mniej aktywnych substratów w tych warunkach reakcji. Chociaż eliminacja HMPA zaowocowała wyraźnie zwiększoną konwersją substratu **25**, to otrzymany wynik nie był satysfakcjonujący zarówno pod względem wydajności, jak również selektywności tworzenia (3*Z*)- i (3*E*)-podstawionych produktów **69a** i **69b** (51%, **a:b** = 43:57, Schemat 19, Nr 2). Wszystkie dalsze próby poprawienia wydajności i selektywności poprzez zmianę zastosowanego

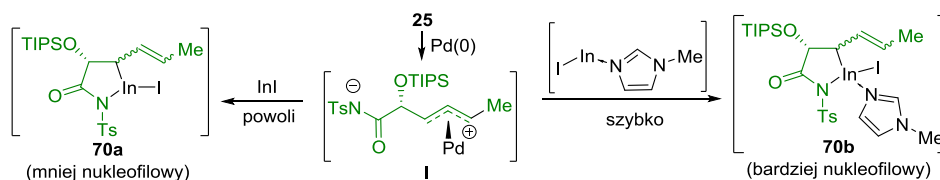
rozpuszczalnika, katalizatora palladowego i zwiększenie jego ilości oraz podniesienie temperatury reakcji nie dały pozytywnych rezultatów. Ponieważ w 1999 roku Tamaru i współpracownicy wykazali, że dodatek fenolu lub trzeciorzędowej aminy skutecznie zwiększa szybkość spokrewnionych procesów transmetalowania Pd-B,<sup>21</sup> w kolejnym etapie badań przeprowadzony został szereg eksperymentów z zastosowaniem różnych trzeciorzędowych amin i aromatycznych związków heterocyklicznych zawierających azot (Et<sub>3</sub>N, chinuklidyna, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, DABCO, DMAP, pirydyna, 2,6-lutydyna, chinina, cynchonidyna, chinolina, izochinolina, imidazol, *N*-metyloimidazol, fenantrydyna, 1,10-fenantrolina) oraz fenolu z nadzieją, że również w przypadku procesów transmetalowania Pd-In któryś z dodatków okaże się skuteczny. W wyniku tych eksperymentów okazało się, że dodatek 2 ekwiwalentów *N*-metyloimidazolu (*N*-MI) znakomicie zwiększa szybkość modelowej reakcji i pozwala osiągnąć pełną konwersję substratu **25** w ciągu 3 godzin przy czym pożądane endiole **69a** i **69b** powstały z dobrą sumaryczną wydajnością, znacznie lepszą (3*Z*)-selektywnością i, w przypadku (3*Z*)-podstawionego adduktu **69a**, bardzo efektywną indukcją asymetryczną (64%, **a:b** = 84:16, 98:2 d.r. (**a**), Schemat 19, Nr 3). Dalsza optymalizacja wykazała, że zastosowanie 2 ekwiwalentów aldehydu, 3 ekwiwalentów InI oraz 2 ekwiwalentów *N*-MI w mieszaninie THF-u i etanolu w proporcji 9:1 stanowi optymalne warunki reakcji, w których pełna konwersja substratu **25** zaszła już w ciągu 1 godziny (Schemat 19, Nr 4). Stosując tę metodę, pożądany (3*Z*)-endiol **69a** został otrzymany z wysoką wydajnością 83% i znakomitą 1,4,5-indukcją asymetryczną (98:2 d.r.). Z kolei towarzyszący mu (*E*)-izomer **69b** powstał jedynie w ilości 14% jako skomplikowana mieszanina czterech diastereoizomerów w proporcji 39:32:25:4. Ponieważ dalsze badania wykazały, że powstawanie niewielkich ilości mieszanin diastereoizomerycznych (3*E*)-podstawionych produktów w reakcjach β-laktamów posiadających podstawiony fragment winylowy jest regułą, produkty te nie były więcej wydzielane i charakteryzowane.



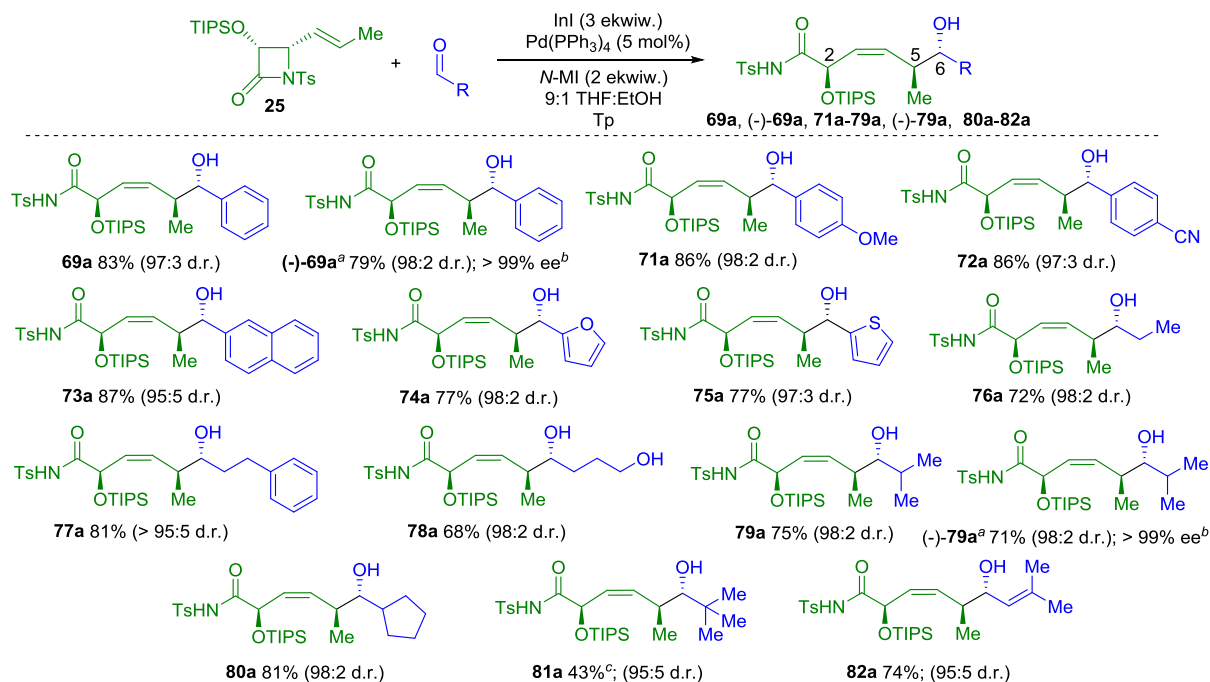
Schemat 19

Dokładny charakter wpływu dodatku *N*-MI na szybkość reakcji β-laktamów z aldehydami w przedstawionych warunkach nie był badany i nie jest do końca zrozumiały. Prawdopodobnie ligand ten koordynuje do amfoterycznego (dzięki dwóm pustym orbitalom p i wolnej parze elektronowej) InI, zwiększając jego rozpuszczalność w rozpuszczalnikach o umiarkowanej polarności, jak również nukleofilowość (Schemat 20). Może to powodować przyspieszenie etapu transmetalowania Pd-In i/lub następczej addycji do grupy karbonylowej aldehydu wygenerowanego w ten sposób związku indoorganicznego **70b**. Z powodu zmienionego stanu agregacji w roztworze bądź zwiększonej nukleofilowości układu allilowego w obecności elektronodonorowego *N*-liganda koordynującego do atomu indu wspomniany związek może również charakteryzować zwiększona reaktywność w porównaniu do nieskoordynowanego związku **70a**.





Badania efektu struktury aldehydu na przebieg i wynik reakcji wykazały szeroki zakres zastosowania metody oraz niewrażliwość na czynniki steryczne i elektronowe w elektrofilu (Schemat 21). Zarówno w przypadku reakcji aldehydów alifatycznych, jak również aromatycznych i heteroaromatycznych pożądane chiralne (3*Z*)-endiolo **69a**, **71a-82a** powstały z wysoką wydajnością i bardzo skuteczną indukcją asymetryczną dalekiego zasięgu. Jedynie w reakcji aldehydu piwalowego wydajność produktu **81a** była wyraźnie niższa, prawdopodobnie z powodu dużej zawady sterycznej generowanej przez podstawnik *t*-Bu tego elektrofilu. Co istotne, zastosowanie optycznie czynnego β-laktamu (+)-**25** (>99% ee według HPLC) zaowocowało oczekiwanymi produktami (-)-**69a** i (-)-**79a** z równie wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi. Potwierdza to możliwość zastosowania opracowanej metody w syntezie asymetrycznej tego rodzaju wysoce podstawionych pochodnych homoallilowych, trudnych do otrzymania na drodze innych znanych sposobów.

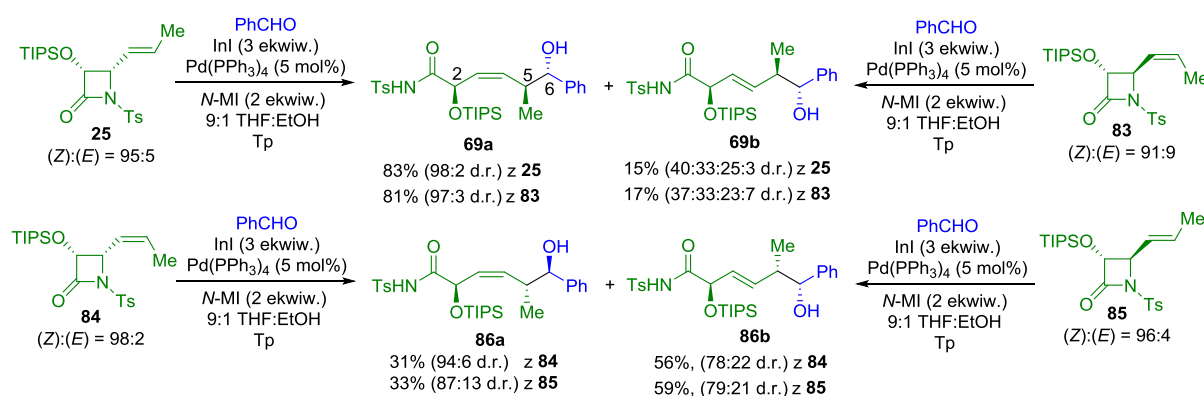


<sup>a</sup> W tej reakcji zastosowano optycznie czynny β-laktam (+)-**25** (98:2 d.r.; > 99% ee według HPLC); <sup>b</sup> Na podstawie analizy HPLC. <sup>c</sup> W widmie <sup>1</sup>H NMR surowej mieszaniny reakcyjnej stwierdzono obecność ~ 30% produktów β-eliminacji

Schemat 21

W celu określenia wpływu konfiguracji wiązania podwójnego i pierścienia β-laktamu na przebieg, wydajność i selektywność reakcji zsyntezowano, a następnie w wprowadzono w reakcje z benzaldehydem racemiczne β-laktamy **83-85**, co doprowadziło do bardzo interesujących obserwacji. Okazało się, że w wyniku reakcji β-laktamu **83** powstaje niemal dokładnie taki sam zestaw (3*Z*)- i (3*E*)-podstawionych produktów **69a** i **69b** jak w przedstawionej w poprzednich akapitach reakcji modelowego azetydyn-2-onu **25**. Z kolei zastosowanie substratów **84** i **85** dostarczyło mieszaniny (3*Z*)- i (3*E*)-endioli **86a** i **86b**, przy czym w obu tych przypadkach wynik reakcji był niemalże taki sam. Co istotne, niewielkie różnice w nadmiarach diastereoizomerycznych produktów otrzymanych z poszczególnych par β-laktamów **25**, **83** oraz **84-85** wynikają głównie z różnic czystości diastereoizomerycznych tych substratów, co zostało bardziej szczegółowo omówione w następnym

akapicie dotyczącym mechanizmu reakcji (Schematy 23 i 24). Świadczy to o bardzo wysokiej stereoselektywności reakcji otwarcia pierścienia  $\beta$ -laktamu pod wpływem  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  oraz następczego etapu transmetalowania Pd-In prowadzących do chiralnych związków alliloindoorganicznych, które najwyraźniej są konfiguracyjnie stabilne w warunkach reakcji.<sup>22</sup> Jednocześnie otrzymane wyniki wskazują, że w pomiędzy alliloindami wygenerowanymi z par diastereoizomerycznych  $\beta$ -laktamów **25** i **83** oraz **84-85** zachodzi stereospecyficzna izomeryzacja, która jest znacznie szybsza od następczej reakcji addycji do obecnego w układzie aldehydu. Warto zauważyć, że chociaż z tego powodu ilość potencjalnie dostępnych diastereoizomerycznych produktów z różnie skonfigurowanych  $\beta$ -laktamów jest dwukrotnie mniejsza, to dwa różnie podstawione substraty (lub ich mieszanina) mogą zostać zastosowane do syntezy pożądanego produktu w zależności od ich względnej dostępności w poszczególnych przypadkach.

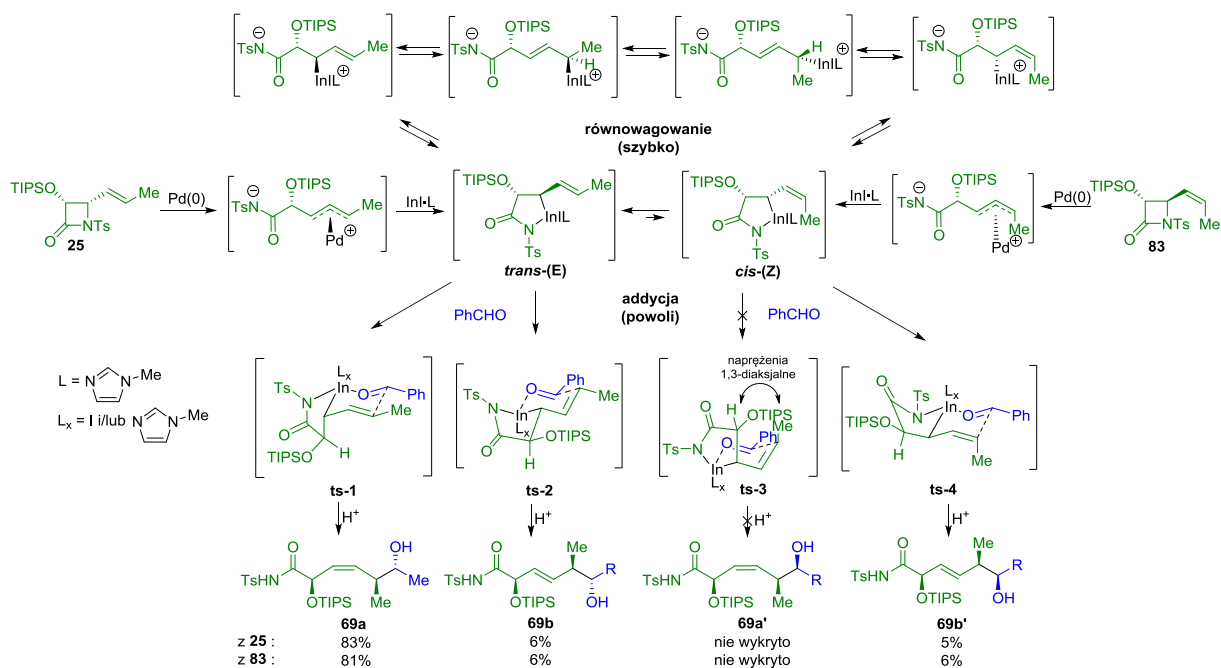


Schemat 22

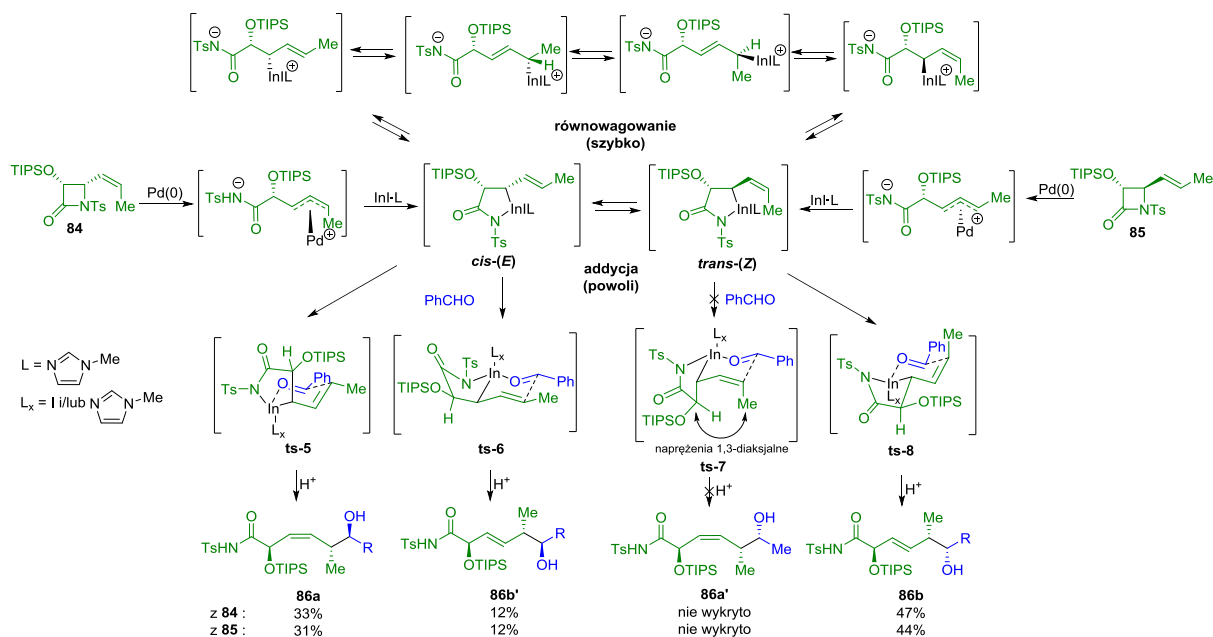
W świetle obserwacji i wniosków przedstawionych powyżej, zaproponowany został bardziej szczegółowy mechanizm omawianych reakcji uwzględniający stereospecyficzną izomeryzację oraz stabilność konfiguracyjną  $\epsilon$ -amido-alliloindów generowanych z  $\beta$ -laktamów (Schematy 23 i 24). We wszystkich przypadkach w pierwszym etapie następuje stereoselektywne otwarcie pierścienia  $\beta$ -laktamu w wyniku ataku  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  od strony przeciwnej do wiązania C-N azetydyn-2-onu, zachodzące z inwersją konfiguracji. W wyniku reakcji utworzonego w ten sposób  $\pi$ -allilowego kompleksu palladu (II) z aktywnym kompleksem InI·N-MI zachodzącej z retencją konfiguracji, a następnie sekwencji szybkich, stereospecyficznych, metalotropowych przesunięć 1,3 atomu indu wzdłuż układu allilowego i rotacji wokół pojedynczych wiązań węgiel-węgiel powstają pary, będących ze sobą w równowadze, konfiguracyjnie stabilnych alliloindów *trans*-(*E*) i *cis*-(*Z*) (Schemat 23) lub *cis*-(*E*) i *trans*-(*Z*) (Schemat 24) w zależności od konfiguracji wyjściowych  $\beta$ -laktamów, odpowiednio **25** i **83** lub **84-85**. We wszystkich utworzonych w ten sposób chiralnych związkach inorganicznym atom metalu zajmuje pozycję  $\gamma$  na skutek chelatowania przez obecną w ich strukturze grupę *N*-Ts-amidową. W konsekwencji, następcza addycja do grupy karbonylowej aldehydu zachodzi na przeciwnym końcu układu allilowego (pozycja  $\alpha$ ) z czego wynika nietypowa, bardzo wysoka  $\alpha$ -regioselektywność przedstawionych reakcji. Z powodu dużej różnicy w energii pomiędzy  $\epsilon$ -amido-alliloindami *trans*-(*E*) i *cis*-(*Z*) powstającymi z  $\beta$ -laktamów **25** i **83**, równowaga termodynamiczna jest silnie przesunięta w stronę znacznie trwalszego izomeru *trans*-(*E*), co owocuje wysoką diastereoselektywnością allilowania w tych przypadkach (Schematy 22 i 23). Z kolei zbliżone energetycznie  $\epsilon$ -amido-alliloindy *cis*-(*E*) i *trans*-(*Z*) powstające z  $\beta$ -laktamów **84** i **85** występują w porównywalnych stężeniach, co powoduje, że allilowania z udziałem tych związków przejściowych zachodzą ze znacznie niższą selektywnością (Schematy 22 i 24). Najprawdopodobniej addycja tak wygenerowanych alliloindów do grupy karbonylowej aldehydu zachodzi przez analogiczne do przedstawionych w części 3.2 (Schemat 6) bicykliczne, sztywne stany przejściowe **ts-1** - **ts-4** (Schemat 23) lub **ts-5** - **ts-8** (Schemat 24) w zależności od reagującego  $\beta$ -laktamu, odpowiednio **25**



i **83** lub **84-85**, prowadząc do szeregu diastereoizomerycznych  $\alpha$ -adduktów **69a-69b** i **86a-86b** w różnych proporcjach. W pierwszym przypadku termodynamicznie faworyzowany alliloind *trans*-(**E**) reaguje z aldehydem przez stany przejściowe **ts-1** i **ts-2** prowadząc do (3*Z*)- i (3*E*)-endioli **69a** i **69b** (Schemat 23). Jednak z powodu silnej preferencji struktury **ts-1**, w której grupa sąsiadująca z atomem indu przyjmuje orientację aksjalną, (3*Z*)-endiol **69a** powstaje z dużą przewagą. Należy zaznaczyć, że preferencja stanów przejściowych prowadzących do (3*Z*)-podstawionych produktów nie jest cechą ogólną przedstawionych procesów i silnie zależy od warunków reakcji, co zostało omówione szczegółowiej w kolejnej części (3.5) przedłożonego wniosku. Z powodu silnie destabilizujących naprężeń 1,3-diaksjalnych w stanie przejściowym **ts-3**, występujący w mniejszym stężeniu alliloind *cis*-(**Z**) reaguje wyłącznie poprzez stan przejściowy **ts-4**, prowadząc do (3*E*)-endiolu **69b'**. W konsekwencji, (3*Z*)-endiol **69a** powstaje w bardzo wysoką wydajnością oraz prawie doskonałą stereoselektywnością (d.r. = 98:2), podczas gdy towarzyszący mu (3*E*)-endiol **69b** tworzony jest w małych ilościach jako mieszanina C6-epimerów **69b** i **69b'** dodatkowo zanieczyszczony przez izomery **86b** i **86b'** powstające w przedstawionych na Schemacie 24 umiarkowanie (3*E*)-selektywnych reakcjach azetydyn-2-onów **84** i **85**, stanowiących zanieczyszczenie substratów **25** i **83** (d.r. (*E*):(*Z*) = 95 : 5 i 91 : 9 odpowiednio dla **25** i **83**). Z kolei, w przypadku reakcji  $\beta$ -laktamów **84** i **85**, z których generowana jest równowagowa mieszanina  $\epsilon$ -amido-alliloindów *cis*-(**E**) i *trans*-(**Z**) addycje do aldehydu zachodzą przez analogiczne stany przejściowe **ts-5** - **ts-8**, z tym że z powodu podobnych energii tych związków przejściowych występują one w porównywalnych stężeniach (Schemat 24). W wyniku addycji alliloindu *cis*-(**E**), przebiegającej przez stany przejściowe **ts-5** i **ts-6**, powstają (3*Z*)- i (3*E*)- endiole **86a** i **86b'** w ilości odpowiednio ~ 32% i 12% (w sumie ~ 44%). Z powodu silnie destabilizujących naprężeń 1,3-diaksjalnych w stanie przejściowym **ts-7**,  $\epsilon$ -amido-alliloind *trans*-(**Z**) reaguje z aldehydem wyłącznie przez stan przejściowy **ts-8** w wyniku czego powstaje (3*E*)-endiol **86b** z wydajnością ~ 45%. W przeciwieństwie do reakcji  $\beta$ -laktamów **25** i **83** gdzie powstające (3*E*)-endiole **69b** i **69b'** były dodatkowo zanieczyszczone niewielkimi ilościami diastereoizomerów **86b** i **86b'** powstającymi z śladów  $\beta$ -laktamów **84** i **85**, w tym przypadku to powstający (3*Z*)-endiol **86a** jest zanieczyszczony niewielką ilością izomeru **69a** powstającym w wyniku wysoce (3*Z*)-selektywnej reakcji niewielkich ilości  $\beta$ -laktamów **25** i **83** stanowiących zanieczyszczenia substratów, odpowiednio **84** i **85** (d.r. (*Z*):(*E*) = 92:8 i 96:4 dla **84** i **85**).

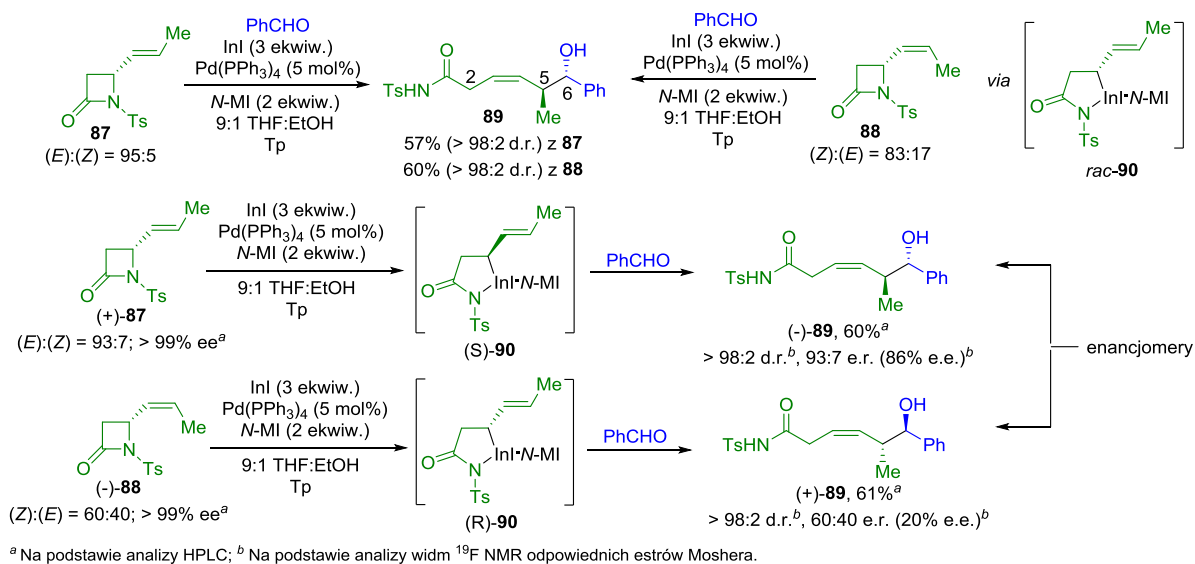


Schemat 23



Schemat 24

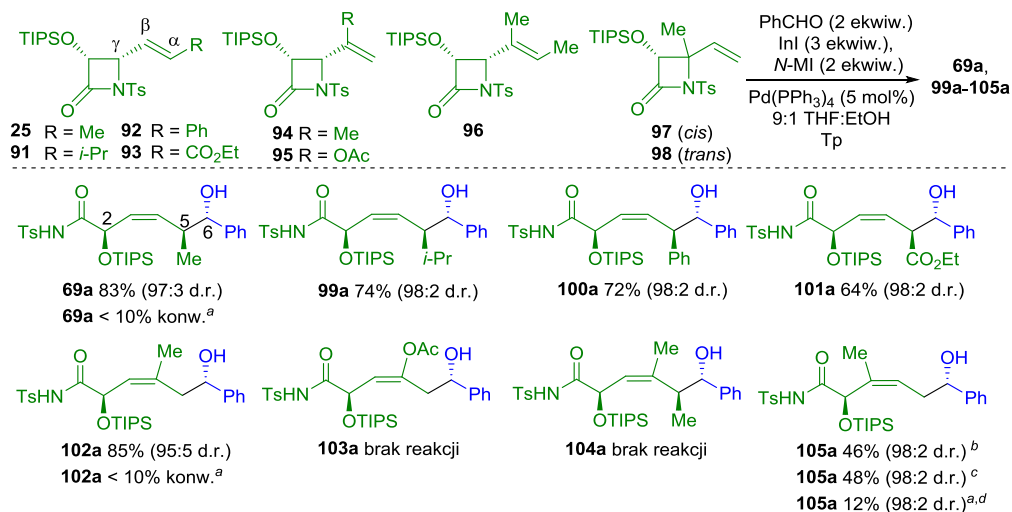
Dodatkowe eksperymenty z zastosowaniem racemicznych i optycznie czynnych azetydyn-2-onów **87-88** oraz (+)-**87** (-)-**88** nie posiadających centrum stereogenicznego w pozycji C3, jednoznacznie potwierdziły przebieg reakcji w warunkach kontroli termodynamicznej i stabilność konfiguracyjną powstających z  $\beta$ -laktamów chelatowanych  $\epsilon$ -amido-alliloindów (Schemat 25). Co istotne, optycznie czynne substraty (+)-**87** (-)-**88** różniły się jedynie konfiguracją wiązania podwójnego w podstawniku (*E*)-propylenowym przy tej samej konfiguracji absolutnej centrum stereogenicznego w pozycji C4. Zgodnie z przewidywaniem, w reakcjach racemicznych  $\beta$ -laktamów **87** i **88** o przeciwnej konfiguracji wiązania podwójnego, powstał ten sam (3*Z*)-5,6-*anti*-podstawiony alkohol homoallilowy **89** z podobnymi wydajnościami i tak samo wysoką diastereoselektywnością, najprawdopodobniej na drodze addycji  $\epsilon$ -amido-alliloindu rac-**90** z wiązaniem podwójnym o konfiguracji (*E*). Z kolei w przypadku reakcji z udziałem optycznie czynnych substratów (+)-**87** (-)-**88**, na drodze addycji enancjomerycznych alliloindów (S)-**90** i (R)-**90**, powstały produkty (-)-**89** i (+)-**89** o tej samej konfiguracji względnej, ale przeciwnej konfiguracji absolutnej z czystością optyczną w pełni odpowiadającą czystości diastereoizomerycznej wyjściowych  $\beta$ -laktamów, co zostało potwierdzone na podstawie analizy widm  $^1\text{F}$  NMR odpowiednich estrów Moshera. Jest to bezpośredni dowód na stabilność konfiguracyjną generowanych w układzie chiralnych alliloindów i stereospecyficzność zachodzącej w opracowanych warunkach izomeryzacji. Co ciekawe, brak podstawnika w pozycji C3  $\beta$ -laktamu zupełnie nie wpłynął na diastereoselektywność reakcji i we wszystkich przypadkach (3*Z*)-podstawione  $\alpha$ -addukty powstały jako produkty główne z bardzo efektywną 5,6-*anti* diastereoselektywnością. Należy zaznaczyć, że wyraźnie obniżona wydajność reakcji związków **87-88** wynika w tym przypadku ze znacznie zwiększonej szybkości (względem C3 podstawionych azetydyn-2-onów) konkurencyjnej  $\beta$ -eliminacji.



Schemat 25

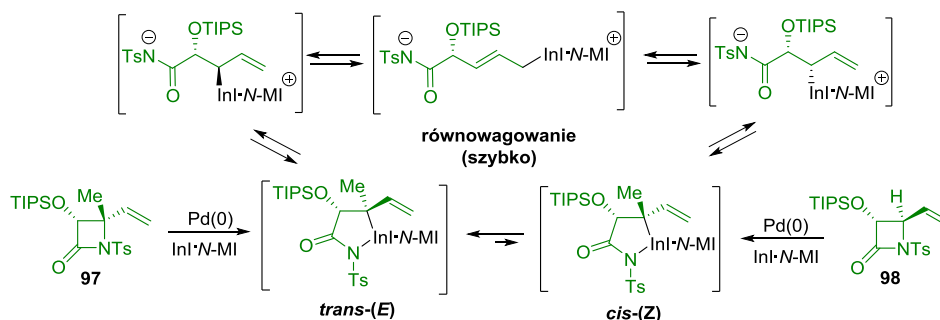
W celu określenia wpływu podstawienia we fragmencie allilowym  $\beta$ -laktamu na wynik reakcji i zweryfikowania możliwości syntezy wyżej podstawionych (3*Z*)-endioli, modelowe substraty **25**, **91-98** przedstawione na Schemacie 26 zostały wprowadzone w reakcje z benzaldehydem w optymalnych warunkach. W wyniku reakcji  $\beta$ -laktamów posiadających większe podstawniki alifatyczne (*i*-Pr, **91**), aromatyczne (Ph, **92**) lub zawierające dodatkowe grupy funkcyjne (CO<sub>2</sub>Et, **93**) w pozycji  $\alpha$  oczekiwane produkty **99a-101a** powstały z wysokimi wydajnościami i selektywnościami, wskazując na szeroki zakres zastosowania metody w syntezie 2,5,6-podstawionych związków. Również eksperymenty z udziałem  $\beta$ -laktamów **94** oraz **97** i **98** (izomery *cis* i *trans*) zakończyły się sukcesem, wykazując na możliwość zastosowania opracowanej metody w stereoselektywnej syntezie pochodnych posiadających trójpodstawione wiązanie podwójne. Należy jednak zaznaczyć, że w reakcjach izomerycznych substratów **97-98** oczekiwany trójpodstawiony (3*Z*)-endiol **105a** powstał jedynie z umiarkowaną wydajnością na skutek wyraźnie słabszej (3*Z*)-selektywności reakcji. Warto zwrócić uwagę, że w przeciwieństwie do przedstawionych na Schemacie 22 reakcji par *cis*- i *trans*- $\beta$ -laktamów **25** i **85** oraz **83** i **84**, które dostarczyły zupełnie innych produktów w każdym przypadku, reakcje azetydyn-2-onów **97** i **98** zaowocowały otrzymaniem tego samego (3*Z*)-endiolu **105a** z niemal tą samą wydajnością i selektywnością. Chociaż wyraźnie przeciwne, przedstawione wyniki są zgodne z zaproponowanym na Schematach 23 i 24 mechanizmem reakcji, a różnica w reaktywności par związków **25** i **85**, **83-84** oraz **97** i **98** wynika z braku podstawnika w pozycji  $\alpha$  układu allilowego w *cis*- i *trans*-azetydyn-2-onach **97** i **98**. Powoduje to, że informacja stereochemiczna zawarta w pierścieniu  $\beta$ -laktamowym tych substratów jest tracona w czasie epimeryzacji zachodzącej w warunkach reakcji (Schemat 27). Dalsze badania potwierdziły, iż taki przebieg reakcji w przypadku  $\beta$ -laktamów nie posiadających podstawników w pozycji  $\alpha$  jest regułą. Kolejne eksperymenty w ramach badań nad wpływem podstawienia fragmentu allilowego w strukturze  $\beta$ -laktamu wykazały, iż substraty posiadające w tym układzie silnie elektronodonorowy podstawnik acetoksylowy w pozycji  $\beta$  (**95**) oraz dwie grupy metylowe w pozycjach  $\alpha$  i  $\beta$  (**96**) są obojętne w warunkach reakcji. Najprawdopodobniej wynika to ze zwiększonej gęstości elektronowej w wiązaniu podwójnym tak podstawionych związków, co hamuje reakcje z nukleofilowym Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Dodatkowo, wybrane  $\beta$ -laktamy **94** i **97** zostały wprowadzone w reakcje z benzaldehydem w przedstawionych w części 3.2 warunkach w celu porównania skuteczności obu metod w przypadku  $\beta$ - i  $\gamma$ -podstawionych substratów. W wyniku tych eksperymentów okazało się, że podobnie jak w reakcji modelowego  $\alpha$ -podstawionego azetydyn-2-onu **25**, również w tych dwóch przypadkach uprzednio opracowane warunki są

nieskuteczne. Podkreśla to przewagę nowej procedury nad opracowaną wcześniej w przypadku reakcji substratów z bardziej zaawansowanym fragmentem allilowym.



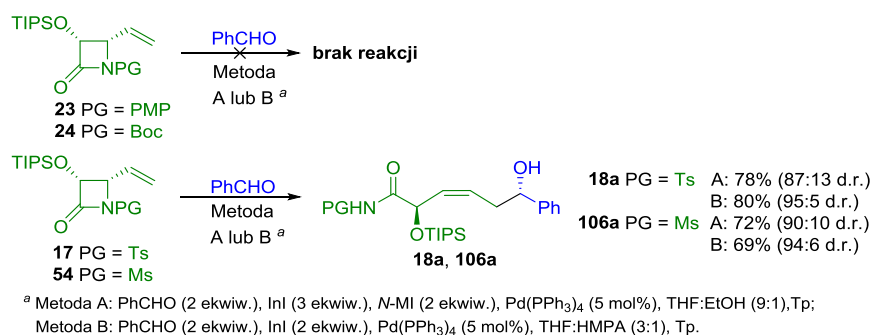
<sup>a</sup> Reakcję prowadzono w obecności 2 ekwiw. of benzaldehydu, 2 ekwiw. InI i 5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> w mieszaninie 3:1 THF:HMPA w temperaturze pokojowej; <sup>b</sup> W tej reakcji zastosowano *cis*-podstawiony β-laktam **97**. Jako produkt uboczny wydzielono 28% (3*E*)-endiolu **105b** (Schemat 36, 54:46 d.r.). <sup>c</sup> W tej reakcji zastosowano *trans*-podstawiony β-laktam **98**. Jako produkt uboczny wydzielono 30% (3*E*)-endiolu **105b** (Schemat 36, 51:49 d.r.). <sup>d</sup> W tej reakcji zastosowano *cis*-podstawiony β-laktam **97**. Jako produkt uboczny wydzielono 13% (3*E*)-endiolu **105b** (Schemat 36, 52:48 d.r.). Odzyskano ponadto 63% użytego substratu **97**.

Schemat 26



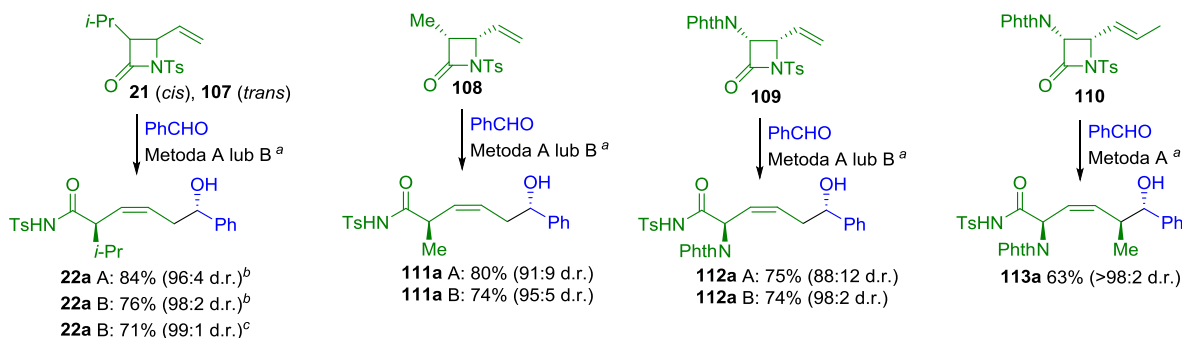
Schemat 27

Przeprowadzone następnie badania wpływu podstawnika na atomie azotu β-laktamu na przebieg i wynik reakcji wykazały, że obecność silnie elektroakceptorowej grupy w tej pozycji jest niezbędna również w przypadku zastosowania *N*-metyloimidazolu (Metoda A, Schemat 28). Podobnie jak w poprzednio opracowanych warunkach (Metoda B, Schemat 28), również w tym przypadku *N*-PMP- i *N*-Boc-azetydyn-2-ony **23** i **24** okazały się całkowicie obojętne. Z kolei reakcje z udziałem *N*-Ts- i *N*-Ms-β-laktamów **17** i **54** przeprowadzone według obydwu protokołów dostarczyły oczekiwane produkty **18a** i **106a** z wysoką wydajnością i selektywnością. Warto jednak zauważyć, że reakcje przeprowadzone w uprzednio opracowanych warunkach przebiegły z wyraźnie efektywniejszą odległą 1,5-indukcją asymetryczną. Ponieważ, jak wykazaliśmy, Metoda A lepiej sprawdza się w przypadku β-laktamów z podstawionym fragmentem allilowym obie procedury okazały się komplementarne.



Schemat 28

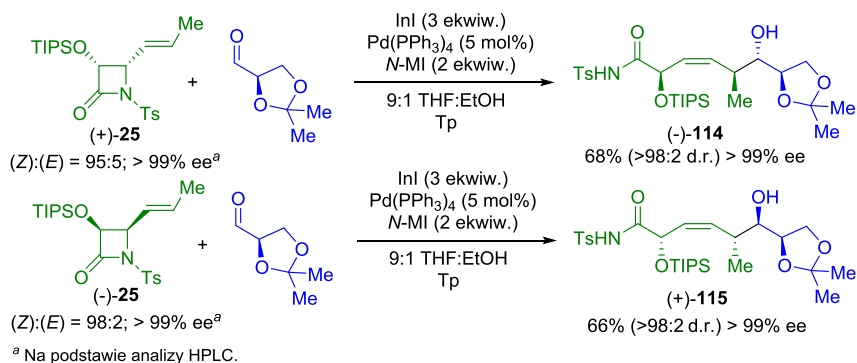
W celu określenia wpływu podstawnika w pozycji C3 β-laktamu na wydajność i selektywność reakcji, modelowe 4-winylo-azetydyn-2-ony **21** i **107** (izomery *cis* i *trans*) oraz **108-109** posiadające różne grupy w tej pozycji zostały wprowadzone w reakcje z benzaldehydem w obu opracowanych warunkach (Metody A i B, Schemat 29). Wyniki eksperymentów przeprowadzonych z udziałem związków **21** i **107-108** potwierdziły, że również substraty z mniejszymi podstawnikami od OTIPS, jakimi są *i*-Pr i Me, mogą reagować wydajnie i selektywnie według obu protokołów. Jednak podobnie jak w reakcjach przedstawionych na Schemacie 28 również w tych przypadkach zastosowanie Metody B zaowocowało otrzymaniem produktów **22a** i **111a** z zauważalnie lepszą indukcją asymetryczną. Potwierdza to większą skuteczność wcześniej opracowanych warunków reakcji w przypadku substratów z niepodstawioną grupą winylową. Co ciekawe, zastosowanie β-laktamu **109** z zabezpieczoną ftalimidem grupą aminową zaowocowało otrzymaniem 1,5-aminoalkoholu **112a** z wysoką wydajnością i znakomitą poziomem 1,5-indukcji asymetrycznej. Przykład ten, jak również wynik dodatkowego eksperymentu, w którym w obecności *N*-MI 4-(*E*)-propenylo-azetydyn-2-on **110** został przekształcony w 1,5-aminoalkohol **113a** z dobrą wydajnością i równie wysoką selektywnością, pokazują, że opracowana metodologia może zostać z powodzeniem zastosowana w stereoselektywnej syntezie również tego typu wysoce pożądaných i trudnych do otrzymania na drodze innych znanych metod związków.<sup>23</sup>



<sup>a</sup> Metoda A: PhCHO (2 ekwiw.), InI (3 ekwiw.), *N*-MI (2 ekwiw.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%), THF:EtOH (9:1), Tp; Metoda B: PhCHO (2 ekwiw.), InI (2 ekwiw.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%), THF:HMPA (3:1), Tp. <sup>b</sup> W tej reakcji zastosowano *cis*-podstawiony β-laktam **21**; <sup>c</sup> W tej reakcji zastosowano *trans*-podstawiony β-laktam **107**.

Schemat 29

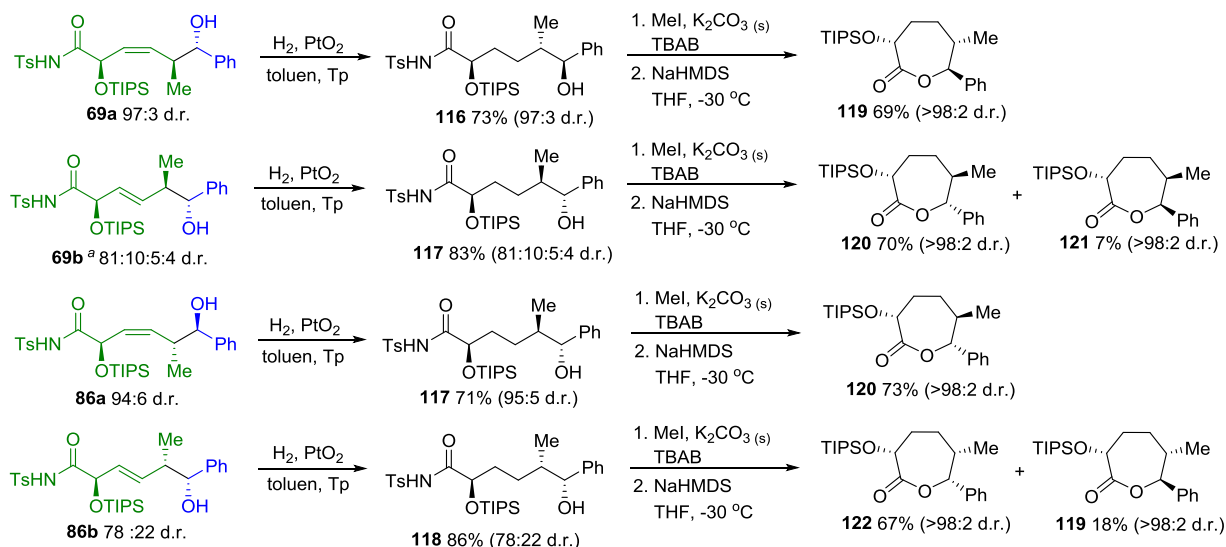
W ostatnim etapie badań, enancjomerycznie wzbogacone β-laktamy (+)-**25** i (-)-**25** zostały wprowadzone w reakcje z optycznie czynnym acetonidem aldehydu (D)-glicerowego w optymalnych warunkach reakcji w celu określenia, w jakim stopniu przebieg i wynik stereochemiczny allilowania zależy od konfiguracji obu reagentów (Schemat 30). Co ciekawe, w obydwu przypadkach reakcja zaszła praktycznie z taką samą szybkością, dając produkty (-)-**114** i (+)-**115** ze zbliżoną wydajnością i z tak samo wysoką 2,5-*syn*-2,6-*anti*-selektywnością. Otrzymane wyniki wyraźnie pokazują, że przedstawione stereoselektywne allilowania są silnie kontrolowane przez chiralność w generowanych z β-laktamów związkach inorganicznych, a konfiguracja absolutna aldehydu nie wpływa w zauważalnym stopniu na przebieg i wynik stereochemiczny reakcji.



Schemat 30

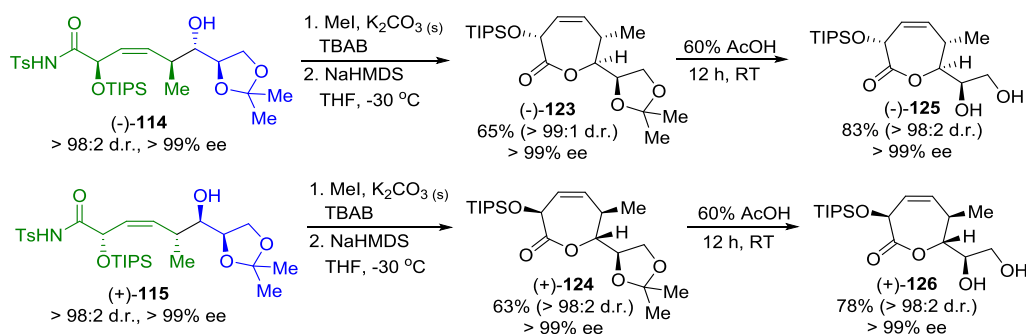
Jak wspomniano już w części 3.2 ze względu na dużą odległość centrów stereogenicznych w cząsteczkach otrzymywanych acyklicznych  $\alpha$ -adduktów nie ma prostej metody wyznaczania ich konfiguracji względnej. W przypadku reakcji addycji  $\beta$ -laktamów zawierających podstawiony fragment allilowy, których produkty posiadają dodatkowe centrum stereogeniczne lub trójpodstawione wiązanie podwójne węgiel-węgiel wyznaczenie ich struktury nastęrcza jeszcze większych trudności. Konfiguracje dwupodstawionych wiązań podwójnych we wszystkich otrzymanych  $\alpha$ -adduktach zostały wyznaczone na podstawie analizy stałych sprzężenia w widmach <sup>1</sup>H NMR tych związków wynoszących odpowiednio J ~ 10 Hz dla izomerów (3Z) oraz J ~15 Hz dla izomerów (3E). W przypadku endioli **102a** oraz **105a** i **105b** (Schemat 26) zawierających trójpodstawione wiązanie podwójne konfiguracje tych wiązań określono za pomocą pomiarów jądrowego efektu Overhausera (NOE). Konfigurację względną wszystkich diastereoizomerów związków **69** i **86** wyznaczono jednoznacznie na podstawie pomiarów NOE w otrzymanych z nich kaprolaktonach **119-122** (Schemat 31). W przypadku (3Z)-2,6-*anti*-endioli **69a** i kaprolaktonu **120** konfiguracje zostały dodatkowo potwierdzone za pomocą dyfraktometrii rentgenowskiej, podobnie jak struktura (3Z)-endioli **81a**. Również konfigurację optycznie czynnych endioli (-)-**114** i (+)-**115** wyznaczono jednoznacznie za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej kaprolaktonów (-)-**125** i (+)-**126** otrzymanych z nich na drodze znanych metod (Schemat 32). Konfigurację pozostałych produktów oznaczono przez analogię. Warto zauważyć, że chociaż różnie skonfigurowane siedmioczłonowe chiralne laktony **119-122**, (-)-**123**, (+)-**124**, (-)-**125** i (+)-**126** zostały otrzymane w celu wyznaczenia struktury powstających w tytułowych reakcjach  $\alpha$ -adduktów, przedstawione przekształcenia stanowią również prosty przykład zastosowania chiralnych (3Z)- i (3E)-endioli generowanych z  $\beta$ -laktamów w stereodywergentnej syntezie tych pożądaných i trudnych do otrzymania na drodze innych znanych metod heterocykli posiadających odległe centra stereogeniczne.<sup>16d-16h</sup>





<sup>a</sup> Związek otrzymany z  $\beta$ -laktamu **25** z wydajnością 58% w trakcie optymalizacji w warunkach: 2 ekwiw. PhCHO, 3 ekwiw. InI, 10 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, bezwodny THF, temperatura pokojowa

Schemat 31



Schemat 32

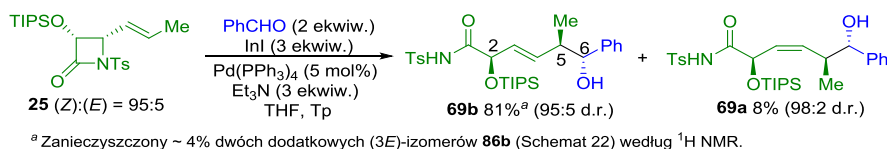
**3.5 Odwrócenie diastereoselektywności reakcji  $\beta$ -laktamów z aldehydami w obecności InI i katalitycznych ilości kompleksów Pd(0). Nowa droga syntezy nieracemicznych, częściowo zabezpieczonych (3E)-2,6-endioli.** (Artykuł **H4**. Domin, S.; Plata, P.; Zambrón, B. K.\* Diastereoselectivity switch in the Pd(0)/InI-mediated reactions of  $\beta$ -lactams with aldehydes. An entry into nonracemic semi-protected (3E)-2,6-enediols. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12268).

W częściach 3.2 i 3.4 wykazaliśmy, że w reakcjach  $\beta$ -laktamów z aldehydami w prosty i wysoce selektywny sposób można otrzymać liniowe pochodne homoallilowe, posiadające (3Z)-podstawione wiązanie podwójne węgiel-węgiel i przynajmniej dwa odległe centra stereogeniczne, trudno dostępne na drodze innych znanych metod. W części 3.3 przedstawiliśmy metodę pozwalającą odwrócić regioselektywność tytułowych reakcji, co pozwoliło na selektywną syntezę chiralnych  $\gamma$ -butyrolaktonów w wyniku  $\gamma$ -addycji liniowych związków inoorganicznych generowanych z  $\beta$ -laktamów w obecności kwasów Brønsteda. Dużym ograniczeniem przedstawionej metodologii pozostawał brak możliwości sterowania diastereoselektywnością  $\alpha$ -addycji do aldehydów. Powodowało to, że jedynie (3Z)-endiole i inne pochodne homoallilowe mogły być otrzymywane z dużą wydajnością w przedstawiony sposób. Ponieważ jak wykazaliśmy w częściach 3.2 i 3.4 powstające jako produkty uboczne (3E)-podstawione izomery posiadają równie interesującą budowę w tym przeciwnie skonfigurowane wiązanie podwójne i centrum stereogeniczne w pozycji C6, umożliwienie stereoselektywnej syntezy tych diastereoizomerów w znakomity sposób rozszerzyłoby zakres zastosowania tytułowych reakcji. Opracowanie wariantu metody prowadzącego do selektywnej



syntezy tego typu produktów poprzez zmianę diastereoselektywności  $\alpha$ -allilowania stało się kolejnym celem badawczym i stanowi przedmiot tej części przedłożonego wniosku.

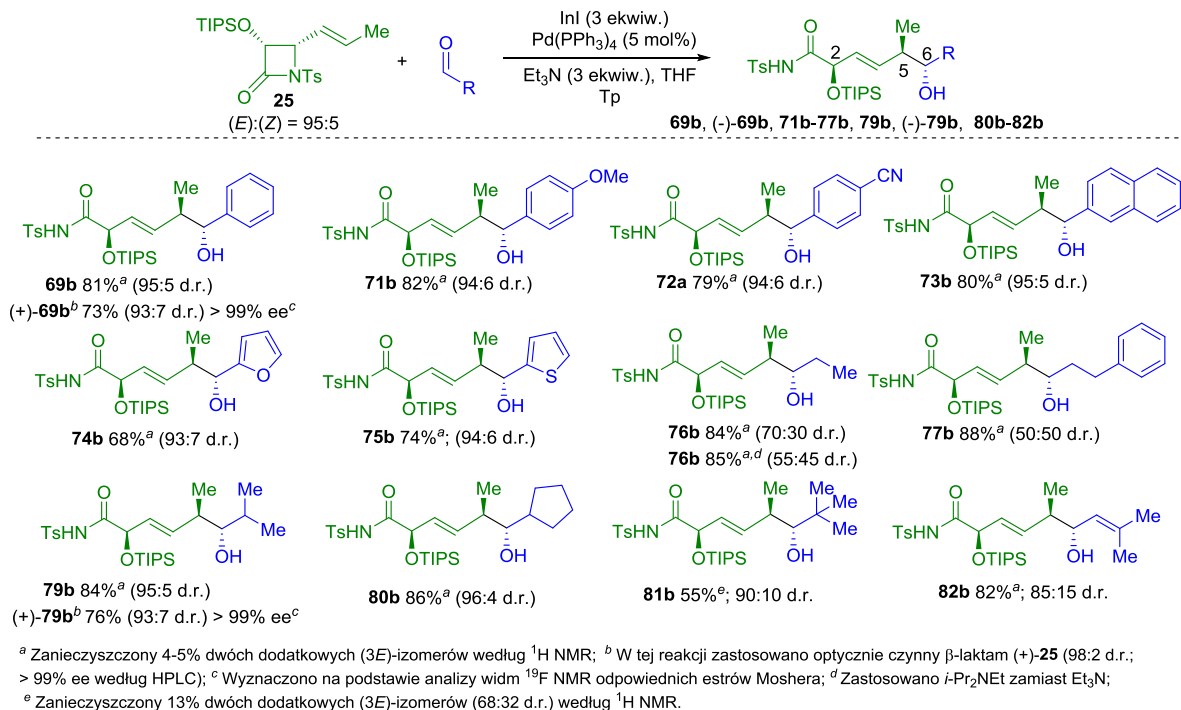
W trakcie badań nad syntezą (3*Z*)-podstawionych endioli i innych pochodnych homoallilowych zauważyliśmy, że użycie niektórych rozpuszczalników i *N*-ligandów faworyzuje powstawanie izomerycznych (3*E*)-podstawionych pochodnych. Przetestowanie szerokiej gamy aromatycznych związków heterocyklicznych zawierających azot oraz alifatycznych amin trzeciorzędowych, stosując 4-(*E*)-propenylo- $\beta$ -laktam **25** i benzaldehyd jako związki modelowe, pozwoliło ustalić, że zastosowanie w reakcji Et<sub>3</sub>N daje najlepsze rezultaty. Dalsza optymalizacja warunków wykazała, iż pożądaný (3*E*)-podstawiony produkt **69b** powstaje z najwyższą wydajnością i najefektywniejszą odległą indukcją asymetryczną, gdy reakcja prowadzona jest w temperaturze pokojowej w bezwodnym THF-ie wobec 5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 3 ekwiwaleatów InI i takiej samej ilości Et<sub>3</sub>N (Schemat 33). W tych warunkach  $\beta$ -laktam **25** uległ pełnej konwersji w ciągu 1 godziny, a pożądaný (3*E*)-2,5-*syn*-2,6-*anti*-endiol **69b** został wydzielony z wydajnością 81% i znakomitym poziomem indukcji asymetrycznej dalekiego zasięgu (95:5 d.r.). Z kolei towarzyszący mu, w tym przypadku niepożądaný, (3*Z*)-endiol **69a** powstał tylko w 8% jako praktycznie pojedynczy diastereoizomer. Ponieważ powstawanie małych ilości (3*Z*)-endioli w obecności Et<sub>3</sub>N okazało się regułą, a wszystkie te związki zostały scharakteryzowane w trakcie poprzednich prac badawczych, w dalszych badaniach nie były one wydzielane. Należy zaznaczyć, że powstający w reakcji (3*E*)-endiol **69b**, jak również wszystkie pozostałe produkty otrzymane z  $\beta$ -laktamu **25** w wyniku kolejnych eksperymentów, zawierały około 4-5% dwóch dodatkowych (3*E*)-izomerów. Wynika to z niekompletnej czystości diastereoizomerycznej tego substratu (95:5 d.r.), co zostało szczegółowo omówione w części 3.4 przedłożonego wniosku w akapicie dotyczącym mechanizmu reakcji (Schematy 23 i 24).



Schemat 33

Wyniki przeprowadzonych reakcji  $\beta$ -laktamu **25** z szeregiem modelowych aldehydów wykazały, że również ten wariant metody charakteryzuje duża tolerancja na czynniki elektronowe i steryczne w elektrofilu, przez co szeroka gama (3*E*)-podstawionych produktów może zostać otrzymana w przedstawiony sposób z wysoką wydajnością i, w większości przypadków, z bardzo efektywną odległą indukcją asymetryczną (Schemat 34). Eksperymenty z użyciem aldehydów aromatycznych i heteroaromatycznych niezależnie od gęstości elektronowej w pierścieniu dostarczyły pożądaný (3*E*)-endiole **69b** i **71b-75b** z wydajnościami sięgającymi 82% i bardzo wysoką stereoselektywnością (>93:7 d.r.). Równie skutecznie przebiegły reakcje z udziałem drugorzędowych aldehydów alifatycznych (Schemat 34, endiole **79b-80b**). Jedynie w przypadku aldehydów pierwszorzędowych indukcja asymetryczna okazała się nieskuteczna, przy czym wydajności otrzymanych produktów były równie wysokie (Schemat 34, związki **76b** i **77b**). Również w przypadku addycji  $\beta$ -laktamu **25** do  $\alpha,\beta$ -nienasyconego 3-metylbut-2-enalu reakcja zaszła z wysoką wydajnością i tylko niewiele niższą diastereoselektywnością, dając związek **82b**. Jedynie w przypadku silnie zatłoczonego aldehydu piwalowego oczekiwany produkt **81b** wydzielono ze znacznie obniżoną wydajnością 55%. Choć selektywność tej reakcji pozostała na syntetycznie użytecznym poziomie, to otrzymany (3*E*)-endiol **81b** okazał się zanieczyszczony zwiększoną ilością dwóch dodatkowych (3*E*)-izomerów. Najprawdopodobniej jest to skutek częściowej izomeryzacji powstającego w układzie związku inoorganicznego w konsekwencji obniżonej szybkości addycji do grupy karbonylowej aldehydu posiadającego stwarzający wyjątkowo dużą zawadę steryczną podstawnik *t*-Bu. Co istotne, również w tym przypadku użycie optycznie czynnego azetydyn-2-onu (+)-**25** (> 99% ee według HPLC)

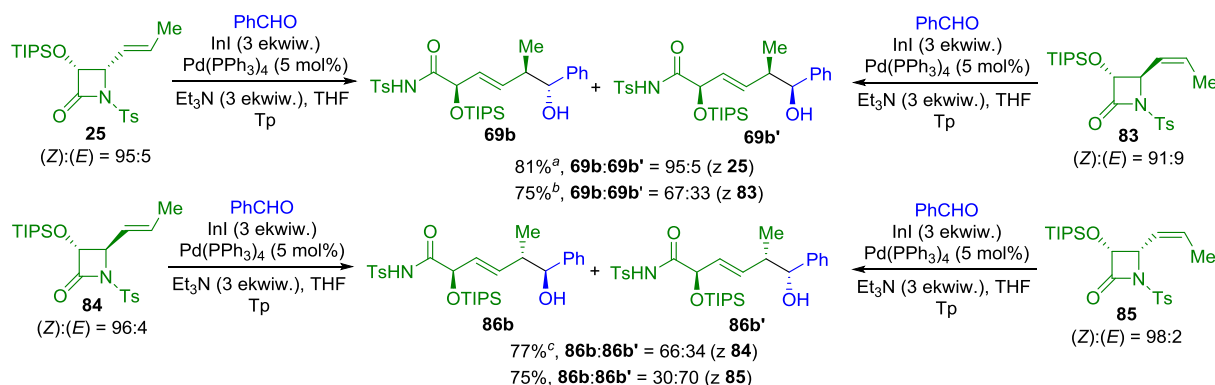
dostarczyło pożądane enancjomerycznie wzbogacone (3*E*)-endiolo (+)-**69b** i (+)-**76b** z równie wysoką czystością optyczną wykazując, że również w obecności Et<sub>3</sub>N nie następuje racemizacja substratów ani produktów reakcji, co pozwala na zastosowanie opracowanej metody w syntezie asymetrycznej.



Schemat 34

Podobnie jak w przypadku reakcji prowadzących do (3*Z*)-endioli przedstawionych w części 3.4 na Schemacie 22 również w ramach badań nad syntezą ich (3*E*)-podstawionych pochodnych określony został wpływ konfiguracji wiązania podwójnego węgiel-węgiel w podstawniku propenylowym i pierścienia β-laktamu na przebieg i wynik stereochemiczny procesu, używając tych samych związków modelowych (Schemat 35). Generalnie wyniki przeprowadzonych eksperymentów są zbieżne, jednak obydwa warianty metody dzielą też istotne różnice. Chociaż zgodnie z przewidywaniem w reakcjach β-laktamów **25** i **83** otrzymany został ten sam zestaw produktów **69b** i **69b'** jak poprzednio, to w przeciwieństwie do reakcji prowadzących do izomerów (3*Z*), diastereoselektywność addycji w obydwu przypadkach okazała się różna. Ta rozbieżność w proporcji oczekiwanych produktów jest jeszcze bardziej wyraźna w przypadku reakcji pary β-laktamów **84** i **85**, gdzie za każdym razem inny C6-epimer produktu, odpowiednio **86b** i **86b'** powstał jako produkt główny. Z kolei analogicznie jak w reakcjach prowadzących do (3*Z*)-endioli **69a** i **86a** przedstawionych na Schemacie 22, również w aktualnie omawianych (3*E*)-selektywnych procesach produkty reakcji były zanieczyszczone jedynie przez niewielkie ilości dodatkowych (3*E*)-izomerów, co wynika z niepełnej czystości diastereoizomerycznej zastosowanych substratów i zostało szczegółowo opisane w części 3.4 w akapicie dotyczącym mechanizmu (Schematy 23 i 24). Świadczy to o bardzo wysokiej stereoselektywności tworzenia przejściowych ε-amido-alliloindów oraz ich stabilności konfiguracyjnej, również w obecności silniejszej zasady jaką jest Et<sub>3</sub>N. Powstawanie tych samych zestawów (3*E*)-podstawionych produktów **69b** i **69b'** oraz **86b** i **86b'** z par diastereoizomerycznych β-laktamów, odpowiednio **25** i **83** oraz **84-85** jednak w wyraźnie różnych proporcjach w zależności od zastosowanego substratu wskazuje, że w przeciwieństwie do reakcji w obecności *N*-MI, w tym przypadku szybkości stereospecyficznego izomeryzacji generowanych w układzie par chelatowanych ε-amido-alliloindów oraz ich następczej addycji do grupy karbonylowej aldehydu są zbliżone. W konsekwencji ilość dostępnych diastereoizomerów (3*E*)-podstawionych produktów jest większa niż w przypadku ich (3*Z*)-podstawionych analogów, jednak

stereoselektywność aktualnie przedstawionych procesów okazała się w większości przypadków znacząco niższa.



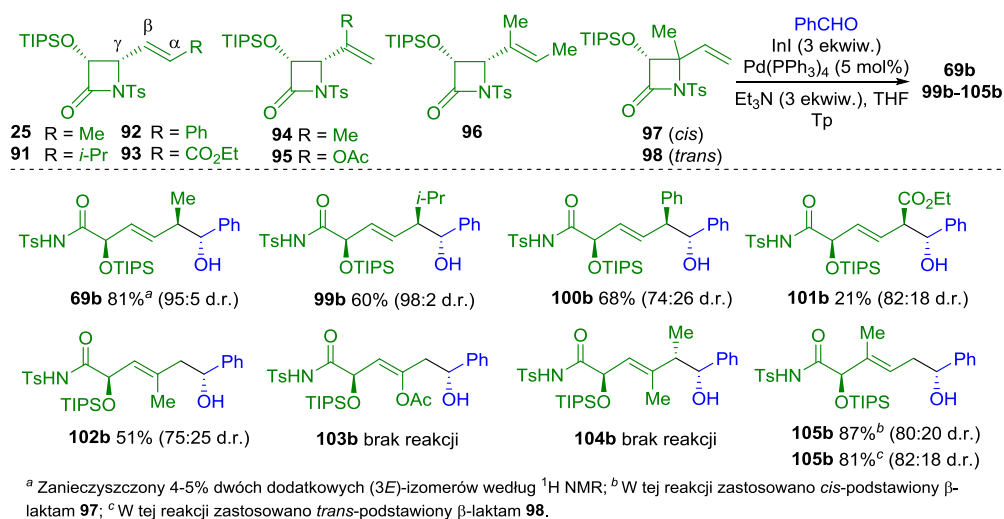
<sup>a</sup> Zanieczyszczony 4-5% dwóch dodatkowych (3E)-izomerów  $\text{86b}$  i  $\text{86b'}$  według  $^1\text{H NMR}$ ; <sup>b</sup> Zanieczyszczony 10% dwóch dodatkowych (3E)-izomerów  $\text{86b}$  i  $\text{86b'}$  (58:42 d.r.) według  $^1\text{H NMR}$ ; <sup>c</sup> Zanieczyszczony 4-5% dwóch dodatkowych (3E)-izomerów  $\text{69b}$  i  $\text{69b'}$  według  $^1\text{H NMR}$ ;

Schemat 35

Mechanizm omawianych (3E)-selektywnych procesów jest w pełni zgodny z tym przedstawionym na Schematach 23 i 24 w części 3.4 dla reakcji prowadzonych w obecności N-MI. Odwrócenie (3Z)/(3E)-selektywności reakcji na skutek zastąpienia N-MI trójetyloaminą wynika z selektywnej stabilizacji stanów przejściowych analogicznych do  $\text{ts-2}$  i  $\text{ts-4}$  w przypadku reakcji z udziałem  $\beta$ -laktamów  $\text{25}$  i  $\text{83}$  (Schemat 23) oraz  $\text{ts-6}$  i  $\text{ts-8}$  dla reakcji substratów  $\text{84}$  i  $\text{85}$  (Schemat 24), różniących się jedynie N-ligandem koordynującym do atomu indu. Powoduje to, że w obecności  $\text{Et}_3\text{N}$  to (3E)-podstawione produkty  $\text{69b}$  i  $\text{69b'}$  oraz  $\text{86b}$  i  $\text{86b'}$  powstają w znacznej przewadze. Jednak natura oddziaływań pomiędzy atomem indu w generowanych związkach inoorganicznych i N-ligandem, powodująca selektywną stabilizację stanów przejściowych  $\text{ts-1}$  i  $\text{ts-5}$  prowadzących do (3Z)-podstawionych produktów w przypadku zastosowania N-MI oraz struktur analogicznych do  $\text{ts-2}$ ,  $\text{ts-4}$  oraz  $\text{ts-6}$  i  $\text{ts-8}$  w obecności  $\text{Et}_3\text{N}$ , co skutkuje selektywnym tworzeniem (3E)-izomerów, nie była badana i pozostaje niejasna. Jak już wspomniano w poprzednim akapicie zaobserwowane różnice w proporcji (3E)-epimerów  $\text{69b}$  i  $\text{69b'}$  w zależności od zastosowanego  $\beta$ -laktamu  $\text{25}$  lub  $\text{83}$  oraz (3E)- $\alpha$ -adduktów  $\text{86b}$  i  $\text{86b'}$  w przypadku substratów  $\text{84-85}$  w reakcjach w obecności  $\text{Et}_3\text{N}$ , wynikają ze zbliżonych szybkości stereospecyficznej izomeryzacji pomiędzy generowanymi w układzie  $\varepsilon$ -amido-alliloindami analogicznymi do *trans*-(E) - *cis*-(Z) (różniącymi się jedynie N-ligandem koordynującym do atomu metalu) w pierwszym przypadku i *cis*-(E) - *trans*-(Z) w drugim oraz ich addycji do grupy karbonylowej aldehydu. Powoduje to, że w tym przypadku addycja, w przeciwieństwie do (3Z)-selektywnych procesów, przebiega przed osiągnięciem stanu równowagi termodynamicznej pomiędzy wymienionymi powyżej parami izomerycznych  $\varepsilon$ -amido-alliloindów, powodując, że reagują one w różnych stężeniach w zależności od konfiguracji użytego substratu, co znajduje odbicie w proporcji uzyskanych produktów.

(3E)-Selektywne allilowania benzaldehydu  $\varepsilon$ -amido-alliloindami generowanymi z  $\beta$ -laktamów  $\text{91-98}$ , posiadających różnie podstawiony fragment allilowy przeprowadzone w kolejnym etapie badań wykazały znacznie większą wrażliwość aktualnie badanego wariantu reakcji na czynniki steryczne i elektronowe w tym elemencie budowy substratów w porównaniu do uprzednio badanych addycji prowadzonych w obecności N-MI (Schemat 36). Chociaż w przypadku reakcji  $\beta$ -laktamu  $\text{91}$  z (E)-zorientowanym podstawnikiem izopropylowym w pozycji  $\alpha$  oczekiwany produkt  $\text{99b}$  powstał z bardzo wysoką diastereoselektywnością, to wydajność allilowania w tym przypadku okazała się wyraźnie niższa (60%). Z kolei zastosowanie azetydyn-2-onu  $\text{92}$  z podstawnikiem fenylovym w tej samej pozycji dało oczekiwany produkt zarówno z nieco obniżoną wydajnością, jak również z wyraźnie słabszą indukcją asymetryczną. Chociaż reakcja  $\beta$ -laktamu  $\text{93}$  w grupą estrową w pozycji

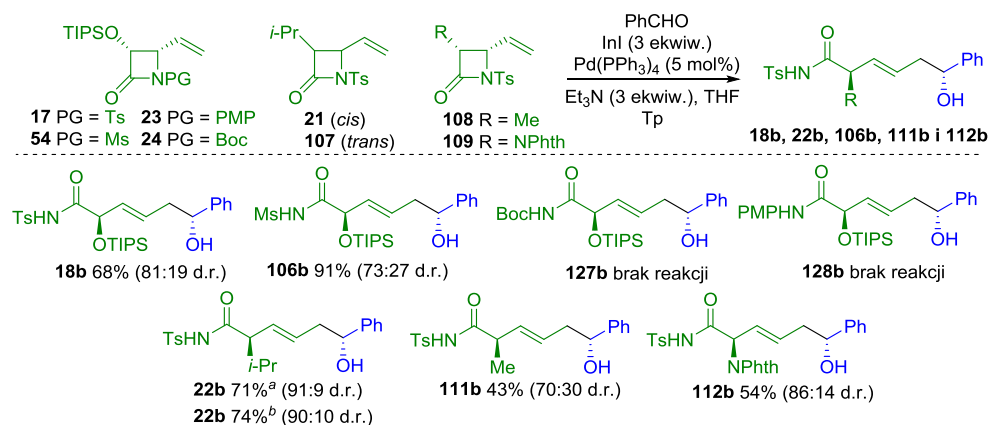
$\alpha$  dostarczyła pożądaną związek **101b** z syntetycznie użyteczną diastereoselektywnością to wydajność reakcji w tym przypadku okazała się bardzo niska. Również addycje substratów **94** oraz **97** i **98** (izomery *cis*- i *trans*-) dały oczekiwane (3*E*)-endiolo, odpowiednio **102b** i **105b** posiadające trójpodstawione wiązania podwójne ze słabszą w porównaniu do reakcji prowadzących do ich (3*Z*)-podstawionych analogów stereoselektywnością. Na uwagę zasługuje prawie identyczny nadmiar diastereoizomeryczny produktu **105b** otrzymanego w dwóch przeciwnie skonfigurowanych substratów **97** i **98**. Najwyraźniej, w przeciwieństwie do reakcji par *cis*- i *trans*-podstawionych  $\beta$ -laktamów **25** i **83** oraz **84-85** przedstawionych na Schemacie 35, w tym przypadku epimeryzacja pomiędzy generowanymi w układzie izomerycznymi  $\epsilon$ -amido-alliloidami jest znacznie szybsza od następczej reakcji addycji do grupy karbonylowej aldehydu. Najprawdopodobniej z powodu zwiększonej gęstości elektronowej w wiązaniu podwójnym węgiel-węgiel z grupą acyloksylową lub z dwoma podstawnikami metylowymi uniemożliwiającej reakcję z nukleofilowym Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>  $\beta$ -laktamy **95** i **96** również w obecności Et<sub>3</sub>N okazały się obojętne w warunkach reakcji. Warto zwrócić uwagę, że w przeciwieństwie do reakcji z udziałem  $\beta$ -laktamu **25** o niepełnej czystości diastereoizomerycznej (95:5 d.r.), których produkty były zanieczyszczone zbliżoną ilością dodatkowych diastereoizomerów, produkty otrzymane z praktycznie diastereoizomerycznie czystych  $\beta$ -laktamów **91-93** konsekwentnie nie zawierają zanieczyszczeń tego typu. Obserwacja ta potwierdza bardzo wysoką stereoselektywność tworzenia związków indoorganicznych z  $\beta$ -laktamów i ich stabilność konfiguracyjną w warunkach reakcji.



Schemat 36

Dalsze badania wpływu podstawienia pierścienia  $\beta$ -laktamowego na wynik allilowania z zastosowaniem azetydyn-2-onów różniących się podstawieniem na atomie azotu (**17**, **23-24** i **54**) lub pozycji C3  $\beta$ -laktamu (**21** i **107-109**) oraz benzaldehydu jako związków modelowych, potwierdziły znacznie większą wrażliwość (3*E*)-selektywnego wariantu metody na czynniki steryczne i elektronowe w tych substratach. Zgodnie z przewidywaniem, pośród  $\beta$ -laktamów różniących się grupą zabezpieczającą na atomie azotu, jedynie substraty posiadające silnie elektronoakceptorowe grupy Ts i Ms okazały się aktywne w warunkach reakcji. Co ciekawe, o ile w przypadku reakcji *N*-Ms-azetydyn-2-onu **54** pożądaną (3*E*)-endiol **106b** powstał ze znacznie wyższą wydajnością to reakcję substratu **17** charakteryzowała wyraźnie lepsza 2,6-*anti*-selektywność. Pośród substratów różniących się podstawieniem w pozycji C3, tylko zastosowanie *cis*- i *trans*-3-*i*-Pr- $\beta$ -laktamów **21** i **107** zaowocowało otrzymaniem produktu **22b** z bardzo dobrą wydajnością i tak samo wysoką diastereoselektywnością. Z kolei użycie  $\beta$ -laktamu **108** ze znacznie mniejszym podstawnikiem metylowym w pozycji C3, w skutek zwiększonej szybkości konkurencyjnej  $\beta$ -eliminacji, dostarczyło produkt **111b** z wyjątkowo niską wydajnością. Również selektywność tej reakcji okazała się znacznie

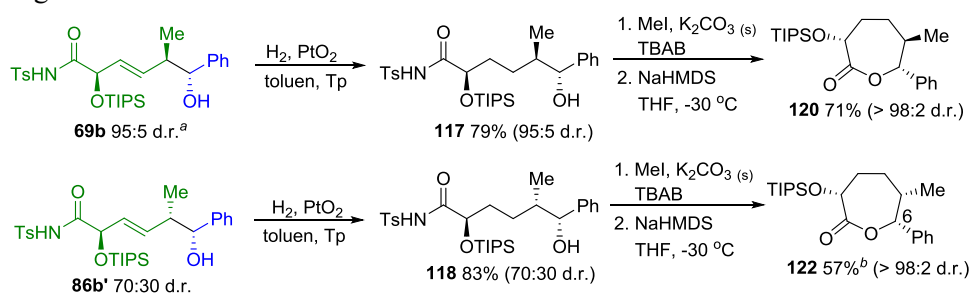
niższa niż w większości przypadków reakcji substratów posiadających podstawniki stwarzające większą zawadę steryczną. Co istotne, zastosowanie  $\beta$ -laktamu **109** z zabezpieczoną ftalimidem grupą aminową zaowocowało oczekiwanym produktem **112b** z dobrą wydajnością i użyteczną diastereoselektywnością wskazując, że reakcje azetydyn-2-onów z aldehydami mogą znaleźć zastosowanie w stereoselektywnej syntezie również (*3E*)-skonfigurowanych 1,5-aminoalkoholi trudno dostępnych na drodze innych znanych metod.<sup>23</sup>



<sup>a</sup> W tej reakcji zastosowano *cis*-podstawiony  $\beta$ -laktam **21**; <sup>b</sup> W tej reakcji zastosowano *trans*-podstawiony  $\beta$ -laktam **107**

Schemat 37

Podobnie jak (*3Z*)-podstawione endiole i inne pochodne homoallilowe będące przedmiotem badań przedstawionych w częściach 3.2 i 3.4, również ich chiralne (*3E*)-izomery zawierające liczne grupy funkcyjne i odwrotnie skonfigurowane centrum stereogeniczne w pozycji C6 stanowią interesujące bloki budulcowe, które mogą zostać zastosowane do syntezy szerokiej gamy związków acyklicznych oraz karba- i heterocykli różniących się heteroatomem i wielkością pierścienia. Jako prosty przykład zastosowania otrzymanych (*3E*)- $\alpha$ -adduktów w syntezie asymetrycznej otrzymane zostały chiralne kaprolaktony **120** i **122**, posiadające trzy centra stereogeniczne w pierścieniu (Schemat 38). Co istotne, związki te stanowią diastereoizomery kaprolaktonu **119** otrzymanego w części 3.4 z (*3Z*)-endiolu **69b** w ten sam sposób (Schemat 31). Obrazuje to komplementarność obu opracowanych wariantów reakcji, podkreślając duży potencjał opracowanej metodologii w stereodywergentnej syntezie różnie skonfigurowanych, trudno dostępnych na innej drodze związków organicznych posiadających odległe centra stereogeniczne.



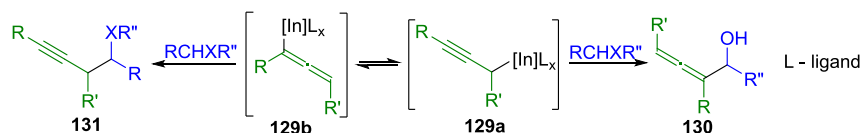
<sup>a</sup> Zanieczyszczony ~ 4% dwóch dodatkowych (*3E*)-izomerów według <sup>1</sup>H NMR. <sup>b</sup> Dodatkowo wydzielono 22% kaprolaktonu **119** (Schemat 31) powstającego z będącego w mniejszości C6-epimeru związku **118**.

Schemat 38



**3.6 Kontrola stereoselektywności w reakcjach 4-etynylo-β-laktamów z aldehydami w obecności InI, katalitycznych ilości kompleksów Pd(0) i różnych N-ligandów.** (Komunikat H5. Domin, S.; Kędzierski, J.; Zambroń, B. K.\* Remote 1,5-Stereoselectivity Control by an N-Ligand Switch in the Pd(0)/InI-Promoted Reactions of 4-Ethynyl-β-lactams with Aldehydes. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3904).

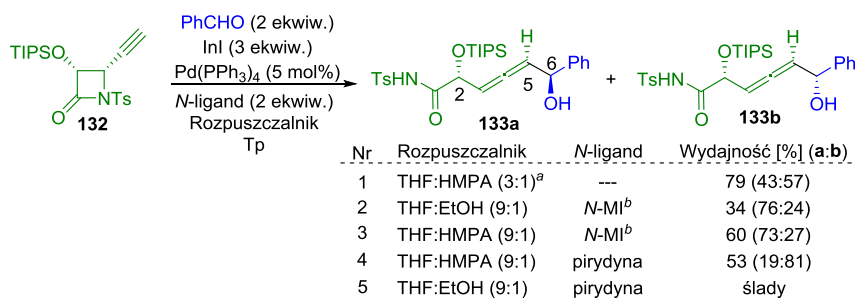
Chiralne, różnie podstawione alleny stanowią element budowy produktów naturalnych oraz syntetycznych często wykazujących cenne właściwości biologiczne.<sup>24</sup> Ponadto wysoka i unikalna reaktywność tej klasy związków wynikająca z obecności dwóch skumulowanych wiązań podwójnych, powoduje, że osiowo chiralne, wysoce sfunkcjonalizowane alleny są interesującymi i chętnie stosowanymi blokami budulcowymi w stereoselektywnej syntezie szerokiej gamy, inaczej trudno dostępnych, liniowych ale przede wszystkim karba- i heterocyklicznych pochodnych różniących się heteroatomem i wielkością pierścienia.<sup>25</sup> Z tego powodu poszukiwanie nowych sposobów asymetrycznej syntezy tych ciekawych związków jest ważne z punktu widzenia syntezy organicznej. Addycja propargiloidów **129a** do wiązań podwójnych związków karbonylowych oraz imin i ich syntetycznych ekwiwalentów stanowi potencjalnie użyteczną metodę syntezy sfunkcjonalizowanych allenów **130** (Schemat 39).<sup>4a,8</sup> Jednak z powodu często niekorzystnej regioselektywności takich reakcji, zamiast oczekiwanych związków **130** w ich wyniku otrzymywane są alkohole homopropargilowe **131** powstające na drodze konkurencyjnej, często uprzywilejowanej addycji izomerycznych allenyloidów **129b**. W świetle wyników badań nad reakcjami 4-winylo-azetydyn-2-onów z aldehydami przedstawionych w poprzednich częściach przedłożonego wniosku, wydawało się prawdopodobnym, że w analogicznych reakcjach allenyloowania aldehydów za pomocą chelatowanych propargiloidów generowanych z 4-etynylo-β-laktamów powinny powstawać osiowo chiralne alleny z wysoką regio- i stereoselektywnością. Przepuszczenia te okazały się generalnie prawdziwe, a wyniki przeprowadzonych badań, które zaowocowały opracowaniem nowej metody asymetrycznej syntezy wysoce sfunkcjonalizowanych chiralnych allenów, są przedmiotem tej części przedłożonego wniosku.



Schemat 39

W pierwszej kolejności modelowy 4-etynylo-azetydyn-2-on **132** został wprowadzony w reakcje z benzaldehydem w uprzednio opracowanych warunkach reakcji, optymalnych w przypadku 4-winylo-β-laktamów. Zastosowanie 2 ekwiwalentów InI i 5 mol%  $Pd(PPh_3)_4$  w mieszaninie THF: HMPA w proporcji 3:1 dało pożądaną 2,5-*syn*-2,6-allendiol **133** z wysoką wydajnością 79% i pełnym przeniesieniem chiralności z centrum stereogenicznego w pozycji C4 β-laktamu do układu skumulowanych wiązań podwójnych w produkcie (Schemat 40, Nr 1). Jednak, z powodu nieskutecznej 1,5-indukcji asymetrycznej produkt powstał jako trudna do rozdzielenia mieszanina C6-epimerów **133a** i **133b**. Z drugiej strony zastosowanie 3 ekwiwalentów InI, 5 mol%  $Pd(PPh_3)_4$  i 2 ekwiwalentów *N*-Metyloimidazolu (*N*-MI) w mieszaninie 9:1 THF:EtOH zaowocowało otrzymaniem tego samego produktu z niską wydajnością 34%, ale wyraźnie lepszą 76:24 2,5-*syn*-2,6-*anti*-diastereoselektywnością (Schemat 40, Nr 2). Konsekwentnie w kolejnym eksperymencie zastosowane zostały warunki będące kombinacją dwóch przedstawionych powyżej, tj. 3 ekwiwalenty InI, 5 mol%  $Pd(PPh_3)_4$  i 2 ekwiwalenty *N*-MI w mieszaninie 9:1 THF:HMPA (Schemat 40, Nr 3). W wyniku zastosowania tak zmodyfikowanej metody, pożądaný allendiol **133** powstał z akceptowalną wydajnością 60% i tylko nieznacznie obniżoną diastereoselektywnością (73:27 d.r.). Pomimo, że następne eksperymenty optymalizacyjne nie zaowocowały poprawą wydajności i selektywności reakcji modelowej to zastosowanie szeregu różnego typu *N*-ligandów doprowadziło do bardzo interesującej obserwacji. Podczas gdy *N*-MI okazał się najskuteczniejszy w przypadku syntezy

produktu **133a** o konfiguracji 2,5-*syn*-2,6-*anti*-, to zastosowanie pirydyny zaowocowało otrzymaniem w przewadze C6-epimeru **133b** (Schemat 40, Nr 4). Dalsze eksperymenty kontrolne wykazały, że również w tym przypadku mieszanina rozpuszczalników THF:HMPA w proporcji 9:1 daje optymalny wynik. Warto zwrócić uwagę, że chociaż wpływ dodatku *N*-liganda na stereoselektywność reakcji allenyloowania z zastosowaniem związków indoorganicznych został przez nas wykazany wcześniej w artykułach H3 i H4 to opisany w tej części przedłożonego wniosku przypadek stanowi pierwszy przykład możliwości kontrolowania odległej indukcji asymetrycznej w reakcjach stereoselektywnego allenyloowania. Co więcej, przedstawiona powyżej reakcja jest pierwszym opisanym przypadkiem, w którym terminalny, drugorzędowy allenilo/propargiloid reaguje w pozycji terminalnej z utworzeniem  $\alpha$ -allenolu, a nie regioizomerycznego alkoholu homopropargilowego.

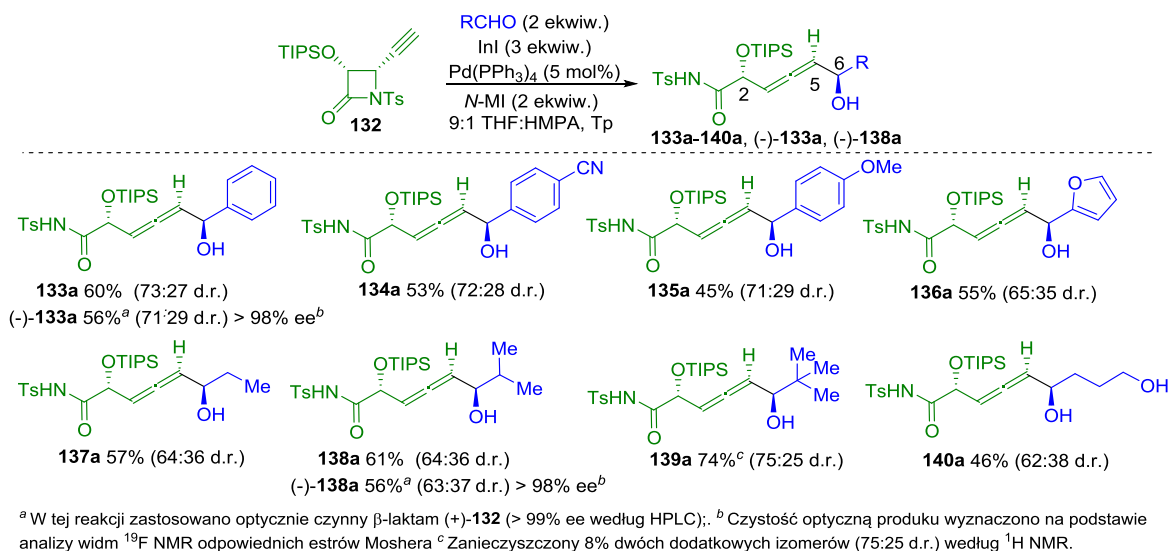


<sup>a</sup> W tej reakcji zastosowano 2 ekwiw. InI; <sup>b</sup> *N*-metyloimidazol

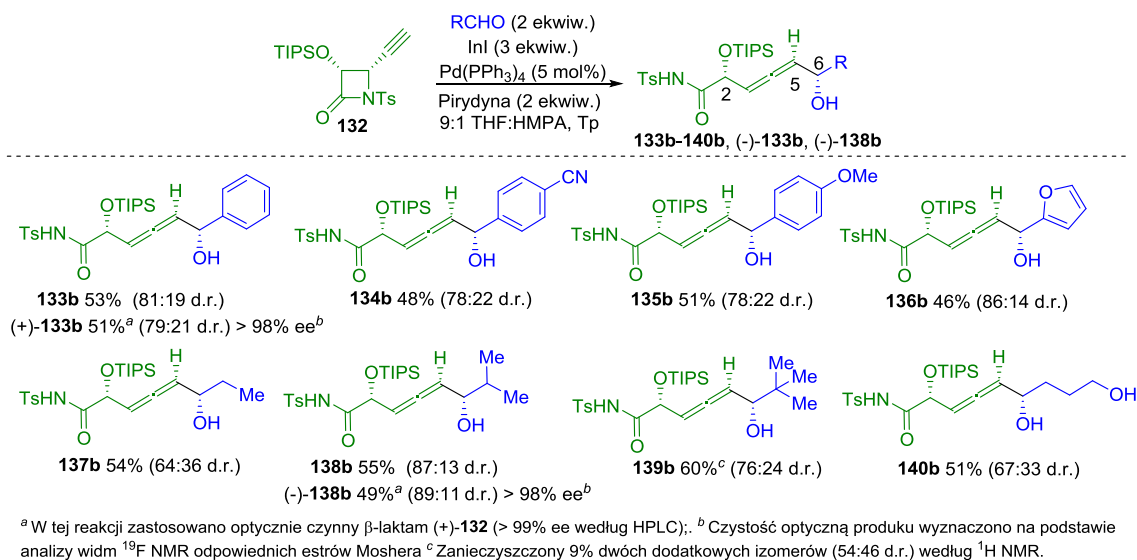
Schemat 40

Wyniki reakcji  $\beta$ -laktamu **129** z modelowymi aldehydami alifatycznymi i aromatycznymi przeprowadzone w optymalnych warunkach reakcji w obecności *N*-metyloimidazolu (Schemat 41) i pirydyny (Schemat 42) wykazały nieznaczny wpływ struktury elektrofila na wydajność i selektywność opracowanego allenyloowania. We wszystkich reakcjach z udziałem aldehydów aromatycznych, w tym heteroaromatycznego furfuralu, oczekiwane produkty **134-136** powstały z wydajnościami i selektywnościami zbliżonymi do tych otrzymanych w reakcji modelowej. Również reakcje z udziałem aldehydów alifatycznych, w tym z posiadającym niezabezpieczoną grupę hydroksylową 4-hydroksy-butyrowym i zatłoczonym sterycznie aldehydem piwalowym, przebiegły efektywnie, dając pożądane chiralne 2,5-*syn*-allendiole **137-140** z wydajnością rzędu 45-61%. Chociaż w tych przypadkach obserwowano zauważalnie słabszą indukcję asymetryczną dalekiego zasięgu, to efekt obydwu użytych *N*-ligandów na wynik stereochemiczny reakcji był wyraźnie widoczny. Podobnie jak w reakcjach 4-winylo- $\beta$ -laktamów przedstawionych w poprzednich częściach przedłożonego wniosku również w przypadku obecnie omawianego allenyloowania zastosowanie enancjomerycznie wzbogaconego substratu (+)-**132** (>99% ee według HPLC) w reakcjach z wybranymi aldehydami dostarczyło pożądane optycznie czynne allendiole (-)-**133a** i (-)-**138a** (Schemat 41) oraz (+)-**133b** i (-)-**138b** (Schemat 42) z równie wysokim nadmiarem enancjomerycznym. Przykłady te potwierdzają możliwość zastosowania względnie łatwo dostępnymi optycznie czynnymi 4-etynylo- $\beta$ -laktamów<sup>10</sup> w syntezie asymetrycznej tej klasy użytecznych związków organicznych.



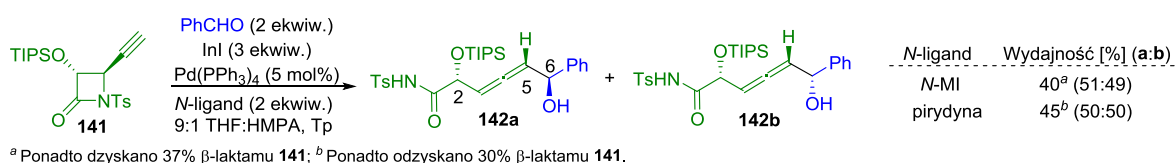


Schemat 41



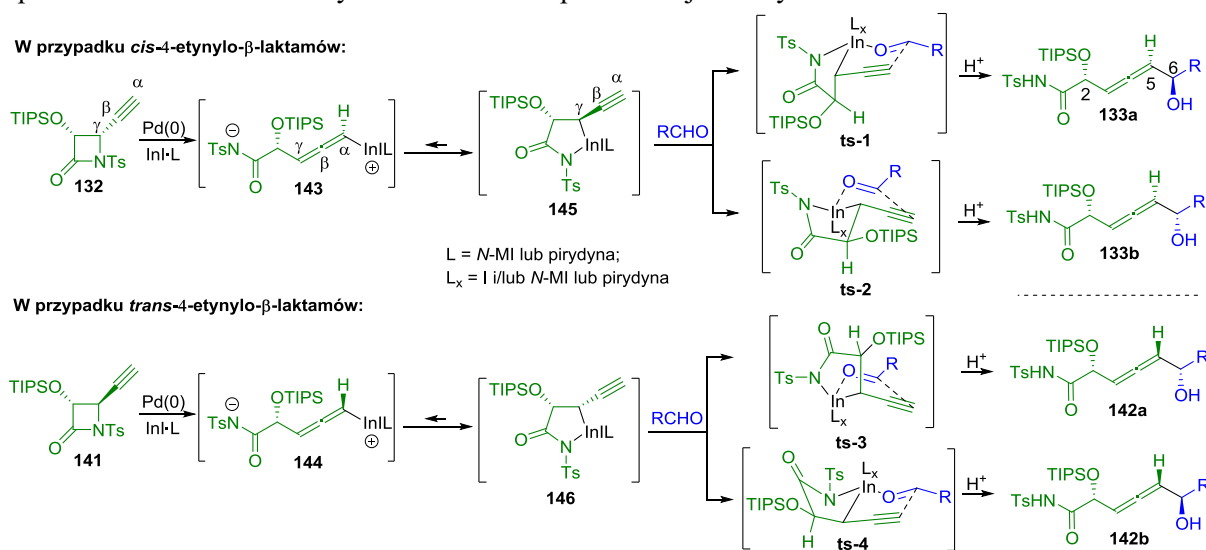
Schemat 42

Zgodnie z przewidywaniem zastosowanie β-laktamu **141** o przeciwnej konfiguracji względnej pierścienia azetydyn-2-onu zaowocowało otrzymaniem 2,5-*anti*-allendiolu **142** o odwrotnej konfiguracji układu skumulowanych wiązań podwójnych (Schemat 43). Chociaż w obecności obu *N*-ligandów reakcja przebiegła ze znakomitym transferem chiralności, to w obydwu przypadkach powstała równomolowa mieszanina C6-epimerów **142a** i **142b**. Co istotne, otrzymanie niejednakowych produktów z *cis*- i *trans*-β-laktamów **132** i **141**, świadczy o wysokiej stabilności konfiguracyjnej chiralnych propargiloindów generowanych z 4-etynylo-β-laktamów zarówno w obecności *N*-MI, jak również pirydyny.<sup>26</sup> Warto też zauważyć, że chociaż reakcja w tym przypadku okazała się tylko częściowo stereoselektywna, otrzymany chiralny 2,5-*anti*-allendiol **142** w postaci dwóch C6-epimerów o tej samej konfiguracji układu wiązań podwójnych może posłużyć w planach syntetycznych, w których konfiguracja na atomie węgla C6 nie jest istotna.



Schemat 43

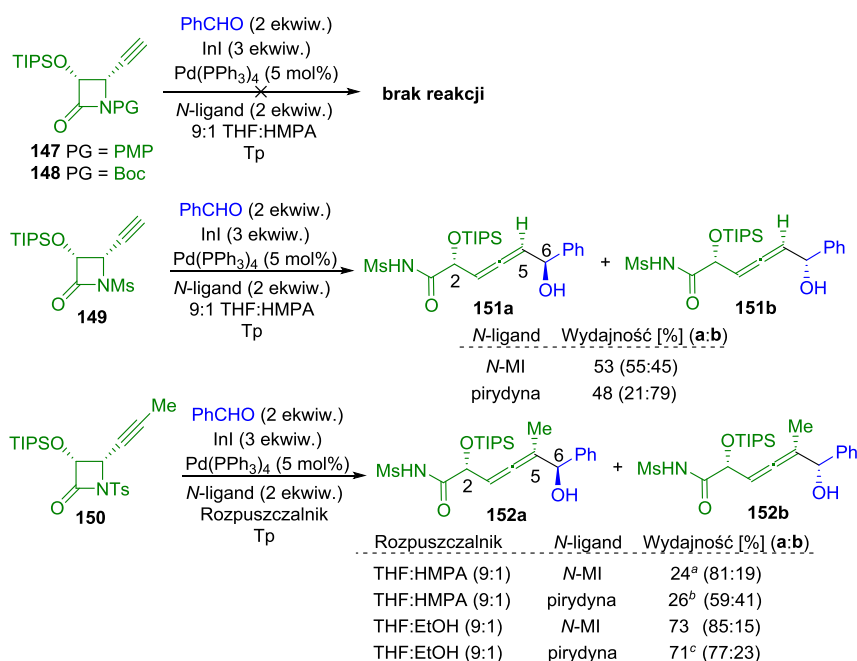
Na podstawie zaobserwowanej regio- i stereoselektywności badanej reakcji zaproponowany został jej mechanizm przedstawiony na Schemacie 44, analogiczny do opisanego w części 3.4 dla powiązanych reakcji z udziałem 4-winylo-azetydyn-2-onów (Schematy 23 i 24). W pierwszym etapie, w wyniku stereoselektywnego otwarcia pierścienia  $\beta$ -laktamu przez rozerwanie wiązania C4-N pod wpływem  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  zachodzącego z inwersją konfiguracji i następczego transmetalowania Pd-In z udziałem InI zachodzącego z retencją konfiguracji generowany jest allenyloind **143** lub **144** w zależności od konfiguracji pierścienia zastosowanego substratu, odpowiednio **132** lub **141**. Następnie, w wyniku izomeryzacji na drodze stereospecyficznego metalotropowego przesunięcia 1,3 atomu indu, związki **143** i **144** ulegają przekształceniu w cykliczne, konfiguracyjnie stabilne propargiloindy **145** i **146**, w których atom metalu zajmuje, zazwyczaj niepreferowaną w podstawionych w ten sposób reagentach, pozycję propargilową na skutek koordynacji przez obecną w ich strukturze grupę *N*-Ts-amidową. W konsekwencji reakcja zachodzi na drugim końcu układu propargilowego z utworzeniem, zazwyczaj niedostępnych z tak skonfigurowanych związków metaloorganicznych, izomerycznych  $\alpha$ -allenoli **133** lub **142** w zależności od konfiguracji wyjściowego  $\beta$ -laktamu. Reakcje addycji  $\varepsilon$ -amido-propargiloindów **145** i **146** do grupy karbonylowej aldehydu zachodząca najprawdopodobniej przez sztywne bicykliczne stany przejściowe, odpowiednio **ts-1** i **ts-2** oraz **ts-3** i **ts-4**. W przypadku zastosowania  $\beta$ -laktamu **132** o konfiguracji *cis* selektywna stabilizacja struktury **ts-1** przez *N*-metyloimidazol, natomiast **ts-2** przez pirydynę, powoduje, że w tym przypadku każdy z epimerycznych allendioli **133a** i **133b** może zostać selektywnie otrzymany w zależności od zastosowanego *N*-liganda. Z kolei w przypadku *cis*-propargiloindu **146** utworzonego z *trans*-azetydyn-2-onu **141** reakcja biegnie przez obydwa stany przejściowe niezależnie od użytego *N*-liganda, co skutkuje otrzymaniem 2,5-*anti*-allendioli **142** w postaci równomolowej mieszaniny C6-epimerów **142a** i **142b** w obydwu wariantach opracowanej metody.



Schemat 44

Dalsze badania wpływu struktury  $\beta$ -laktamu na przebieg i wynik reakcji z zastosowaniem substratów **147-150** posiadających różne grupy aktywujące na atomie azotu  $\beta$ -laktamu oraz grupę metylową w pozycji  $\alpha$  podstawnika etynylowego zostały przedstawione na Schemacie 45. Podobnie jak w opisanych wcześniej reakcjach 4-winylo- $\beta$ -laktamów substraty **147** i **148** posiadające mniej elektronoakceptorowe grupy zabezpieczające Boc i PMP okazały się nieaktywne w warunkach reakcji. Reakcje *N*-Ms- $\beta$ -laktamu **149** z benzaldehydem zgodnie z oczekiwaniem dostarczyły oczekiwanych produktów **151a** i **151b**. Powstały one jednak z nieco niższą wydajnością niż w analogicznych reakcjach substratu **132** z grupą Ts na atomie azotu. Ponadto w przypadku allenylowania prowadzonego w obecności *N*-MI diastereoselektywność reakcji okazała się bardzo niska.

Na szczególną uwagę zasługują reakcje z udziałem *N*-Ts-azetydyn-2-onu **150** z dodatkowym podstawnikiem metylowym w pozycji  $\alpha$ . Substrat ten w obu standardowych warunkach uległ jedynie częściowej konwersji, co skutkowało niską wydajnością pożądanego, posiadającego trójpodstawiony układ allenowy, produktu **152**. Chociaż w tym przypadku wpływ użytych *N*-ligandów na diastereoselektywność reakcji był również zauważalny to zarówno w obecności *N*-MI jak również pirydyny 2,5-*syn*-2,6-*anti*-podstawiony diastereoizomer **152a** powstał w przewadze. Mając na uwadze, że w przypadku reakcji analogicznych 4-propenylo- $\beta$ -laktamów zastąpienie HMPA etanolem umożliwiło pełną konwersję tych mniej aktywnych substratów, przeprowadzone zostały dodatkowe eksperymenty z udziałem 4-propynylo- $\beta$ -laktamu **150** w tak zmodyfikowanych warunkach reakcji. W ich wyniku, zarówno w przypadku zastosowania *N*-MI, jak również pirydyny, pełną konwersję  $\beta$ -laktamu **150** stwierdzono już po 3 godzinach prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej, a oczekiwany allendiol **152** został wydzielony z wyjątkowo wysoką wydajnością >70% w obu reakcjach. Chociaż również diastereoselektywność allenylowania w tym przypadku okazała się wyjątkowo wysoka, to ponownie w obecności obu *N*-ligandów to 2,5-*syn*-2,6-*anti*-allendiol **152a** powstał jako produkt główny. Co ciekawe, wcześniej wykazaliśmy, że zastosowanie mieszaniny 9:1 THF:EtOH w przypadku modelowego  $\beta$ -laktamu **132** z niepodstawionym etynylem, dało znacznie gorszy wynik niż analogiczne reakcje prowadzone w układzie rozpuszczalników 9:1 THF:HMPA (Schemat 40). Szczególnie w przypadku reakcji w obecności pirydyny, gdzie pomimo pełnej konwersji substratu pożądaný produkt **133** powstawał jedynie w ilościach śladowych. Tak ogromna różnica w reaktywności pomiędzy  $\alpha$ -niepodstawionymi  $\beta$ -laktamami i z podstawnikiem metylowym w tej pozycji nie była jednak dalej badana i pozostaje niewyjaśniona.

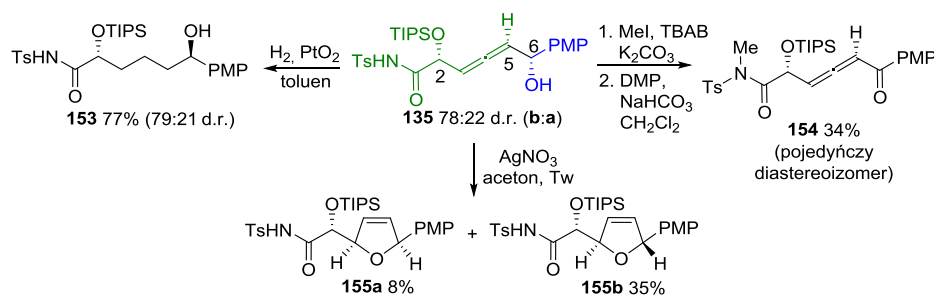


<sup>a</sup> Ponadto odzyskano 56%  $\beta$ -laktamu **150**; <sup>b</sup> Ponadto odzyskano 51%  $\beta$ -laktamu **150**; <sup>c</sup> Zamieścyszczony 7% dwóch dodatkowych izomerów według <sup>1</sup>H NMR.

Schemat 45

Podobnie jak w przypadku (3*Z*)- i (3*E*)-endioli powstających w reakcjach 4-winylo- $\beta$ -laktamów z aldehydami również w przypadku otrzymanych 2,6-allendioli określenie ich struktury, a w szczególności konfiguracji układu skumulowanych wiązań podwójnych oraz konfiguracji względnej dwóch grup hydroksylowych w pozycjach C2 i C6 stanowiło całkiem skomplikowane wyzwanie. Niezbędne okazało się przeprowadzenie dodatkowych przekształceń wybranego allendiolu **135** otrzymanego w obecności pirydyny w pochodne, w których wyznaczenie konfiguracji było

możliwe za pomocą dostępnych metod (Schemat 46). Redukcja obu wiązań podwójnych z związku **135** (78:22 = **b:a**) dostarczyła 1,5-diol **153** o tej samej czystości diastereoizomerycznej wskazując, że diastereoizomery allendiolu **135** różnią się konfiguracją względną grup hydroksylowych w pozycjach C2 i C6. Przez porównanie widm  $^{13}\text{C}$  NMR tego związku z otrzymanymi wcześniej wzorcami ustalono, że konfiguracja występującego w nadmiarze diastereoizomeru powstałego w redukcji 1,5-diolu **153b** to 2,6-*anti*, a towarzyszący mu C6-epimer **153a** ma konfigurację 2,6-*syn*. Z kolei chemoselektywne metylowanie grupy *N*-Ts-amidowej **135** w łagodnych warunkach PTC i następnie utlenienie grupy hydroksylowej w pozycji C6 dostarczyło  $\alpha$ -allenon **154** w postaci pojedynczego diastereoizomeru, wykazując, że obydwa addukty **135a** i **135b** posiadają tę samą konfigurację układu skumulowanych wiązań podwójnych. Do pełnego wyznaczenia struktury obu diastereoizomerów związku **135** pozostało określenie tej konfiguracji. W tym celu związek ten przekształcony został w chiralne 2,5-dihydrofurany **155a** i **155b** na drodze stereospecyficznego 5-*endo*-trig cyklizacji katalizowanej  $\text{AgNO}_3$ .<sup>27</sup> Pomiar jądrowego efektu Overhausera (NOE) wykazały, że konfiguracja względna podstawników w pierścieniu produktu głównego **155b** to 2,5-*trans*, a występujący w mniejszej ilości C5-epimer **155a** ma konfigurację 2,5-*cis*. Struktura związku **155a** została ponadto wyznaczona bezpośrednio przez dyfraktometrię rentgenograficzną. Na podstawie powyższych ustaleń jednoznacznie wyznaczono konfigurację obu epimerycznych allendioli **135a** i **135b** jako odpowiednio 2,5-*syn*-2,6-*anti* i 2,5-*syn*-2,6-*syn*. Dodatkowo struktura allendiolu **139b**, została wyznaczona bezpośrednio za pomocą dyfraktometrii rentgenowskiej. Konfigurację pozostałych otrzymanych adduktów oznaczono przez analogię.



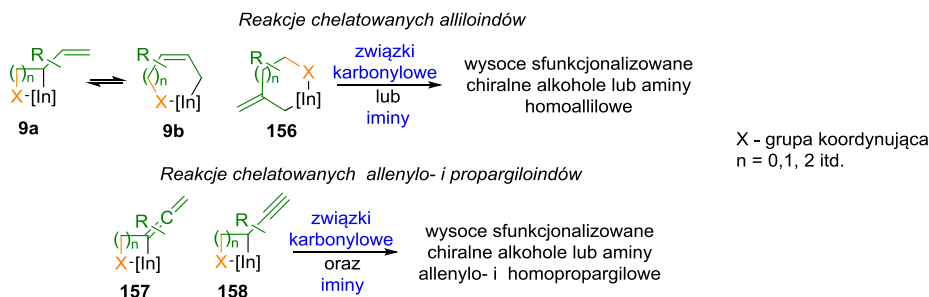
Schemat 46

Warto zwrócić uwagę, że chociaż przedstawione na Schemacie 46 transformacje 2,6-allendiolu **135** miały na celu wyznaczenie jego struktury, to ilustrują one również duży potencjał otrzymywanych z  $\beta$ -laktamów 2,6-allendioli w syntezie pochodnych typu **153-155**. 1,5-*syn*- i 1,5-*anti*-dirole, posiadające odległe centra stereogeniczne o określonej konfiguracji względnej, stanowią trudne do otrzymania na innej drodze jednostki strukturalne naturalnych 1,5-polioli.<sup>15</sup> Z kolei  $\alpha$ -Allenony są często stosowanymi substratami w syntezie chiralnych wysoce podstawionych furanów.<sup>25a-25b</sup> Różnie podstawione 1,5-dihydrofurany, jak również łatwo z nich dostępne na drodze redukcji tetrahydrofurany, stanowią natomiast jednostki strukturalne licznych antybiotyków politerowych<sup>28</sup> i polienowych mykotoksyn.<sup>29</sup>

**3.7 Chelatowane związki indoorganiczne. Perspektywy regio- i stereokontroli w reakcjach addycji do związków karbonylowych.** (Artykuł przeglądowy **H6**. Zambroń, B. K.\* Internal Chelation within Functionalized Organoindium Reagents: Prospects for Regio- and Stereocontrol in the Allylation, Propargylation and Allenylation of Carbonyl Compounds. *Synthesis* **2020**, 52, 1147).

W ramach przeprowadzonych prac przygotowaliśmy artykuł przeglądowy dotyczący reakcji cyklicznych (chelatowanych) organoindów **9** i **156-158**, przedstawionych na Schemacie 47, ze związkami karbonylowymi, a także iminami i ich syntetycznymi ekwiwalentami. Głównym powodem przygotowania tej publikacji był brak monografii na temat allilowań, propargilowań oraz

allenylowań za pomocą tego typu szczególnych związków metaloorganicznych. Jak wspomniano już wcześniej, chelatowanie atomu indu przez obecną w ich strukturze grupę funkcyjną istotnie wpływa na przebieg i wynik reakcji prowadząc do nietypowych, często trudno dostępnych na drodze innych znanych metod, produktów. Artykuł przedstawia i podsumowuje rzadkie doniesienia literaturowe na temat powyżej wymienionych procesów, uwzględniając krótkie opisy zastosowań powstających w nich adduktów w otrzymywaniu naturalnych i syntetycznych związków organicznych o cennych właściwościach biologicznych, podkreślając ich wysoki potencjał w syntezie organicznej. W pracy uwzględnione zostały wyniki badań przedstawionych w publikacjach H1-H5 naszego autorstwa, które są główną częścią cyklu artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe przedstawione w przedłożonym wniosku.



Schemat 47

### 3.7 Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonych badań wykazaliśmy, że reakcje chiralnych związków inoorganicznych generowanych z  $\beta$ -laktamów (azetydyn-2-onów) z aldehydami w obecności InI i katalitycznych ilości  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  zachodzą z nietypową, wysoką  $\alpha$ -regioselektywnością i efektywną indukcją asymetryczną dalekiego zasięgu, którą można skutecznie kontrolować przez zastosowanie odpowiednich *N*-ligandów. Ten sposób kontroli diastereoselektywności reakcji z udziałem związków inoorganicznych nie był w momencie publikacji otrzymanych wyników znany. Powstające w tych reakcjach wysoce sfunkcjonalizowane chiralne pochodne homoallilowe i alleny stanowią interesujące bloki budulcowe, które mogą zostać łatwo przekształcone w szereg użytecznych związków organicznych na drodze prostych reakcji. Ponadto wykazaliśmy, że w przypadku allilowania regioselektywność procesu można skutecznie odwrócić przez prowadzenie reakcji w warunkach typu Grignarda, stosując dodatek kwasu protonowego. Zaowocowało to opracowaniem nowej stereoselektywnej drogi syntezy chiralnych  $\gamma$ -butyrolaktonów posiadających trzy sąsiadujące centra stereogeniczne w pierścieniu. Co ważne, udowodniliśmy, że w żadnych z opracowanych warunków reakcji nie zachodzi racemizacja (epimeryzacja) zastosowanych optycznie czynnych  $\beta$ -laktamów, jak również otrzymywanych z nich enancjomerycznie wzbogaconych produktów. Powoduje to, iż przedstawione reakcje mogą zostać zastosowane w syntezie asymetrycznej w szczególności, że chiralne azetydyn-2-ony służące jako substraty, są przeważnie łatwo dostępne w obu formach enancjomerycznych ze znakomitą czystością optyczną (>99% ee), na drodze szeregu ogólnych i skutecznych metod.<sup>10</sup> Na podstawie szczegółowych badań tytułowych reakcji opracowaliśmy szereg nowych i użytecznych sposobów syntezy, trudno dostępnych na drodze innych znanych metod, liniowych i heterocyklicznych związków organicznych zawierających odległe centra stereogeniczne. Pośród najważniejszych osiągnięć wynikających z przeprowadzonych badań, których wyniki zostały opisane w publikacjach H1-H6 stanowiących przedstawione osiągnięcie naukowe należą:

- wykazanie, że 4-winylo-azetydyn-2-ony posiadające silnie elektroakceptorowe grupy (tosyl, mesyl) na atomie azotu  $\beta$ -laktamu mogą zostać łatwo przekształcone w chiralne  $\epsilon$ -amido-alliloindy. Te z kolei w reakcji z aldehydami w wyniku  $\alpha$ -regioselektywnego allilowania dają częściowo zabezpieczone, wysoce sfunkcjonalizowane (3*Z*)-endiole i inne pochodne homoallilowe z wysoką

wydajnością i znakomitym poziomem odległej 1,5-indukcji asymetrycznej. Warto zwrócić uwagę, że przedstawione allilowania są pierwszym przykładem reakcji  $\beta$ -laktamów, w których związki te występują w roli nukleofila (komunikat H1).

- wykazanie, że regioselektywność reakcji chiralnych  $\epsilon$ -amido-alliloindów generowanych z  $\beta$ -laktamów można odwrócić poprzez prostą modyfikację warunków reakcji. Na podstawie uzyskanych wyników opracowana została stereoselektywna metoda syntezy chiralnych  $\gamma$ -butyrolaktonów posiadających trzy sąsiadujące centra stereogeniczne w pierścieniu i egzocykliczne, monopodstawione wiązanie podwójne. Jest to pierwszy przykład efektywnego odwrócenia regioselektywności allilowania przez zastosowanie dodatku w postaci kwasu Brønsteda (artykuł H2).

- wykazanie, że zastosowanie *N*-metyloimidazolu jako *N*-liganda kompleksującego InI pozwala znacznie zwiększyć szybkość reakcji u udziałem związków indoorganicznych generowanych z  $\beta$ -laktamów, co pozwoliło wprowadzić w reakcje substraty nieaktywne w uprzednio opracowanych warunkach. W rezultacie zakres zastosowania metody syntezy (3*Z*)-podstawionych pochodnych homoallilowych został bardzo istotnie rozszerzony. Jest to pierwszy opisany przykład zastosowania *N*-ligandów w reakcjach alliloindów generowanych w obecności InI i katalitycznych ilości kompleksów palladu (artykuł H3).

- wykazanie, że diastereoselektywność reakcji  $\alpha$ -allilowania za pomocą związków indoorganicznych generowanych z  $\beta$ -laktamów można skutecznie kontrolować przez zastosowanie odpowiednich *N*-ligandów. W wyniku wprowadzonych modyfikacji, przede wszystkim zastąpienia *N*-metyloimidazolu trójetyloaminą opracowana została nowa metoda syntezy (3*E*)-pochodnych homoallilowych, niedostępnych w uprzednio opracowanych warunkach. Jest to pierwszy przykład efektywnej kontroli stereoselektywności allilowania za pomocą związków indoorganicznych przez zastosowanie odpowiednich *N*-ligandów (artykuł H4).

- wykazanie, że chiralne 4-etynylo- $\beta$ -laktamy ulegają przekształceniu w chelatowane  $\epsilon$ -amido-propargiloindy. W reakcji tych związków z aldehydami powstają wysoce sfunekjonalizowane chiralne osiowo allendiole z dobrą wydajnością oraz syntetycznie użyteczną selektywnością. Co istotne, okazało się, że również w tym przypadku diastereoselektywność reakcji można skutecznie kontrolować przez zastosowanie odpowiednich *N*-ligandów. Przedstawione reakcje stanowią pierwszy przykład syntezy chiralnych osiowo allenów z terminalnych, drugorzędowych propargiloindów, jak również pierwszy przykład kontroli stereoselektywności reakcji allenylowania przed zastosowaniem odpowiednich *N*-ligandów (publikacja H5).

- opracowanie nowych stereoselektywnych metod syntezy trudno dostępnych na drodze innych, znanych sposobów posiadających odległe centra stereogeniczne chiralnych kaprolaktonów i kaprolaktamów z otrzymanych w tytułowych reakcjach (3*Z*)- i (3*E*)-endioli (publikacje H1, H3, H4).

- opracowanie nowych metod syntezy 1,5-*syn* i 1,5-*anti*-dioli, wysoce sfunekjonalizowanych, chiralnych  $\alpha$ -allenonów oraz *cis*- i *trans*-2,5-dihydrofuranów z częściowo zabezpieczonych, chiralnych osiowo allendioli otrzymanych w reakcjach 4-etynylo- $\beta$ -laktamów z aldehydami (komunikat H5).

- przygotowanie artykułu przeglądowego przedstawiającego i podsumowującego doniesienia literaturowe na temat reakcji z udziałem chelatowanych związków indoorganicznych. W pracy tej zostały uwzględnione również publikacje H1-H5 naszego autorstwa, podkreślając znaczny wkład omówionego w przedłożonym wniosku osiągnięcia naukowego w rozwój nowoczesnych reakcji allilowania i allenylowania z zastosowaniem związków metaloorganicznych, które należą do jednych z najbardziej użytecznych transformacji w syntetycznej chemii organicznej (artykuł przeglądowy H6).



### 3.8 Cytowana literatura

1. a) Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763; b) Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774; c) Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5595.
2. Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1831.
3. Li, C. J.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7017.
4. a) Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163; b) Podlech, J.; Maier, T. C. *Synthesis* **2003**, 633; c) Zanoni, G.; Pontiroli, A.; Marchetti, A.; Vidari, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3599; d) Kargbo, R. B.; Cook, G. R. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1287; e) Roy, U. K.; Roy, S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2472; f) Kim, S. H.; Lee, H. S.; Kim, K. H.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7065; g) Singh, A. *Synlett* **2013**, *24*, 1457; h) Shen, Z.-L.; Wang, S.-Y.; Chok, Y.-K.; Xu, Y.-H.; Loh, T.-P. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 271.
5. Marshall, J. A.; Grant, C. M. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 696.
6. a) Araki, S.; Kameda, K.; Tanaka, J.; Hirashita, T.; Yamamura, H.; Kawai, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7919; c) Araki, S.; Kambe, S.; Kameda, K.; Hirashita, T. *Synthesis* **2003**, 751.
7. a) Anwar, U.; Grigg, R.; Rasparini, M.; Savic, V.; Sridharan, V. *Chem. Commun.* **2000**, 645; b) Cooper, I. R.; Grigg, R.; MacLachlan, W. S.; Sridharan, V.; Thornton-Petta, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 403.
8. Zambroń, B. K. *Synthesis* **2020**, *52*, 1147.
9. a) Mikami, K.; Shimizu, M. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1993**, *51*, 21; b) Mikami, K.; Shimizu, M.; Zhang, H.-C.; Maryanoff, B. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2917; c) Thomas, E. J. *Chem. Rec.* **2007**, *7*, 115; d) Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2287.
10. a) Ternansky, R. J., Morin, J. M. Jr. In *The Organic Chemistry of  $\beta$ -lactams*; Georg, G. I., Eds.; VCH: New York, 1993; p 257; b) Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3988; c) Pitts, C. R.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7930; d) Kamath, A.; Ojima, I. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10640; e) Magriotis, P. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *13*, 2647; f) Fu, N.; Tidwell, T. T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10465; g) *Beta-Lactams. Novel Synthetic Pathways and Applications.*; Banik, B. K., Eds.; Springer International Publishing AG, 2017.
11. a) Ojima, I. In *The Organic Chemistry of  $\beta$ -lactams*, Georg, G. I., Eds.; VCH: New York, 1993; p 197; b) Ojima, I.; Delalogue, F. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 377; c) Deshmukh, A. R. A. S.; Bhawal, B. M.; Krishnaswamy, D.; Govande, V. V.; Shinkre, B. A.; Jayanthi, A. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1889; d) Alcaide, B.; Almendros, P. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1921; e) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4437; f) Palomo, C.; Oiarbide, M. *Top. Heterocyc. Chem.* **2010**, *22*, 211.
12. Wang, C. *Synthesis* **2017**, *49*, 5307.
13. Boyle, G. A.; Edlin, C. D.; Li, Y.; Liotta, D. C.; Morgans, G. L.; Musonda, C. C. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1870.
14. a) Takemoto, Y.; Anzai, M.; Yanada, R.; Fujii, N.; Ohno, H.; Ibuka, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1725; b) Anzai, M.; Yanada, R.; Fujii, N.; Ohno, H.; Ibuka, T.; Takemoto, Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5231.
15. a) Friestad, G. K.; Sreenilayam, G. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 461; b) Friestad, G. K.; Sreenilayam, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5016; c) BouzBouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1451; d) Flamme, E. M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13644; e) Flamme, E. M.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1411.
16. a) Lewis, J. A.; Daniels, R. N.; Lindsley, C. W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4545; b) Boeckman Jr., R. K.; Clark, T. J.; Shook, B. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2109; c) Steinhuebel, D. P.; Krska, S. W.; Alorati, A.; Baxter, J. M.; Belyk, K.; Bishop, B.; Palucki, M.; Sun, Y.; Davies, I. W. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4201; d) Alphand, V.; Furstoss, R.; Pedragosa-Moreau, S.; Roberts, S. M.; Willetts, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1867; e) Pirkle, W. H.; Adams, P. E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2169; f) Cai, J. Y.; Zhang, Y.; Luo, S. H.; Chen, D. Z.; Tang, G. H.; Yuan, C. M.; Di, Y. T.; Li, S. H.; Hao, X. J.; He, H. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2524; g) Tang, Y.-Q.; Sattler, I.; Thiericke, R.; Grabley, S.; Feng, X.-Z. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 934; h) Stritzke, K.; Schulz, S.; Laatsch, H.; Helmke, E.; Beil, W. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 395.
17. a) Cho, S. H.; Chang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1897; b) Casadei, M. A.; Gessner, A.; Inesi, A.; Jugelt, W.; Moracci, F. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2001; c) Nagashima, H.; Ozaki, N.; Washiyama, M.; Kenji, I. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 657; d) Bhunia, S.; Chang, C.-J.; Liu, R.-S. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5522; e) Pan, F.; Li, X.-L.; Chen, X.-M.; Shu, C.; Ruan, P.-P.; Shen, C.-H.; Lu, X.; Ye, L.-W. *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 6055; f) Inamoto, Y.; Kaga, Y.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M.; Baba, A. *Org.*

- Lett.* **2013**, *15*, 3452; g) Knowles, H. S.; Parsons, A. F.; Pettifer, R. M.; Rickling, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 979; h) Péron, F.; Fossey, C.; Cailly, T.; Fabis, F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1827.
18. a) Peed, J.; Davies, I. R.; Peacock, L. R.; Taylor, J. E.; Kociok-Köhn, G.; Bull, S. D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 543; b) Davies, I. R.; Cheeseman, M.; Green, R.; Mahon, M. F.; Merritt, A.; Bull, S. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2896; c) Classen, T.; Korpak, M.; Schölzel, M.; Pietruszka, J. *ACS Catal.*, **2014**, *4*, 1321; d) Al-Tel, T. H.; Al-Qawasmeh, R. A.; Sabri, S. S.; Voelter, W. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4690; e) Priest, J.; Longland, M. R.; Elsegood, M. R. J.; Kimber, M. C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3476.
19. a) Babu, S. A.; Yasuda, M.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10264; b) Miyabe, H.; Yamaoka, Y.; Naito, T.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6745; c) Jones, P.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 186; d) Sai, M.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3294; e) Zhao, L.-M.; Jin, H.-S.; Wan, L.-J.; Zhang, L.-M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1831.
20. a) Tan, K.-T.; Chng, S.-S.; Cheng, H.-S.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2958; b) Loh, T.-P.; Tan, K.-T. Hu, Q.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2921; c) Loh, T.-P.; Hu, Q.-Y.; Ma, L.-T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2389; d) Cheng, H.-S.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4990; e) Lee, C.-L. K.; Lee, C.-H. A.; Tan, K.-T.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1281; f) Nokami, J.; Yoshizane, K.; Matsuura, H.; Sumida, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6609; g) Sumida, S.; Ohga, M.; Mitani, J.; Nokami, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1310;
21. Kimura, M.; Kiyama, I.; Tomizawa, I., Horino, Y.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6795.
22. Inne przykłady stabilnych konfiguracyjnie aliloidnów: a) Donnelly, S.; Thomas, E. J.; Arnott, E. A. *Chem. Commun.* **2003**, 1460; b) Marshall, J. A.; Hinkle, K. W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1920.
23. a) Allais, C.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2646; b) Xin, T.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6927; c) Stanway, S. J.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 285; d) Bradley, G. W.; Hallett, D. J.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Assym.* **1995**, *6*, 2579; e) Stanway, S. J.; Thomas, E. J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5998; f) Mahajan, V.; Gais, H. J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6187; g) Kang, S. H.; Kim, J. S.; Youn, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9047; h) Choi, J. R.; Han, S.; Cha, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6469.
24. Hoffman-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196.
25. a) Modern Allene Chemistry; Krause, N. and Hashmi, A. S. K., Eds.; WILEY-VCH Weinheim, 2004; b) Krause, N.; Winter, C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994; c) Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829.
26. Inny przykład stabilnych konfiguracyjnie allenilo/propargiloidnów: odnośnik 5.
27. Marshall, J. A.; Bartley, G. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7169.
28. Boivin, T. L. B. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309.
29. a) Ganguli, M.; Burka, L. T.; Harris, T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3762; b) Hatakeyama, S.; Sakurai, K.; Numata, H.; Ochi, N.; Takano, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5201; c) Whang, K.; Cooke, R. J.; Okay, G.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8985.

### III. POZOSTAŁE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWO - BADAWCZE

#### 1. Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR)

(\* - autor korespondencyjny, IF-zgodnie z datą publikacji):

1. Zambroń, B.; Masnyk, M.; Furman, B.; Chmielewski, M.\* An entry to 4-aryl-azetidiones via alkylation of nucleophilic arenes using four-membered acyliminium cations. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4440.

(Punktacja MNiSW = 70, IF<sub>2009</sub> = 3.219)

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu wszystkich przedstawionych w publikacji prac eksperymentalnych w tym: badań wstępnych, syntezy substratów, optymalizacji warunków tytułowych procesów i badań zakresu zastosowania opracowanej metody. Przygotowałem również część eksperymentalną publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 50%.*

2. Zambroń, B.; Masnyk, M.; Furman, B.; Kalicki, P.; Chmielewski, M.\* Synthesis of 4-aryl-azetidinones via intramolecular alkylation of nucleophilic arenes using acyliminium cations. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8974.

(Punktacja MNiSW = 70, IF<sub>2010</sub> = 3.011)

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na współudziale w stworzeniu koncepcji badań i wykonaniu wszystkich przedstawionych w publikacji prac eksperymentalnych w tym: badań wstępnych, syntezy substratów, optymalizacji warunków i badania zakresu zastosowania metody. Przygotowałem również część eksperymentalną publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 55%.*

3. Popik, O.; Zambroń, B.; Młynarski, J.\* Biomimetic syn-Aldol Reaction of Dihydroxyacetone Promoted by Water-Compatible Catalysts *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7484.

(Punktacja MNiSW = 70, IF<sub>2013</sub> = 3.154)

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu części przedstawionych w publikacji prac eksperymentalnych w tym: badań wstępnych i optymalizacji warunków reakcji. Wykonałem również część widm NMR przedstawionych w publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 20%.*

4. Zambroń, B. K.; Dubbaka, S. R.; Markovic, D.; Moreno-Clavijo, E.; Vogel, P.\* Amide Formation in One Pot from Carboxylic Acids and Amines via Carboxyl and Sulfinyl Mixed Anhydrides *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2550.

(Punktacja MNiSW = 140, IF<sub>2013</sub> = 6.324)

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu wszystkich przedstawionych w publikacji prac eksperymentalnych w tym: badań wstępnych, syntezy substratów, optymalizacji warunków i badań zakresu zastosowania opracowanej metody. Przygotowałem również część eksperymentalną publikacji. Mój udział procentowy szacuję na 50%.*

5. Bai, J.; Zambroń, B. K.; Vogel, P.\* Amides in One Pot from Carboxylic Acids and Amines via Sulfinylamides. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 604.

(Punktacja MNiSW = 140, IF<sub>2014</sub> = 6.364)

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na odkryciu przedstawionej przemiany i przeprowadzeniu badań wstępnych. Ponadto opracowałem metodę syntezy substratów i przeprowadziłem optymalizację warunków reakcji. Mój udział procentowy szacuję na 35%.*

6. Bello, C.\*; Bai, J.; Zambroń, B. K.; Elías-Rodríguez, P.; Gajate, C.; Robina, I.; Caffa, I.; Cea, M.; Montecucco, F.; Nencioni, A.; Nahimana, A.; Aubry, D.; Breton, C.; Duchosal, M. A.; Mollinedo, F.; Vogel, P. Induction of cell killing and autophagy by amphiphilic pyrrolidine derivatives on human pancreatic cancer cells. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *150*, 457.

(Punktacja MNiSW = 140, IF<sub>2018/2019</sub> = 4.833)

*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na opracowaniu metody syntezy sfunkcjonalizowanych chiralnych pirolidyn i otrzymaniu szeregu pochodnych z 4-hydroksy-proliny. Mój udział procentowy szacuję na 15%.*

## **2. Monografie i rozdziały w książkach:**

Klimczak, U.; Furman, B.; Zambroń, B.\* 4-Vinyloxyazetidin-2-one, a Novel Substrate for  $\beta$ -Lactam Synthesis – rozdział w książce: Beta-Lactams. Novel Synthetic Pathways and Applications pod redakcją: Bimal K. Banik; Springer International Publishing AG, 2017.

*Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji rozdziału, przeprowadzeniu badań literaturowych, zredagowaniu tekstu manuskryptu oraz przygotowaniu części elementów graficznych. Przeprowadziłem również proces publikacji (korespondencja z wydawnictwem, ustosunkowanie się do otrzymanych recenzji i uwag edytora, wprowadzanie sugerowanych zmian i korekcji błędów itd.). Mój udział procentowy szacuję na 75%.*

### 3. Wskaźniki dokonań naukowych

	Przed uzyskaniem	Po uzyskaniu	Razem
Liczba publikacji,	2	11	13
w tym: prace oryginalne	2	9	11
prace przeglądowe	0	1	1
rozdziały w książkach	0	1	1
jako pierwszy autor	2	2	4
jako autor korespondencyjny	0	7	7
Sumaryczny IF (zgodnie z rokiem opublikowania)	6.230	49.262	55.492
Liczba cytowań	12	54	66
Liczba cytowań bez autocytowań	11	37	48
Indeks Hirscha	2	4	6
Liczba punktów MNiSW	140	1220	1360

Dane według bazy Web of Science z dnia 15.06.2020

### 4. Kierowanie krajowymi i międzynarodowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach

1. Projekt „Stereoselektywna synteza 4-arylo- $\beta$ -laktamów o potencjalnych właściwościach farmakologicznych” finansowany przez Narodowe Centrum Nauki, Grant Promotorski nr 1241/B/H03/2009/37; kierownik: prof. dr hab. Marek Chmielewski; okres realizacji 2009-2011; udział w projekcie: główny wykonawca.

*Publikacje będące wynikiem realizacji projektu:*

- Zambroń, B.; Masnyk, M.; Furman, B.; Chmielewski, M.\* *Tetrahedron* **2009**, 65, 4440.
- Zambroń, B.; Masnyk, M.; Furman, B.; Kalicki, P.; Chmielewski, M.\* *Tetrahedron* **2010**, 66, 8974.

2. Projekt „Biomimetyczne asymetryczne reakcje tworzenia wiązań węgiel-węgiel – projektowanie katalizatorów i ich zastosowania” finansowany przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej w programie TEAM grant nr TEAM/2010-5/7; kierownik prof. dr hab. Jacek Młynarski; okres realizacji: 2010-2014; udział w projekcie: wykonawca (zatrudniony od 02.2011 do 10.2011, 9 miesięcy).

*Publikacje będące wynikiem realizacji projektu:*

- Popik, O.; Zambroń, B.; Młynarski, J.\* *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7484.

3. Projekt „Zintegrowane strategie syntetyczne dla terapii raka trzustki: nowe związki wiodące dla farmaceutyków (PANACREAS)” finansowany przez Wspólnotę Europejską w ramach 7-go Programu Ramowego, FP7-2007-2013, grant HEALTH-F2-2011-256986, Kierownik: prof. Pierre Vogel (EPFL, Szwajcaria) jako partner w konsorcjum koordynowanym przez Szpital Uniwersytecki w Bonn (Niemcy); okres realizacji 2011-2016; udział w projekcie: wykonawca (zatrudniony od 11.2011 do 10.2012, 12 miesięcy).

*Publikacje będące wynikiem realizacji projektu:*

- Bello, C.\*; Bai, J.; Zambroń, B. K.; Elías-Rodríguez, P.; Gajate, C.; Robina, I.; Caffa, I.; Cea, M.; Montecuccio, F.; Nencioni, A.; Nahimana, A.; Aubry, D.; Breton, C.; Duchosal, M. A.; Mollinedo, F.; Vogel, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 150, 457.

4. Projekt „Kombinatoryjna synteza bibliotek długołańcuchowych poliketydowych i polipropionianowych antybiotyków i leków przeciwnowotworowych (COMBIOTICS)” finansowany przez Wspólnotę Europejską w ramach 7-go Programu Ramowego, FP7-2007-2013, grant HEALTH-F2-2011-256986 (2011-2016) oraz Szwajcarską Narodową Fundację Nauki w ramach programu SCIEX–NMS<sup>ch</sup> (stypendium naukowe na pobyt badawczy w Szwajcarii 11.2012-10.2013) Kierownik: prof. Pierre Vogel (EPFL, Szwajcaria); udział w projekcie: wykonawca (zatrudniony od 11.2012 do 10.2013, 12 miesięcy).

*Publikacje będące wynikiem realizacji projektu:*

- Zambroń, B. K.; Dubbaka, S. R.; Markovic, D.; Moreno-Clavijo, E.; Vogel, P.\* *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2550.
- Bai, J.; Zambroń, B. K.; Vogel, P.\* *Org. Lett.* **2014**, *16*, 604.

5. Projekt „Reakcje chiralnych anionów  $\epsilon$ -amino-allilowych generowanych z  $\beta$ -laktamów z aldehydeami. Zastosowania w stereodywergentnej syntezie nieracemicznych związków heterocyklicznych” finansowany przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej w programie HOMING PLUS grant nr HOMING PLUS/2013-8/14; okres realizacji: 2014-2015; udział w projekcie: kierownik i główny wykonawca.

*Publikacje będące wynikiem realizacji projektu:*

- Klimczak, U. K.; Zambroń, B. K.\* *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6796.
- Klimczak, U.; Staszewska-Krajewska, O.; Zambroń, B. K.\* *RSC Adv.* **2016**, *6*, 26451

6. Projekt „Zastosowanie nowych katalitycznych reakcji chiralnych 4-winylo- oraz 4-etynylo-azetydyn-2-onów w stereodywergentnej syntezie nieracemicznych związków heterocyklicznych.” finansowany przez Narodowe Centrum Nauki, Grant SONATA nr UMO-2015/19/D/ST5/00713; okres realizacji 2016-2020, udział w projekcie: kierownik i główny wykonawca.

*Publikacje będące wynikiem realizacji projektu:*

- Plata, P.; Klimczak, U.; Zambroń, B. K.\* *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14527.
- Domin, S.; Plata, P.; Zambroń, B. K.\* *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12268.
- Domin, S.; Kędziński, J.; Zambroń, B. K.\* *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3904.
- Zambroń, B. K.\* *Synthesis* **2020**, *52*, 1147.

## 5. Udział w konsorcjach i sieciach badawczych

1. PANACREAS - „Zintegrowane strategie syntetyczne dla terapii raka trzustki: nowe związki wiodące dla farmaceutyków” projekt finansowany przez Wspólnotę Europejską w ramach 7-go Programu Ramowego, FP7-2007-2013, grant HEALTH-F2-2011-256986 koordynowany przez Szpital Uniwersytecki w Bonn (Niemcy); okres realizacji 2011-2016; udział w projekcie: wykonawca (zatrudniony od 11.2011 do 10.2012, 12 miesięcy); kierownik: prof. Pierre Vogel EPFL, Szwajcaria

## 6. Staże w krajowych i zagranicznych ośrodkach naukowych lub akademickich

1. Instytut Chemii Przemysłowej, Zakład Proekologicznej Modernizacji Technologii; Zespół prof. dr hab. inż. Jacka Kijęńskiego; Warszawa, Polska; VII.2005 (1 miesiąc), praktyki zawodowe
2. Universite de Reims, Champagne-Ardene; Zespół prof. Jana Szymoniaka, Reims, Francja; 10.2009 - 11.2009 (2 miesiące, Stypendium Rządu Francuskiego na pobyt badawczy we Francji przyznane przez Ambasadę Francji w Polsce w 2009 roku), pobyt badawczy

3. Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Wydział Chemii, Zakład Chemii Organicznej; Zespół prof. dr hab. Jacka Młynarskiego, Kraków, Polska; 2.2011 - 10.2011 (9 miesięcy), staż podoktorski
4. Politechnika Federalna w Lozannie (EPFL), Laboratorium Chemii Metaloorganicznej i Medycznej; Zespół prof. Pierre'a Vogela, Lozanna, Szwajcaria; 11.2011 - 10.2013 (24 miesiące, stypendium na pobyt badawczy w Szwajcarii w ramach Programu SCIEX–NMS<sup>ch</sup> przyznane przez Szwajcarską Narodową Fundację Nauki w roku 2012), staż podoktorski

## 7. Udział w krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych

### 7.1 Prezentacje wyników i wystąpienia wnioskodawcy

(\* - autor korespondencyjny; osoby prezentujące zostały zaznaczone podkreśloną czcionką).

1. Anna Jałmużna, Bartosz Zambrón, Marek Chmielewski\*, 10-12 kwiecień 2008, „Zastosowanie 4-winyloksy-azetydyn-2-onów w syntezie analogów antybiotyków  $\beta$ -laktamowych”; VIII Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej (OSCO VIII); Łódź, Polska; *prezentacja posteru*
2. Bartosz Zambrón, Marek Masnyk, Bartłomiej Furman, Marek Chmielewski\*, 8-12 lipiec 2009, „Synteza 4-arylo-azetydyn-2-onów na drodze alkirowania nukleofilowych arenów czterocłonowymi kationami acyloiminiowymi.”; XXII Conference on Advances in Organic Synthesis; Karpacz, Polska; *prezentacja posteru*
3. Bartosz Zambrón, Marek Masnyk, Bartłomiej Furman, Marek Chmielewski\*, 23 - 26 czerwiec 2009, „Synteza 4-arylo-azetydyn-2-onów na drodze alkirowania nukleofilowych arenów czterocłonowymi kationami acyloiminiowymi”; 10th Tetrahedron Symposium - Challenges in Organic and Bioorganic Chemistry; Paryż, Francja; *prezentacja posteru*
4. Bartosz Zambrón, Marek Masnyk, Bartłomiej Furman, Marek Chmielewski\*, 22 - 25 czerwiec 2010, „Synteza 4-arylo-azetydyn-2-onów na drodze alkirowania nukleofilowych arenów czterocłonowymi kationami acyloiminiowymi”; 11th Tetrahedron Symposium - Frontiers of Organic Chemistry; Pekin, Chiny; *prezentacja posteru*
5. Bartosz K. Zambrón\*, Urszula K. Klimczak, 21 - 25 września 2015, „Reakcje chiralnych anionów  $\epsilon$ -amido-allilowych gerenowanych z 4-winylo-azetydyn-2-onów z aldehydami”; 58. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego; Gdańsk, Polska; *komunikat ustny*
6. Bartosz K. Zambrón\*, Urszula K. Klimczak, 16 - 19 czerwca 2015; „Efektywna indukcja asymetryczna dalekiego zasięgu w katalitycznych reakcjach chiralnych *N*-Ts-4-winylo-zetydyn-2-onów z aldehydami. Nowa metoda syntezy nieracemicznych, częściowo zabezpieczonych (3*Z*)-2,6-*anti*-endioli”; 16th Tetrahedron Symposium: Challenges in Bioorganic and Organic Chemistry; Berlin, Niemcy; *prezentacja posteru*
7. Bartosz K. Zambrón\*, 25 listopada 2016, „Katalityczne stereoselektywne reakcje  $\beta$ -laktamów z aldehydami”; XIX International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”; Łódź, Polska; *prezentacja posteru*
8. Bartosz K. Zambrón\*, 3 – 8 września 2017, „Katalityczne stereoselektywne reakcje  $\beta$ -laktamów z aldehydami”; 26th ISHC Congress; Ratyżbona, Niemcy; *prezentacja posteru i krótki komunikat ustny*
9. Bartosz K. Zambrón\*, 8-11 kwietnia 2018, „Katalityczne stereoselektywne reakcje  $\beta$ -laktamów z aldehydami”; XI Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej; Warszawa, Polska; *komunikat ustny*



## 7.2 Prezentacje wyników i wystąpienia studentów wykonujących badania pod opieką wnioskodawcy

1. Urszula Klimczak, Bartosz K. Zambróń\* 12-15 marzec 2015, „Reakcje chiralnych anionów  $\epsilon$ -amido-allilowych generowanych z  $\beta$ -laktamów z aldehydami jako stereoselektywana metoda syntezy (3Z)-2,6-*anti*-endioli o wysokiej czystości optycznej”; Ogólnopolskie Studenckie Mikrosympozjum Chemików pt. "Chemia - przyszłość zaczyna się dziś"; Białystok, Polska; *komunikat ustny*.
2. Urszula K. Klimczak, Bartosz K. Zambróń\* 8 maja 2015; „Reakcje chiralnych anionów  $\epsilon$ -amido-allilowych generowanych z *N*-tosylo-4-winyloazetydyn-2-onów z aldehydami jako stereoselektywna metoda syntezy nieracemicznych (3Z)-2,6-*anti*-endioli”; ChemSession '15: XII Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików; Warszawa, Polska; *prezentacja posteru*

## 8. Recenzowanie publikacji w czasopismach krajowych i międzynarodowych

Recenzje prac oryginalnych w czasopiśmie ChemistrySelect (Wiley-VCH).

## 9. Krajowe i międzynarodowe nagrody i wyróżnienia za działalność naukową:

1. Stypendium Rządu Francuskiego na pobyt badawczy we Francji przyznane w 2009 roku (pobyt badawczy, Universite de Reims, Champagne-Ardene, Reims)
2. Stypendium w ramach Programu SCIEX–NMS<sup>ch</sup> przyznane przez Szwajcarską Narodową Fundację Nauki w roku 2012 na pobyt badawczy w Szwajcarii (staż podoktorski, EPFL, Lozanna).
3. Wyróżnienie pracy: Klimczak, U. K.; Zambróń, B. K.\* *Chem. Commun.* 2015, 51, 6796 przez Thieme Publishing Group; Yamamoto, H.; Tsuji, H. *Synfacts* **2015**, 11, 0726.
4. Nagroda Naukowa Dyrektora Instytutu Chemii Organicznej PAN za wyróżniające osiągnięcia naukowe w roku 2019, wręczona podczas sesji sprawozdawczej IChO PAN w 2020 roku przez Dyrektora IChO PAN


## VI. OSIĄGNIĘCIA DYDAKTYCZNE ORAZ POPULARYZUJĄCE NAUKĘ

### 1. Kierowanie i opieka nad pracami magisterskimi

1. Urszula Klimczak, Wydział Chemii UW, praca magisterska, „Reakcje addycji 4-winyloazetydynonów do aldehydów w obecności InI, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> oraz kwasu Brønsteda: Zastosowanie w syntezie trójpodstawionych  $\gamma$ -butyrolaktonów”, czerwiec 2016, opiekun naukowy.
2. Sylwia Domin, Wydział Chemii UW, praca magisterska, Stereoselektywne reakcje addycji 4-etynyloazetydyn-2-onów do aldehydów w obecności InI i katalitycznych ilości Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>”, planowana obrona - wrzesień 2020, opiekun naukowy.

### 2. Inne osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki

1. Opieka nad studentami odbywającymi praktyki w Instytucie Chemii Organicznej PAN
2. Opieka nad uzdolnioną młodzieżą w ramach warsztatów organizowanych przez Instytut Chemii Organicznej PAN i Krajowy Fundusz na rzecz Dzieci

  
.....  
(podpis wnioskodawcy)