

## **Zastosowanie nowych katalitycznych reakcji chiralnych 4-winylo- oraz 4-etynylo-azetydyn-2-onów w stereodywergentnej syntezie nieracemicznych związków heterocyklicznych.**

Z powodu powszechnie znanych właściwości antybiotycznych  $\beta$ -laktamów (azetydyn-2-onów), od momentu odkrycia penicyliny G przez Aleksandra Fleminga w 1928 roku, związki te pozostają przedmiotem zainteresowania wielu grup badawczych, specjalizujących się dziedzinach chemii, biologii czy medycyny, na całym świecie. W tym czasie opracowano cały szereg tanich i wydajnych sposobów otrzymywania tych niezwykle cennych związków, dzięki czemu są one dzisiaj łatwo dostępne w dużych ilościach, często w obu formach enancjomerycznych z bardzo wysoką czystością optyczną. Oprócz wspomnianej aktywności biologicznej,  $\beta$ -laktamy charakteryzuje również zbiór innych unikalnych cech, takich jak wysoka reaktywność wynikająca z obecności naprężonego 4 członowego pierścienia w ich strukturze, czy sztywność szkieletu powodująca, że reakcje biegnące z ich udziałem zachodzą bardzo często z wysoką selektywnością. Cechy te powodują, że  $\beta$ -laktamy można postrzegać nie tylko jako pożądane produkty syntezy organicznej, ale również jako interesujące substraty mogące posłużyć do otrzymywania szerokiej gamy innych użytecznych związków organicznych, takich jak leki przeciwnowotworowe, przeciwwirusowe czy antydiabetyczne. W literaturze można odnaleźć przykłady tego typu procesów. Jednym z nich jest przyłączenie łańcucha bocznego do cząsteczki izolowanego z kory lub igieł cisu alkoholu - bakatyny, na drodze otwarcia pierścienia  $\beta$ -laktamu działaniem grupy hydroksylowej obecnej w strukturze tego związku naturalnego. W wyniku tej przemiany otrzymywany jest Taxol - jeden z najskuteczniejszych leków stosowanych w nowoczesnej terapii antynowotworowej. Jednak publikacje na temat zastosowania  $\beta$ -laktamów jako bloków budulcowych w syntezie organicznej stanowią jedynie niewielki procent ogromnej liczby prac dotyczących syntezy i właściwości tych związków, co czyni badania w tym kierunku interesującymi i potrzebnymi.

Celem przedłożonego projektu jest opracowanie nowej stereoselektywnej metody otrzymywania trudnych w syntezie, silnie sfunkcjonalizowanych allenów, alkoholi i amin homoallilowych na drodze nowych reakcji łatwo dostępnych chiralnych  $\beta$ -laktamów z szeroką gamą partnerów elektrofilowych jakimi są aldehydy, ketony oraz iminy i ich syntetyczne ekwiwalenty. Tak otrzymane pochodne, poprzez wybrane kombinacje licznych grup funkcyjnych obecnych w ich strukturze, zostaną następnie selektywnie przekształcone w szereg związków heterocyklicznych zawierających azot lub tlen. Takie układy są powszechnymi elementami struktury cząsteczek związków naturalnych i syntetycznych często wykazujących cenne właściwości biologiczne. Należy zaznaczyć, że tego typu strategia syntezy, charakteryzująca się dużym chemo- i stereozróżnicowaniem powstających produktów, otrzymywanych na drodze krótkiej, efektywnej sekwencji przemian tzw. stereodywergentna, jest szczególnie pożądana w chemii leków. Tu, w celu znalezienia skutecznej substancji czynnej, najczęściej konieczne jest wygenerowanie, a następnie poddanie testom aktywności biologicznej bardzo dużej liczby (setek, a niekiedy nawet tysięcy) podobnych strukturalnie związków, różniących się nieznacznie budową, a bardzo często jedynie konfiguracją względną lub absolutną. Zaproponowana przez nas metoda stanowi ponadto ciekawy przykład jednej z najbardziej użytecznych w syntezie organicznej transformacji, tzw. allilowania. Chociaż w literaturze znanych jest wiele przypadków skutecznych reakcji tego typu biegnących z udziałem nowoczesnych, nietoksycznych związków inoorganicznych, to badania w tym kierunku skupiały się głównie na zastosowaniu ich najbardziej podstawowych pochodnych, które generowane są z najprostszych prekursorów, takich jak bromek czy octan allilu. Wykorzystanie  $\beta$ -laktamów jako substratów w omawianej metodologii dostarcza unikalnych reagentów - cyklicznych jonów  $\epsilon$ -amido-allilowych i  $\epsilon$ -amido-propargilowych. Z powodu swojej nietypowej struktury, te aktywne związki przejściowe, reagują z elektrofilami w zupełnie odmienny i ciągle nie do końca zrozumiały sposób, co czyni planowane badania interesującymi również z punktu widzenia nowoczesnej chemii metaloorganicznej.

Pomimo ogromnego postępu w dziedzinie katalizy asymetrycznej metodologie oparte o diastereoselektywne przemiany tanich, łatwo dostępnych związków chiralnych, jakimi są  $\beta$ -laktamy, pozostają ciągle atrakcyjną alternatywą. W szczególności w procesach przemysłowych, gdzie istotny jest czas poświęcony optymalizacji metody (asymetryczne metody katalityczne zazwyczaj charakteryzują się niską tolerancją substratową) oraz łatwość izolacji produktów (diastereoizomery w przeciwieństwie do enancjomerów najczęściej można rozkryształować albo rozdzielić za pomocą technik chromatograficznych), metody oparte na użyciu enancjomerycznie czystych substratów lub tanich pomocników chiralnych pochodzenia naturalnego albo półsyntetycznych są bardzo pożądane.