

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ PAN

**WYKORZYSTANIE REAKCJI SIGMATROPOWEGO PRZEGRUPOWANIA CYJANIANÓW
ALLILOWYCH DO IZOCYJANIANÓW W SYNTEZIE NIENATURALNYCH AMINOKWASÓW**

AUTOREFERAT

Sebastian Stecko

Spis treści

1. Dane osobowe habilitanta	3
2. Opis badań naukowych w ramach wniosku habilitacyjnego	4
2.1. Tytuł osiągnięcia naukowego	4
2.2. Wykaz publikacji stanowiących podstawę do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego	4
2.2. Omówienie osiągnięcia naukowego	6
2.2.1. Wprowadzenie	6
2.2.2. Alliloaminy w syntezie organicznej.....	7
2.2.3. Badania własne	9
2.2.3. Literatura cytowana	30
3. Wykaz innych (nie wchodzących w skład osiągnięcia) opublikowanych prac naukowych wraz z wskaźnikami dokonań naukowych	33
3.1. Lista publikacji opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora	33
3.2. Lista publikacji opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego	34
3.3. Monografie i rozdziały w książkach.....	40
4. Patenty i zgłoszenia patentowe	40
5. Granty.....	41
6. Recenzowanie publikacji naukowych.....	42
7. Osiągnięcia dydaktyczne	42
7.1 Kierownictwo i opieka nad pracami licencjackimi.....	42
7.2. Kierownictwo i opieka nad pracami magisterskimi	42
8. Udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych	43
9. Wykłady na zaproszenie	44
10. Działalność popularyzatorska.....	45
11. Nagrody i wyróżnienia	45
12. Podsumowanie dorobku naukowego.....	46

1. Dane osobowe habilitanta

Imię i Nazwisko:	Sebastian Stecko	Instytut Chemii Organicznej Polska Akademia Nauk ul. Kasprzaka 44/52 01-224 Warszawa tel. (22) 343 21 37 faks: (22) 343 66 81 e-mail: sebastian.stecko@icho.edu.pl e-mail: stecko@icho.edu.pl
Data urodzenia:	21.04.1980 r.	
Miejsce urodzenia:	Zabrze	

WYKSZTAŁCENIE

- 1999-2004 magister inżynier, Politechnika Śląska, Gliwice
Wydział Chemiczny, Katedra Chemii Organicznej, Bioorganicznej i Biotechnologii
praca magisterska *Synteza niesymetrycznych eterów hydrochinonu i ich formylowanie*
promotor prof. dr hab. Jerzy Suwiński
- 2004-2008 doktor nauk chemicznych, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa
rozprawa doktorska *Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji z udziałem cyklicznych nitronów i nienasyconych laktonów. Stereochemia reakcji i przemiany adduktów*
promotor prof. dr hab. Marek Chmielewski

DOŚWIADCZENIE ZAWODOWE

- 2004-2008 Doktorant w Instytucie Chemii Organicznej PAN (Warszawa)
- 2007 Staż naukowy w *Center de Recherches sur les Macromolecules Vegetales*, CNRS (prof. Serge Perez) oraz w *Departament de Chimie Moleculaire*, Uniwersytet Josepha Fouriera, Grenoble, Francja (prof. Anne Milet), 3 miesiące
- 2007 Staż naukowy w *Laboratoire de Synthèse Organique*, UMR 6513 du CNRS, Faculté des Sciences et des Techniques, Uniwersytet w Nantes, Francja (prof. Jean-Paul Quintard) – wyjazd w ramach stypendium fundowanego przez Rząd Republiki Francji, 1 miesiąc
- 2008-2009 Asystent w Instytucie Chemii Organicznej PAN (Warszawa)
- 2010 Staż podoktorski w Instytucie Chemii Politechniki w Berlinie (prof. Siegfried Blechert, Stypendium Fundacji Aleksandra von Humboldta)
- od 2011 Adiunkt w Instytucie Chemii Organicznej PAN (Warszawa)

KURSY I SZKOLENIA

- 2011 Szkolenie „Innowacyjne rozwiązania w przedsiębiorstwie, czyli miej patent i zyskuj”
- 2013 Szkolenie „Ochrona pomysłów genialnych wynalazców”

STYPENDIA

- 2007 Europejski program stypendialny Marie Curie – stypendium w ramach *Research Training Network*
3-miesięczny wyjazd do Grenoble, Francja
- 2007 Stypendium Rządu Republiki Francji, miesięczny wyjazd do Nantes, Francja)
- 2009 Stypendium Konferencyjne Fundacji na rzecz Nauki Polskiej
- 2009 Stypendium Fundacji Aleksandra von Humboldta

2. Opis badań naukowych w ramach wniosku habilitacyjnego

2.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

Wykorzystanie reakcji sigmatropowego przegrupowania cyjanianów allilowych do izocyjanianów w syntezie nienaturalnych aminokwasów

2.2. Wykaz publikacji stanowiących podstawę do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego

L.p.	Artykuł	
1.	S. Stecko <i>Total synthesis of lacosamide</i> <i>J. Org. Chem.</i> 2014 , 79, 6342-6346	IF ₂₀₁₄ 4.721
	<i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na określeniu celu naukowego i zaplanowaniu badań, zaplanowaniu strategii syntezy totalnej lakozamidu, optymalizacji poszczególnych etapów syntezy lakozamidu, oczyszczeniu uzyskanych związków pośrednich oraz finalnego produktu metodami chromatograficznymi lub poprzez destylację ewentualnie krystalizację, potwierdzeniu struktury związków pośrednich oraz finalnego produktu metodami spektroskopowymi (NMR, MS, IR), analizie czystości docelowego związku za pomocą chromatografii HPLC, zebraniu i opracowaniu wyników eksperymentalnych, zredagowaniu całego tekstu publikacji, korespondencji z biurem wydawcy oraz przygotowaniu recenzji dla recenzentów. Dodatkowym moim wkładem w przypadku tej pracy było również przygotowanie zgłoszenia patentowego poprzedzone analizą czystości patentowej wynalazku, opracowaniem sposobu i zakresu ochrony wynalazku oraz przygotowaniu tekstu zgłoszenia patentowego. Mój udział procentowy szacuję na 100%.</i>	
2.	P. Szcześniak, A. Październiak-Holewa, U. Klimczak, S. Stecko <i>Synthesis of β- and γ-hydroxy α-amino acids via enzymatic kinetic resolution and cyanate-to-isocyanate rearrangement</i> <i>J. Org. Chem.</i> 2014 , 79, 11700-11713	IF ₂₀₁₄ 4.721
	<i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na określeniu celu naukowego i zaplanowaniu badań, zaplanowaniu strategii syntezy poszczególnych β- i γ-hydroksyaminokwasów, przeprowadzeniu wstępnych syntez pochodnych kwasu L-mlekowego i L-migdałowego, optymalizacji syntezy nieracemicznych alkoholi allilowych na drodze enzymatycznego rozdziału kinetycznego, optymalizacji reakcji przegrupowania izocyjanianów allilowych, optymalizacji procesu transformacji uzyskanych alliloamin w odpowiednie aminoestry, oczyszczaniu uzyskanych związków pośrednich oraz finalnych aminoestrów metodami chromatograficznymi lub poprzez destylację ewentualnie krystalizację, potwierdzeniu struktury związków pośrednich oraz finalnych aminoestrów metodami spektroskopowymi (NMR, MS, IR), zebraniu i opracowaniu wyników eksperymentalnych, zredagowaniu całego tekstu publikacji, korespondencji z biurem wydawcy oraz przygotowaniu recenzji dla recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 56%.</i>	
3.	P. Szcześniak, S. Stecko <i>An approach to asymmetric synthesis of β-aryl alanines by Pd(0)-catalyzed cross-coupling and cyanate-to-isocyanate rearrangement</i> <i>RSC Adv.</i> 2015 , 5, 30882-30888	IF ₂₀₁₄ 3.840
	<i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na określeniu celu naukowego i zaplanowaniu badań, zaplanowaniu strategii syntezy β-aryloaminokwasów, przeprowadzeniu wstępnych eksperymentów katalizowanego Pd(0) sprzęgania kwasów aryloboronowych z nieracemicznym alkoholem allilowym uzyskanym z kwasu L-mlekowego, współuczestniczyłem w optymalizacji warunków reakcji sprzęgania, współuczestniczyłem w pracach nad określeniem zakresu stosowalności opracowanej reakcji sprzęgania kwasów aryloboronowych z chiralnym alkoholem allilowym, współuczestniczyłem w syntezie karbaminianów allilowych i ich transformacjach w</i>	

odpowiednie alliloaminy w oparciu o reakcję Ichikawy, oczyszczaniu uzyskanych związków pośrednich oraz finalnych aminoestrów metodami chromatograficznymi, potwierdzeniu struktury związków pośrednich oraz finalnych aminoestrów metodami spektroskopowymi (NMR, MS, IR), zebraniu i opracowaniu wyników eksperymentalnych, zredagowaniu całego tekstu publikacji, korespondencji z biurem wydawcy oraz przygotowaniu recenzji dla recenzentów.

Mój udział procentowy szacuję na 50%.

4. P. Szcześniak, M. Pieczykolan, S. Stecko

IF₂₀₁₄ 4.721

The synthesis of α,α -disubstituted α -amino acids via Ichikawa rearrangement

J. Org. Chem. (2016), praca przyjęta do druku, doi: 10.1021/acs.joc.5b02628 (w załączeniu list z redakcji)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na określeniu celu naukowego i zaplanowaniu badań, zaplanowaniu strategii syntezy α,α -dipodstawionych α -aminokwasów, przeprowadzeniu syntezy szeregu alkoholi allilowych pochodnych handlowo dostępnych ketonów, współuczestniczyłem w syntezie karbaminianów allilowych i ich transformacjach w odpowiednie alliloaminy w oparciu o reakcję Ichikawy, współuczestniczyłem w pracach nad określeniem zakresu stosowalności opracowanej strategii syntezy α,α -dipodstawionych α -aminokwasów, dla modelowego karbaminianu allilowego określiłem zakres stosowalności różnych odczynników nukleofilowych, współuczestniczyłem w pracach nad transformacją uzyskanych alliloamin w aminokwasy i aminoestry, oczyszczaniu uzyskanych związków pośrednich oraz finalnych aminoestrów/aminokwasów metodami chromatograficznymi, potwierdzeniu struktury związków pośrednich oraz finalnych aminoestrów metodami spektroskopowymi (NMR, MS, IR), zebraniu i opracowaniu wyników eksperymentalnych, zredagowaniu całego tekstu publikacji, korespondencji z biurem wydawcy oraz przygotowaniu recenzji dla recenzentów.

Mój udział procentowy szacuję na 43%

Sumaryczny IF 18.003

2.2. Omówienie osiągnięcia naukowego

2.2.1. Wprowadzenie

Aminokwasy, obok cukrów, kwasów tłuszczowych i zasad nukleinowych, stanowią obszerną klasę związków organicznych niezbędnych do prawidłowego rozwoju i funkcjonowania organizmów żywych.¹ Ludzki kod genetyczny umożliwia bezpośrednio kodowanie zaledwie 20 aminokwasów. Oprócz tych dwudziestu w naturze występuje ponad 500 aminokwasów, które często nazywane są aminokwasami niebiogennymi. Pulę tą poszerzają ponadto aminokwasy pozyskiwane syntetycznie. Wszystkie one nazywane są mianem nienaturalnych aminokwasów.¹

Bez względu na ich pochodzenie nienaturalne aminokwasy znajdują szerokie zastosowanie jako modyfikatory strukturalne albo elementy strukturalne biologicznie czynnych substancji, co ma istotne znaczenie między innymi z uwagi na poszukiwania nowych peptydowych i niepeptydowych biomolekuł. Szczególnym beneficjentem jest tu chemia medyczna. Wprowadzenie nienaturalnych aminokwasów w strukturę znanych połączeń niejednokrotnie skutkuje zwiększeniem ich bioaktywności i biodostępności, przy jednoczesnym zwiększeniu trwałości i stabilności proteolitycznej. Dzięki nienaturalnym aminokwasom możliwe jest również poznawanie sposobu działania organizmów żywych, w tym sposobu działania i przebiegu chorób. Przekłada się to między innymi na możliwość zrozumienia mechanizmów powodowanych przez nie zaburzeń, a tym samym na możliwość poszukiwania sposobu ich zwalczania. Niejednokrotnie same nienaturalne aminokwasy lub ich proste pochodne stanowią substancje czynne wielu już stosowanych jak również potencjalnych leków.^{1,2}

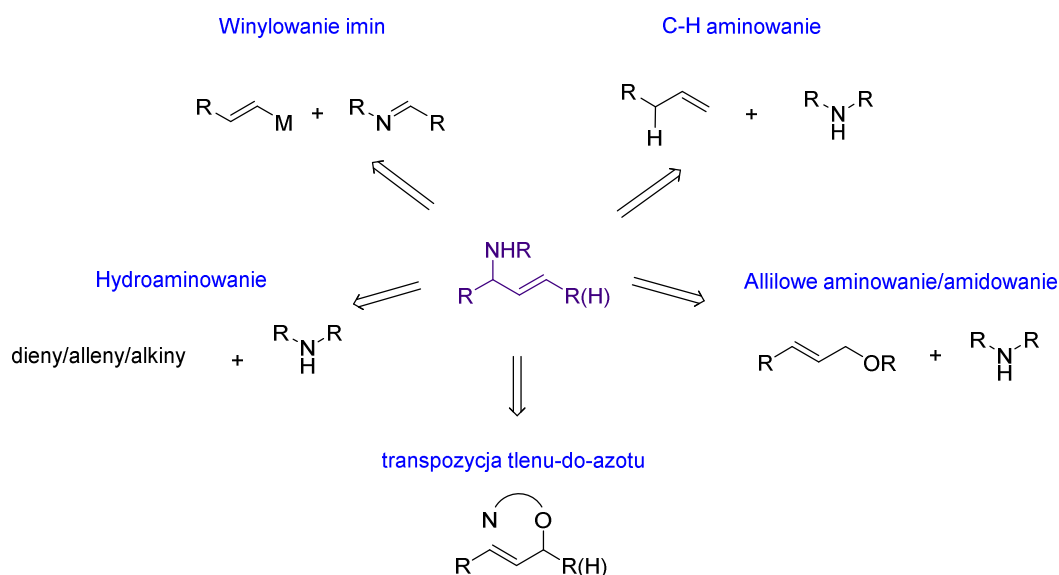
Nienaturalne aminokwasy to także podstawowe substancje dla chemików organików, gdyż związki te są niezwykle cennymi blokami budulcowymi w syntezie związków biologicznie aktywnych czy też materiałów wykazujących nowe interesujące właściwości. Ich atrakcyjność podnosi fakt, że jest to klasa ogromnie zróżnicowanych strukturalnie substancji o szerokich możliwościach funkcjonalizacyjnych.

Choć jak wspominałem nienaturalne aminokwasy są obszerną i strukturalnie zróżnicowaną klasą związków, to możliwe jest uszeregowanie ich według prostego klucza strukturalnego. Wśród nich możemy wyróżnić: 1) D-aminokwasy, 2) β -aminokwasy, 3) homoaminokwasy, 4) pochodne proliny i kwasu pipekolowego, 5) pochodne glicyny, w tym α,α -dipodstawione aminokwasy, 6) β -aryloalaniny; 7) N-metylowane aminokwasy i wiele pomniejszych grup.^{1,2}

Istotnym czynnikiem limitującym szersze stosowanie tych aminokwasów w medycynie, syntezie organicznej czy chemii materiałowej jest ich ograniczona dostępność. Rozwiązanie tego problemu jest oczywiście zadaniem skierowanym do chemików. Choć istnieje szereg metod syntezy aminokwasów, jak choćby klasyczna reakcja Streckera, to nie zawsze są one uniwersalne. W rezultacie cały czas opracowywane są nowe metody pozyskiwania aminokwasów, zwłaszcza tych nienaturalnych. Szczególnie atrakcyjnymi prekursorami aminokwasów są alliloaminy i to właśnie na tej klasie związków pragnęłbym się skupić w dalszej części niniejszego autoreferatu.

2.2.2. Alliloaminy w syntezie organicznej

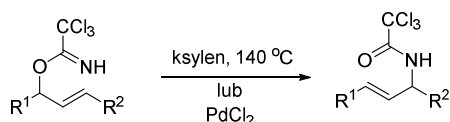
Alliloaminy stanowią niezwykle cenne bloki budulcowe w syntezie organicznej z uwagi na obecność funkcji aminowej i wiązania podwójnego, które to dają szerokie możliwości dalszej funkcjonalizacji tych struktur.³ Z uwagi na tak cenne właściwości znanych jest szereg metod ich syntezy, także w wariacie stereoselektywnym. Spośród szeregu metod na szczególną uwagę zasługują metody syntezy alliloamin w oparciu o allilowe aminowanie (amidowanie), C-H aminowanie, reakcje winylowania imin czy hydroaminowanie (Schemat 1).³



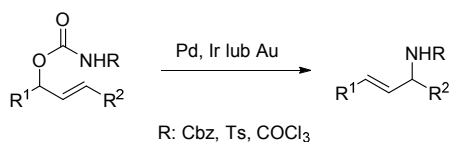
Schemat 1

Wszystkie wymienione strategie można zaliczyć do współczesnych metod syntezy alliloamin. Jednak pomimo ich niewątpliwiej atrakcyjności mają one też szereg wad i ograniczeń. Większość z nich to procesy katalityczne wymagające złożonych katalizatorów na bazie kompleksów metali przejściowych, zwłaszcza palladu, irydu czy rodu. W przypadku procesów polegających na tworzeniu wiązania C-N stosowany jest reagent będący nośnikiem azotu. Przy czym nie zawsze istnieje dowolność co do jego doboru jego typu. W wielu przypadkach możliwe jest stosowanie wyłącznie aktywowanych źródeł azotu np. tosylo- lub nosyloamin. Problematyczną bywa także kontrola regioselektywności procesu; na przykład tworzenie rozgałęzionych alliloamin poprzez allilowe aminowanie wymaga stosowania kompleksów irydu jako katalizatorów. Nie zawsze możliwa jest eliminacja procesów ubocznych jak choćby w przypadku C-H aminowania, któremu często towarzyszy proces azirydowania. Czasami niektóre procesy dużo prościej jest przeprowadzić w wariacie wewnątrzcząsteczkowym (np. hydroaminowanie czy C-H aminowanie), natomiast analogiczny proces międzycząsteczkowy jest nadal wyzwaniem.

Spośród innych metod syntezy alliloamin na uwagę zasługują reakcje, które ogólnie nazwałbym procesami transpozycjonowania tlenu-do-azotu w obrębie układu allilowego. Doskonałym przykładem tego procesu jest reakcja przegrupowania Overmana będąca przykładem reakcji aza-Claisena (Schemat 2).⁴ Innym przykładem może być reakcja dekarboksylacyjnego allilowego amidowania przedstawiona na Schemacie 3.⁵



Schemat 2



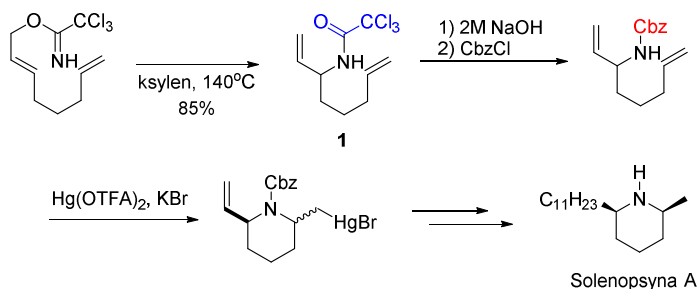
Schemat 3

Rozpoczynając prace nad niniejszym projektem początkowo planowałem wykorzystać powyższe reakcje. Jednak w toku realizacji badań zostały one odrzucone.

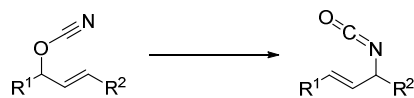
Choć reakcja Overmana jest powszechnie stosowaną metodą pozyskiwania alliloamin to jednak posiada kilka niedogodności i ograniczeń, takich jak wysoka temperatura reakcji, w przypadku wariantu termicznego, lub konieczność stosowania katalizatora, na przykład soli palladu, dla wariantu katalitycznego. Podobnie jest w przypadku reakcji przedstawionej na Schemacie 3, która wymaga zarówno podwyższonej temperatury jak i katalizatora w postaci soli palladu, irydu lub złota(I).

Ponadto, choć znane są przykłady enancjoselektywnej reakcji Overmana⁴ to mają one jednak dość ograniczone zastosowanie z uwagi na złożoną strukturę chiralnych katalizatorów, których synteza jest dość żmudna.

Z punktu widzenia syntezy docelowej, reakcja Overmana jak i reakcja dekarboksylacyjnego allilowego amidowania posiadają jeszcze jedną niedogodność. Dobrze ilustruje to przykład zaprezentowany na Schemacie 4. W przedstawionej syntezie solenopsyny A⁶ Singh i Han jako kluczowy etap wykorzystali reakcję przegrupowania Overmana, uzyskując trichloroacetamid **1**. W celu przeprowadzenia dalszych transformacji związku **1** do docelowej molekuly koniecznym była wymiana grupy zabezpieczającej azotu z trichloroacetylu na grupę Cbz. Konieczność wymiany grupy po etapie przegrupowania jest istotnym mankamentem, gdyż wymaga przeprowadzenia dwóch dodatkowych reakcji, odbezpieczania i zabezpieczania, wydłużając tym samym syntezę i obniża jej sumaryczną ekonomię.



Schemat 5



Schemat 6

Poszukując alternatywnej metody pozyskiwania alilloamin, które zamierzałem wykorzystać z w syntezie aminokwasów, natrafiłem na rzadko stosowaną reakcję [3,3]-sigmatropowego przegrupowania cyjanianów allilowych do izocyjanianów, zwaną także reakcją (przegrupowaniem) Ichikawy – Schemat 6.⁷ Reakcja ta stała się podstawą zaprezentowanego w dalszej części mojego projektu habilitacyjnego.

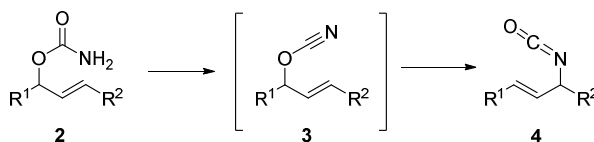
2.2.3. Badania własne

Wszystkie publikacje stanowiące moje osiągnięcie naukowe są powiązane tematycznie. Jednak w każdym artykule stawiam indywidualne cele badawcze, zatem każda publikacja jest odrębną i domkniętą całością. W związku z czym zdecydowałem się omówić każdą pracę oddzielnie.

Zanim jednak to uczynię tytułem wstępu chciałbym omówić samą reakcję przegrupowania Ichikawy oraz związane z nią pewne aspekty. W dyskusji tej zamierzam wykorzystać rezultaty przeprowadzonych przeze mnie wstępnych eksperymentów, które nie były dotąd opublikowane.

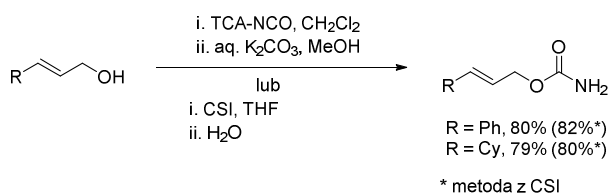
Jak już nadmieniałem reakcja Ichikawy jest reakcją [3,3]-sigmatropowego przegrupowania izocyjanianów allilowych do izocyjanianów. Wyjściowe izocyjaniany są związkami dość nietrwałymi przez co najczęściej generuje się je *in situ*. W jednym z pierwszych doniesień literaturowych związki te uzyskiwano w wyniku cheletropowej przemiany tiazoli allilowych.⁸ Inną metodą jest reakcja alkoholu allilowego z chloro lub bromocyjanem.⁹ Obie metody z uwagi na uciążliwe reagenty nie są stosowane.

Dużo dogodniejszymi prekursorami cyjanianów allilowych są karbaminiany allilowe **2** (Schemat 7). W obecności czynnika odwadniającego związki te ulegają przekształceniu w cyjaniany **3**, które następnie ulegają spontanicznemu procesowi przegrupowania do izocyjanianów **4**. Ta spontaniczność procesu przegrupowania jest niewątpliwą zaletą reakcji Ichikawy, gdyż w przeciwieństwie do reakcji Overmana nie wymaga termicznej inicjacji lub użycia katalizatora.

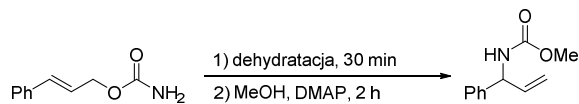


Schemat 7

Ponadto karbaminiany **2** są bardzo trwałymi związkami, które można uzyskać w prosty sposób z odpowiednich alkoholi allilowych traktując je izocyjanianem trichloroacetylowym (TCA-NCO), z następczą hydrolizą zasadową pośrednio tworzącego się imidu – Schemat 8. W ten



Schemat 8



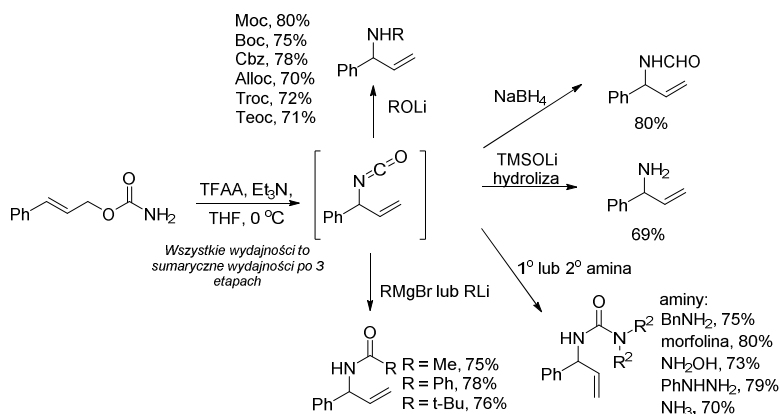
Metoda	Warunki	Wyd. [%]
A	Tf ₂ O, <i>i</i> -Pr ₂ NEt, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	73
B	CBr ₄ , PPh ₃ , Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , -20 °C	61
C	TFAA, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	78

Schemat 9

trietyloaminy (Schemat 9). Odwodnienie i następcze przegrupowanie przebiega w łagodnych warunkach (0 °C) i w krótkim czasie (30 min). Jak obrazują przykłady na Schemacie 9, alternatywne sposoby odwodnienia czy to metodą Ichikawy (CBr₄, PPh₃)⁷ czy Baldwina (Tf₂O, *i*-Pr₂NEt)¹⁰ są dużo mniej korzystne z uwagi na warunki reakcji jak i stosowane reagenty.

Uzyskiwane w wyniku odwodnienia i przegrupowania izocyjaniiny allilowe można wydzielić, jednak dużo korzystniejszym jest ich bezpośrednio poddanie reakcji z czynnikiem nukleofilowymi, np. metanolem w obecności katalitycznej ilości DMAP-u. Tak więc w celu maksymalizacji efektywności prowadzonego procesu sekwencję odwodnienia/przegrupowania/addycji wykonywałem w wariantcie „one-pot”.

Jednocześnie wykazałem, że dużo korzystniej jest prowadzić reakcje w THF niż w oryginalnie stosowanym chlorku metylenu, z uwagi na możliwość rozszerzenia spektrum możliwych odczynników nukleofilowych. Szerokie spektrum możliwych odczynników nukleofilowych przedstawiłem na Schemacie 10. Przedstawione podejście umożliwia syntezę nie tylko *N*-zabezpieczonych amin, lecz również alliloamidów, allilouretanów i wolnych amin.



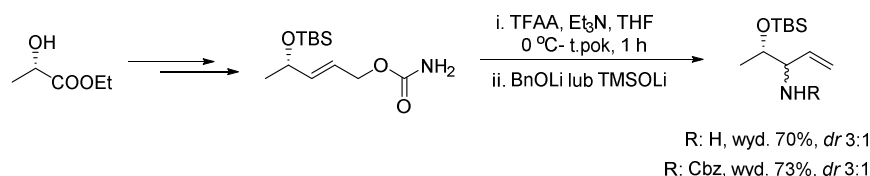
Schemat 10

sposób uzyskiwałem większość karbaminianów allilowych typu **2** wykorzystywanych przeze mnie w badaniach. Wykazałem przy tym, że karbaminiany typu **2** można również wydajnie uzyskiwać

stosując izocyjaniiny chlorosulfonylowe (CSI) (Schemat 8). Ten alternatywny sposób pozyskiwania karbaminianów został wykorzystany przeze mnie między innymi w trakcie syntezy lakozamidu (*vide infra*).

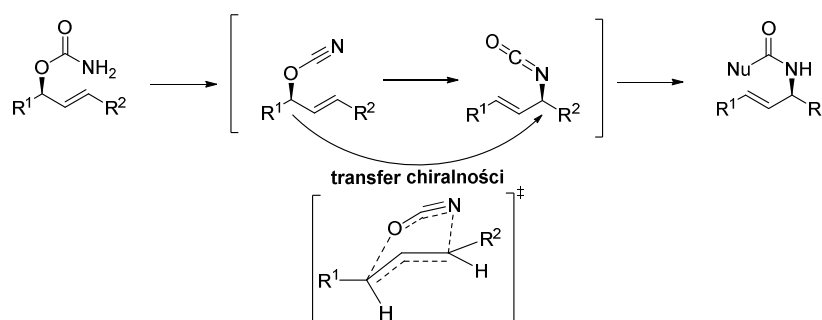
Odwodnienie karbaminianów do cyjaniatów prowadziłem za pomocą bezwodnika trifluorooctowego w obecności

Kluczowym dla przyjętego przeze mnie planu badań jest możliwość uzyskiwania w reakcji Ichikawy enancjomerycznie wzbogaconych alliloamin, a w konsekwencji optycznie czynnych aminokwasów. Niestety spontaniczny przebieg przegrupowania izocyjanianów wyklucza możliwość przeprowadzenia enancjoselektywnego procesu w obecności chiralnych kompleksów metali, jak to ma miejsce w przypadku reakcji Overmana czy dekarboksylacyjnego allilowego amidowania. Ograniczone są także możliwości kontroli diasteroselektywności przegrupowania jak w przypadku reakcji którą przedstawiłem na Schemacie 11, a która była dla mnie wstępem do wykorzystania reakcji Ichikawy w syntezie β -hydroksy-aminokwasów (*vide infra*).



Schemat 11

Rozwiązaniem, które umożliwia syntezę nieracemicznych alliloamin jest użycie w reakcji karbaminianu uzyskanego z nieracemicznego alkoholu allilowego. Uzgodniony mechanizm reakcji przegrupowania, przebiegającego poprzez cykliczny stan przejściowy, umożliwia efektywny transfer chiralności od substratu do produktu, z utworzeniem nowego centrum stereogenicznego w sposób enancjoselektywny jak to zobrazowałem na Schemacie 12.^{7b}



Schemat 12

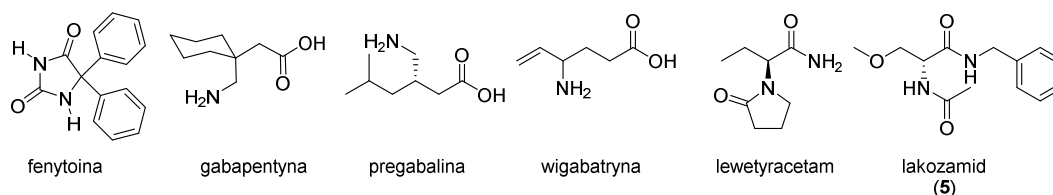
Przedstawiony powyżej sposób syntezy karbaminianów allilowych i ich transformacja do *N*-podstawionych alliloamin oraz wykorzystanie efektywnego transferu chiralności w procesie przegrupowania stanowią element łączący tematycznie przedstawione poniżej prace.

Artykuł 1: *Total synthesis of lacosamide*
J. Org. Chem. **2014**, *79*, 6342-6346

Celem niniejszej pracy było opracowanie nowej metody syntezy lakoamidu leku stosowanego w leczeniu wspomagającym napadów padaczkowych.

Mianem epilepsji określa się grupę przewlekłych zaburzeń neurologicznych objawiających się napadami padaczkowymi. Napady te są rezultatem przejściowych zaburzeń czynności mózgu polegających na nadmiernych i gwałtownych, samorzutnych wyładowaniach bioelektrycznych w komórkach nerwowych. Na epilepsję cierpi ok. 1% ludzi na całym świecie (65 mln),¹¹ przy czym niemal 80% z nich mieszka w krajach rozwijających. Choroba ta jest nieuleczalna, jednak w niemal

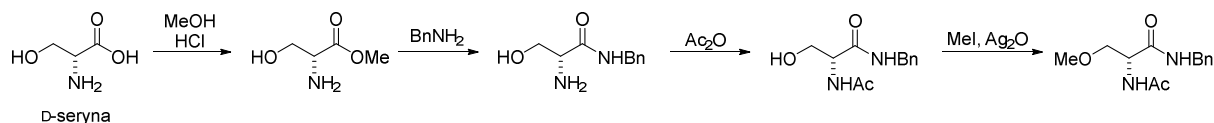
70% przypadków możliwa jest kontrola jej napadów za pomocą leków. Wśród obecnie stosowanych leków padaczkowych można znaleźć także sfunkcjonalizowane pochodne aminokwasowe (Rys. 1).



Rysunek 1

Lakoamid (**5**), będący sfunkcjonalizowaną pochodną D-seryny, jest substancją czynną preparatu Vimpat[®] stosowanego w leczeniu wspomagającym napadów padaczkowych.¹² Z uwagi na znaczenie lakoamidu w terapii przeciwpadaczkowej, opracowanych zostało szereg metod syntezy tego związku.¹³

Przeważająca ilość opracowanych strategii syntezy lakoamidu polega na serii przekształceń D-seryny obejmujących tworzenie wiązania amidowego, *N*-acetylowanie oraz *O*-metylowanie (Schemat 13).^{13a} Poszczególne rozwiązania mogą się różnić kolejnością prowadzenia poszczególnych reakcji jednostkowych.

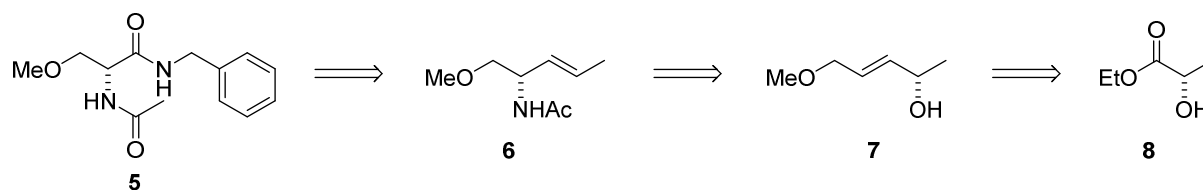


Schemat 13

Pierwszą istotną wadą tych strategii jest stosowanie nienaturalnego D-aminokwasu. Możliwe jest, co prawda, stosowanie jako materiału wyjściowego D,L-seryny jednak wiąże się to z koniecznością stosowania w oczyszczaniu docelowego produktu technik chromatograficznych z wykorzystaniem drogich chiralnych faz stacjonarnych.¹⁴ Rzadziej stosowane strategie bazują na enzymatycznym rozdziale.¹⁴

Drugim newralgicznym etapem jest reakcja *O*-metylowania. Klasyczne alkilowanie grupy hydroksylowej w warunkach reakcji Williamsona, w przypadku pochodnych seryny, powoduje częściową lub całkowitą racemizację aminokwasu. Aby tego uniknąć *O*-metylowanie prowadzi się metodą Kuhna,¹⁵ stosując MeI oraz Ag₂O. Toksyczność jodku metylu oraz wysoka cena tlenu srebra oraz konieczność oczyszczania i regeneracji odpadów srebrnych istotnie obniżają atrakcyjność i opłacalność takiej strategii syntezy.

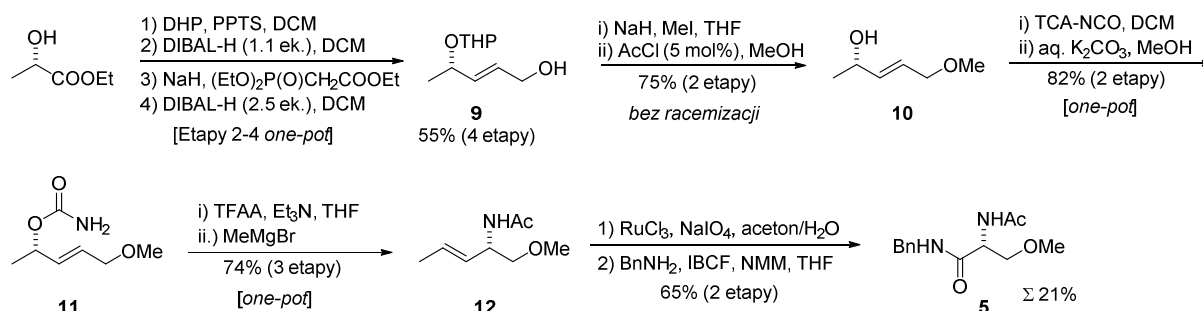
W niniejszej publikacji zaproponowałem alternatywną metodę syntezy aminokwasu **5**. Przy opracowaniu strategii syntezy kierowałem się tym aby bazowała ona na łatwo dostępnym materiale wyjściowym, a także by możliwe było przeprowadzenie etapu *O*-metylowania bez konieczności stosowania związków srebra i bez utraty czystości optycznej reagentów.



Schemat 14

Zgodnie z przedstawioną na Schemacie 14 analizą retrosyntetyczną docelowy aminokwas **5** planowałem uzyskać wychodząc z taniego i łatwo dostępnego estru kwasu L-mlekowego (**8**). Jako kluczowy etap całej syntezy wybrałem reakcję przegrupowania Ichikawy, która powinna umożliwić mi enancjoseptyczne przekształcenie alkololu allilowego **7** w alliloaminę **6**. Efektywny transfer chiralności na tym etapie powinien umożliwić mi przekształcenie substratu z szeregu L w pochodną aminową – prekursora D-aminokwasu.

Pełną syntezę przedstawiłem na Schemacie 15. Wyjściowy ester etylowy kwasu L-mlekowego przekształciłem O-zabezpieczoną pochodną, którą poddałem kolejno reakcji redukcji do aldehydu, olefinacji HWE i ponownie redukcji uzyskując alkohol allilowy **9**.



Schemat 15

Związek ten poddałem następnie reakcji O-metylowania w warunkach reakcji Williamsona (MeI, NaH, THF) z następczym usunięciem zabezpieczenia THP w warunkach kwaśnych. Wykazałem przy tym, że w przedstawionej reakcji równie dobrym czynnikiem metylującym jest Me_2SO_4 , a samą reakcję można również prowadzić w warunkach katalizy PTC (Me_2SO_4 , 50% aq. NaOH, TBABr). Reakcja O-metylowania przebiegała z zachowaniem czystości optycznej wyjściowego alkoholu (bez racemizacji). Uzyskany alkohol **10** przekształciłem następnie w karbaminian allilowy **11**. Wykazałem przy tym, że związek **11** można uzyskać równie wydajnie przy użyciu izocyjanianu chlorosulfonylowego (z następczą hydrolizą).

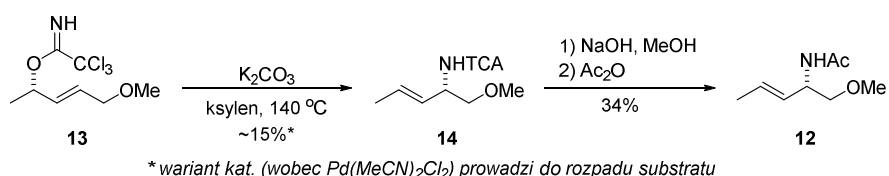
Uzyskany karbaminian **11** poddałem następnie kluczowej transformacji. Pod wpływem bezwodnika trifluorooctowego w obecności trietyloaminy, związek **11** uległ odwodnieniu do cyjanianu allilowego, który spontanicznie uległ przegrupowaniu [3,3]-sigmatropowemu do odpowiedniego izocyjanianu allilowego. Tego ostatniego nie wydzielałem, tylko bezpośrednio po przegrupowaniu poddałem reakcji z bromkiem metylomagnezowym uzyskując N-acetylowaną pochodną alliloaminy **12**. Zgodnie z przyjętym założeniem reakcja przegrupowania przebiegała z pełnym transferem chiralności, umożliwiając tym samym otrzymanie w sposób enancjoseptyczny związku **12** z 74% wydajnością (sumaryczna po 3 etapach:

odwodnienie/przegrupowanie/addycja). Warto podkreślić, iż zastosowanie przegrupowania Ichikawy i „wychwycenie” pośrednio tworzącego się izocyjanianu allilowego za pomocą MeMgBr umożliwiło mi bezpośrednie uzyskanie produktu z grupą *N*-acetylo aminową (**12**), a więc z elementem strukturalnym obecnym w strukturze docelowej molekuly.

W kolejnym kroku wiązanie podwójne w związku **12** poddałem utleniającemu rozcięciu za pomocą RuCl₃/NaIO₄. Uzyskany aminokwas przekształciłem w mieszany bezwodnik (w reakcji z chloromrówczanem *i*-butylowym), który następnie poddałem reakcji z benzyloaminą uzyskując lakozamid **5**. Docelowy aminokwas uzyskałem z sumaryczną wydajnością 21%.

Podsumowując, opracowałem dogodną metodę syntezy lakozamidu wychodząc z łatwo dostępnego i niedrogiego estru kwasu *L*-mlekowego. Obrana przeze mnie strategia syntezy umożliwiła syntezę *O*-metylowanego fragmentu **5** bez użycia soli srebra. *O*-Alkilowanie prowadzi się w warunkach reakcji Wiliamsona lub w warunkach katalizy PTC i przebiega bez racemizacji substratu i produktu. Kluczowy etap, reakcja przegrupowania cyjanianu allilowego do izocyjanianu, umożliwia nie tylko enancjoseptyczne przekształcenie alkoholu allilowego do odpowiedniej alliloaminy, pozwala także na bezpośrednie utworzenie *N*-acetylowej pochodnej poprzez reakcje pośrednio powstającego izocyjanianu z odczynnikiem Grignarda.

Ponadto warto nadmienić, iż jak wykazałem, w opracowanej strategii syntezy lakozamidu, przegrupowania Ichikawy nie można zastąpić analogiczną, powszechnie wykorzystywaną, reakcją Overmana z udziałem odpowiedniego trichloroacetimidatu allilowego **13** (Schemat 16). W wariantcie termicznym przegrupowanie **13** do związku **14** przebiega z niską wydajnością (~15%), natomiast w przypadku wariantu katalitycznego, w obecności soli palladu, substrat i/lub produkt ulegają degradacji. Jest to kolejny argument potwierdzający słuszność wyboru reakcji Ichikawy, jako kluczowej z uwagi na łagodne warunki reakcji oraz brak konieczności stosowania soli metali przejściowych jako katalizatorów (Schemat 16).

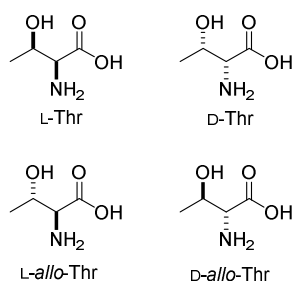


Schemat 16

Opracowana metoda syntezy ma charakter ogólny. Zmiana czynnika *O*-alkilującego, odczynnika Grignarda na inny odczynnik nukleofilowy czy też benzyloaminy na etapie amidowania umożliwia wykorzystanie opracowanej strategii w syntezie szerokiej gammy pochodnych seryny o potencjalnej aktywności neurologicznej. O atrakcyjności tego typu pochodnych seryny świadczyć mogą doniesienia literaturowe ostatnich lat.¹⁶

Artykuł 2: *Synthesis of β- and γ-hydroxy α-amino acids via enzymatic kinetic resolution and cyanate-to-isocyanate rearrangement*
J. Org. Chem. **2014**, *79*, 11700-11713

Celem niniejszej pracy było opracowanie stereoselektywnej syntezy wszystkich czterech izomerycznych β - i γ -hydroksy α -aminokwasów na drodze enzymatycznego rozdziału kinetycznego i [3,3]-sigmatropowego przegrupowania cyjanianów allilowych.



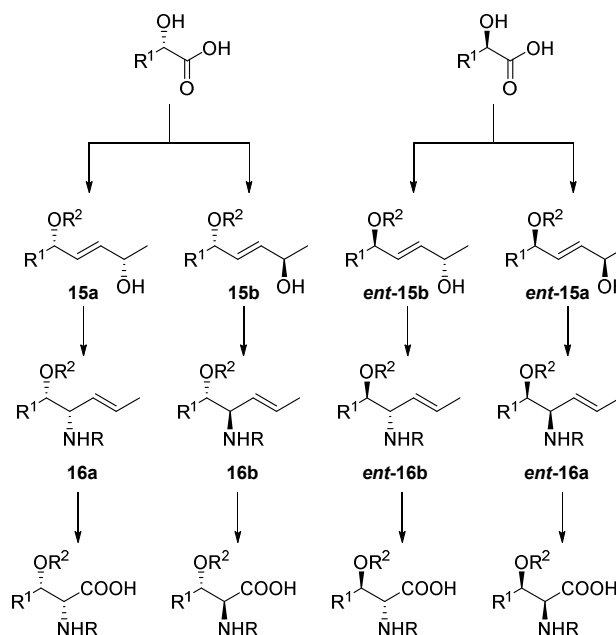
Rysunek 2

β - i γ -Hydroksy α -aminokwasy stanowią często występujący fragment strukturalny szeregu związków naturalnego pochodzenia wykazujących ciekawe właściwości farmakologiczne. Interesującymi przedstawicielami tej klasy aminokwasów jest L-treonina oraz jej trzy izomery: D-treonina, L-*allo*-treonina oraz D-*allo*-treonina (Rys. 2). L-Treoninę można między innymi znaleźć w strukturze kilku polipeptydowych leków, takich jak sermorelina (stosowana w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu u dzieci), ceruletyd (wykorzystywana jako stymulator mięśni gładkich oraz środek pobudzający wydzielani soków trawiennych), eksenatyd (lek wykorzystywany w leczeniu cukrzycy typu II, będący antagonistą peptydu glukagonopodobnego typu 1) czy enfuwiryd (lek przeciwwirusowy będący inhibitorem fuzji wirusa HIV-1 z komórką).

Także pozostałe izomery są szeroko rozpowszechnionymi w naturze niebiałkowymi aminokwasami. Na przykład, L- lub D-*allo*-treoninę można znaleźć w wiskosynie, będącej polipeptydem o działaniu przeciwwirusowym, antybiotyku hormaomycynie czy polipeptydzie kalipetynie A wykazującym aktywność przeciwwirusową. Treoniny nie są jedynymi hydroksy aminokwasowymi elementami związków biologicznie aktywnych. Dla przykładu, β -fenyloseryny, β -hydroksyleucyny czy β -hydroksytyrozyny występują w szeregu cyklicznych przeciwwirusowych polipeptydów o potencjalnym zastosowaniu w walce z wirusem HIV. Podobnie (2*R*,3*R*)- β -cykloheksyloseryna jest kluczowym elementem strukturalnym aplawiroku, będącym antagonistą CCR5 wykorzystywanym w terapii przeciwwirusowi HIV. Ponadto wspomiane β -fenyloseryna i β -hydroksytyrozyna występują w strukturze szeregu antybiotyków takich jak wankomycyna, bouwardyna czy hypeptyna.

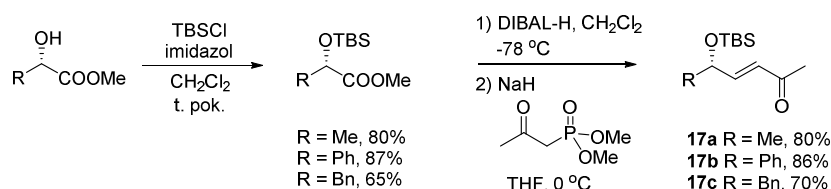
Warto także nadmienić, że β - i γ -hydroksy- α -aminokwasy są nie tylko atrakcyjnymi związkami biologicznie aktywnymi czy użytecznymi blokami budulcowymi,¹⁷ ale znajdują także zastosowanie jako chiralne katalizatory¹⁸ lub ligandy¹⁹ w enancjoselektywnych transformacjach.

Przyjęta przeze mnie koncepcja syntezy β -hydroksy- α -aminokwasów zakładała syntezę diasterycznych alkoholi allilowych **15a** i **15b** oraz *ent*-**15a** i *ent*-**15b** wychodząc z odpowiednich chiralnych α -hydroksykwasów – Schemat 17. Tak uzyskane alkohole zamierzałem następnie przekształcić w allilominy **16a** i **16b** oraz *ent*-**16a** i *ent*-**16b** w wyniku reakcji przegrupowania Ichiawy. Finalne utleniające rozcięcie wiązania podwójnego umożliwiłoby mi uzyskanie czterech izomerycznych β -hydroksy- α -aminokwasów.

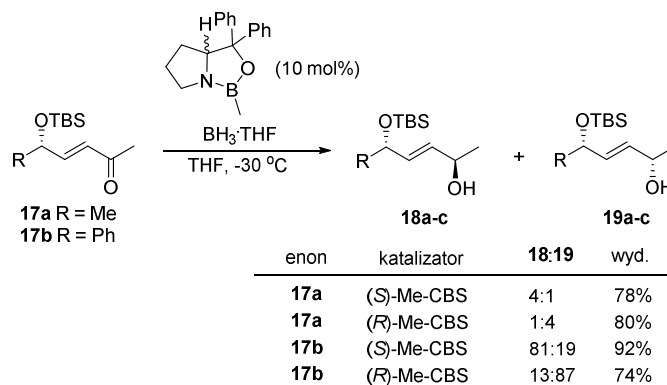


Schemat 17

Przystępując do realizacji projektu na wstępie przeprowadziłem syntezę enonów **17a-c** wychodząc z L-mleczanu metylu (Schemat 18). W kolejnym kroku zamierzałem uzyskane enony poddać stereoselektywnej transformacji do diastereomerycznych alkoholi allilowych **6** i **7**. Początkowo, planowałem uzyskać je poprzez asymetryczną reakcję redukcji Corey'a-Bakshi-Shibaty za pomocą $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ w obecności chiralnej oksazaborolidyny (Schemat 19). Niestety redukcja enonu pochodnej kwasu mlekowego, jak również enonu uzyskanego z kwasu migdałowego, przebiegała z niską stereoselektywnością co wykluczało praktyczne wykorzystanie tej metody w realizowanym przeze mnie projekcie.

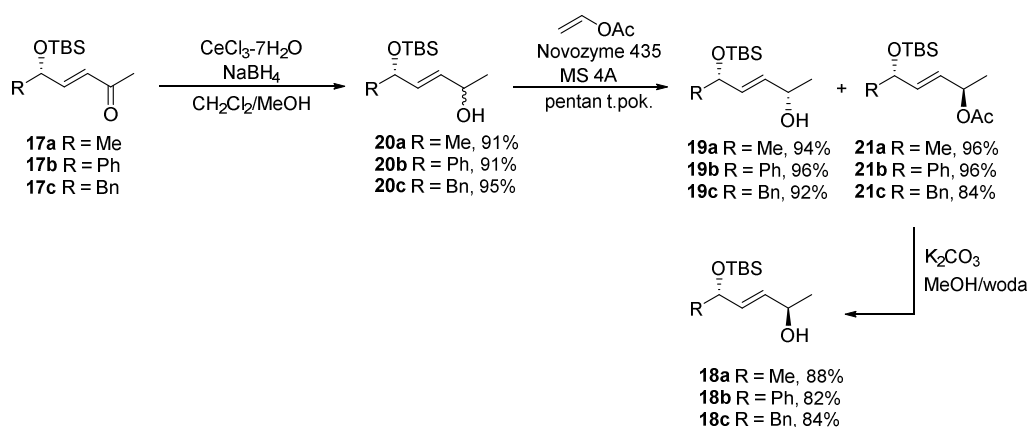


Schemat 18

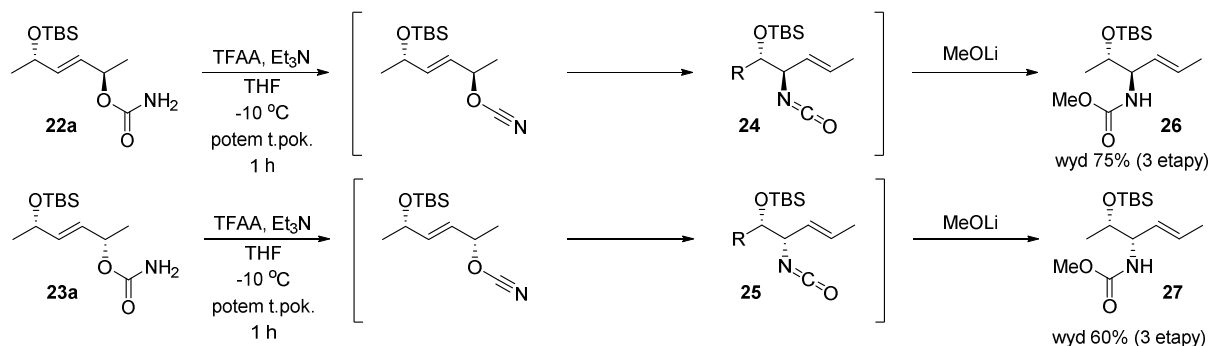


Schemat 19

Poszukując alterantywnej metody pozyskiwania alkoholi **18** i **19** zwróciłem swoją uwagę na reakcje syntezy nieracemicznych alkoholi allilowych w oparciu o enzymatyczny rozdział kinetyczny. Przystępując do prac na wstępie enony **17a-c** poddałem redukcji Luche'a uzyskując mieszaninę diastereomerycznych alkoholi **20a-c**. Mieszaniny te pod wpływem octanu winylu w obecności lipazy Novozyme 435[®] ulegały enzymatycznemu rozdziałowi kinetycznemu dając alkohole allilowe **19a-c** (*dr* >95%, NMR) oraz octany allilowe **21a-c** (*dr* >95%, NMR), które przekształciłem w alkohole **18a-c** (Schemat 20). Wykazałem przy tym, że obecność centrum stereogenicznego w substracie nie wpływa na wydajność i stereoselektywność rozdziału kinetycznego.

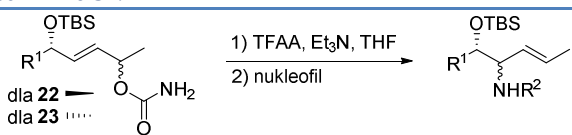


Schemat 20



Schemat 21

Uzyskane alkohole **18a** i **19a** przekształciłem następnie w odpowiednie karbaminy **22a** i **23a**. Karbamiiny te poddałem odwodnieniu za pomocą TFAA w obecności Et₃N wraz z następczym spontanicznym przegrupowaniem sigmatropowym uzyskując odpowiednie izocyjaniiny **24** i **25**. Związki te poddałem bezpośrednio reakcji z MeOLi uzyskując karbamiiny **26** i **27** z bardzo dobrymi sumarycznymi wydajnościami – Schemat 21. W obu przypadkach obserwowałem enancjospetyficzny przebieg reakcji przegrupowania prowadzący za każdym razem do utworzenia wyłącznie jednego produktu. Ponadto zmiana odczynnika nukleofilowego z MeOLi na *t*-BuOLi lub BnOLi umożliwiła mi syntezę odpowiednio *N*-Boc i *N*-Cbz alliloamin **28**, **29**, **31**, **32** (Tabela 1). Natomiast gdy jako odczynnik nukleofilowy zastosowałem MeMgBr wówczas otrzymałem *N*-acetylowane alliloaminy **30** i **33**.

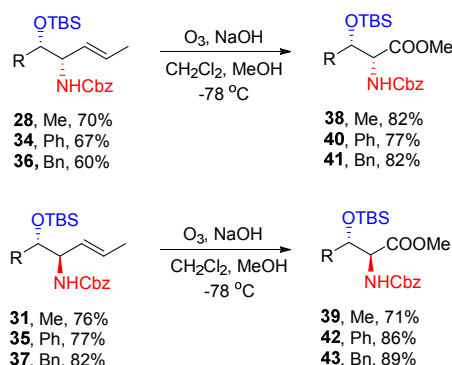
Tabela 1. Synteza *N*-zabezpieczonych *treo*- i *erythro*-hydroksy-alliloamin **26-37**.


L.p.	Karbaminian	Nukleofil	R ²	Wyd. [%]
1	22a (R ¹ : Me)	MeOLi	Moc (26)	75
2	22a (R ¹ : Me)	BnOLi	Cbz (28)	76
3	22a (R ¹ : Me)	<i>t</i> -BuOLi	Boc (29)	84
4	22a (R ¹ : Me)	MeMgBr	Ac (30)	83
5	23a (R ¹ : Me)	MeOLi	Moc (27)	86
6	23a (R ¹ : Me)	BnOLi	Cbz (31)	70
7	23a (R ¹ : Me)	<i>t</i> -BuOLi	Boc (32)	76
8	23a (R ¹ : Me)	MeMgBr	Ac (33)	86
9	22b (R ¹ : Ph)	BnOLi	Cbz (34)	77
10	23b (R ¹ : Ph)	BnOLi	Cbz (35)	67
11	22c (R ¹ : Bn)	BnOLi	Cbz (36)	82
12	23c (R ¹ : Bn)	BnOLi	Cbz (37)	60

Analogicznym transformacjom poddałem karbaminiany **22b,c** i **23b,c** uzyskując tym samym z równie wysokimi wydajnościami odpowiednie produkty *N*-Cbz alliloaminy **34-37**.

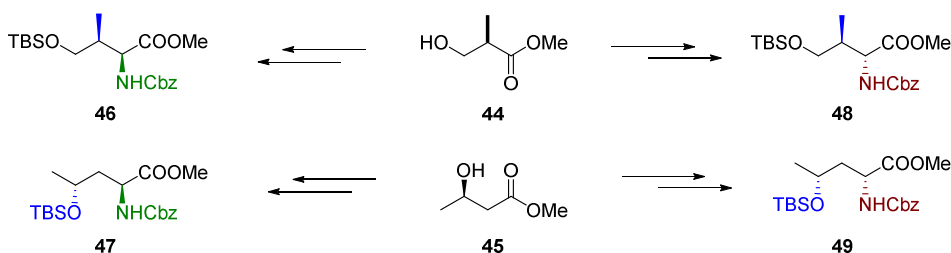
W ostatnim kroku uzyskane alliloaminy **28** i **31** poddałem ozonolizie w obecności 2.5M roztworu NaOH w MeOH uzyskując w ten sposób pochodną *L*-allo-treonianu metylu (**38**) i pochodną *D*-treonianu metylu (**39**) (Schemat 22). W analogiczny sposób przekształciłem pozostałe alliloaminy w odpowiednie aminoestry **40-43**.

Stosując tę samą strategię w przypadku alkoholi **ent-18a** i **ent-19a** uzyskanych *D*-mleczanu etylu otrzymałem dwie pozostałe izomeryczne pochodne treoniny – *L*-treonian metylu **ent-38** i *D*-allo-treonian metylu **ent-39**.



Schemat 22

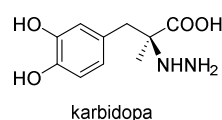
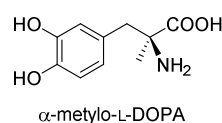
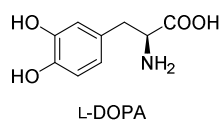
Wykazałem także, że powyżej zaprezentowana strategia syntezy izomerycznych β -hydroksy- α -aminokwasów może z powodzeniem zostać wykorzystana w syntezie γ -hydroksy- α -aminokwasów. Przykładem tego była przeprowadzona przeze mnie synteza związków **46**, **48** i **47**, **49** otrzymanych odpowiednio z estru Roche'a (**44**) oraz (*R*)-3-hydroksymaślanu metylu (**45**) – Schemat 23.



Schemat 23

Artykuł 3: *An approach to asymmetric synthesis of β -aryl alanines by Pd(0)-catalyzed cross-coupling and cyanate-to-isocyanate rearrangement*
RSC Advances **2015**, 5, 30882-30888

Celem niniejszej pracy była synteza β -aryloalanin poprzez kombinację katalizowanej Pd(0) reakcji sprzęgania kwasów aryloboronowych z nieracemicznym alkoholem allilowym oraz przegrupowanie cyjanianów allilowych (przegrupowanie Ichikawy).

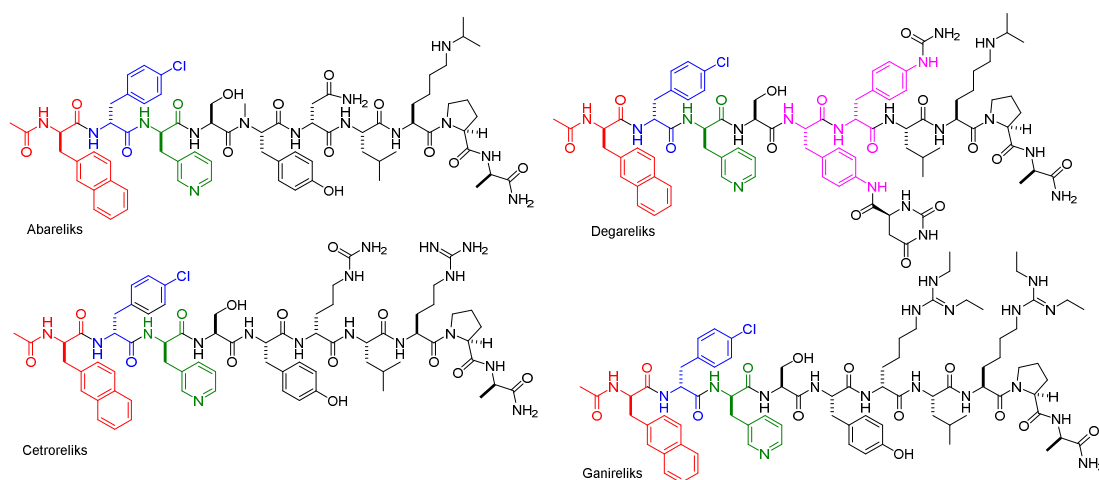


Rysunek 3

Jak nadmieniałem na wstępie, w ostatnich 40 latach obserwuje się wciąż narastające zainteresowanie różnymi klasami nieproteinogennych aminokwasów. To ciągłe zainteresowanie jest wynikiem odkrywania coraz to nowszych farmakologicznie aktywnych peptydów, peptydomimetyków oraz protein. Struktury te niejednokrotnie wykazują znacznie wyższą bioaktywność, biodostępność jak również trwałość i stabilność w stosunku do natywnych układów co jest rezultatem między innymi obecności w ich strukturze niestandardowych jednostek aminokwasowych. Wiele spośród niestandardowych aminokwasów wykorzystywanych jest jako leki.

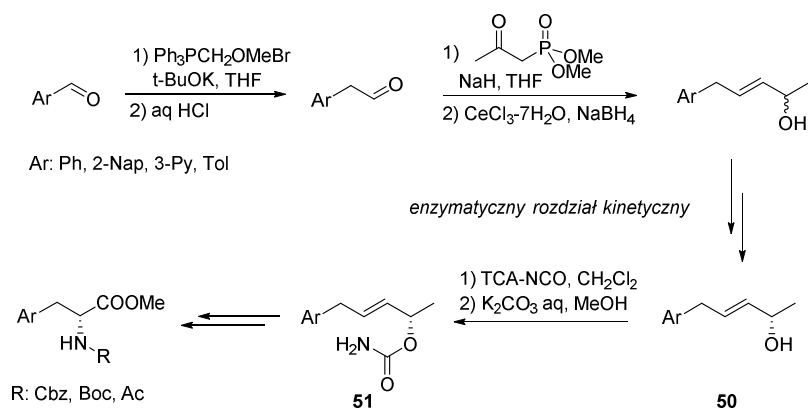
Spośród strukturalnie różnorodnych aminokwasów na uwagę zasługują β -aryloalaniny. Sztandarowym reprezentantem farmakologicznie aktywnych β -aryloalanin jest L-DOPA, oraz jej syntetyczne analogi np. α -metylo-L-DOPA albo karbidopa (Rys. 3). Związki te, będące pochodnymi tyrozyny, są prekursorami dopaminy odpowiedzialnymi za zwiększanie stężenia tego neuroprzekaźnika w mózgu. L-DOPA jest jednym z najskuteczniejszych leków stosowanych w chorobie Parkinsona. Szereg nienaturalnych β -aryloalanin można znaleźć w strukturze złożonych peptydowych leków onkologicznych, takich jak abareliks lub degareliks, które obniżają poziom testosteronu u pacjentów z rakiem prostaty, albo cetoreliks czy ganireliks stosowanych w terapii raka prostaty i piersi oraz w pewnych zaburzeniach ginekologicznych (Rys. 4).

Rozpowszechnienie β -aryloalanin w strukturze związków biologicznie aktywnych skłoniło mnie do próby opracowania metody syntezy tej klasy aminokwasów wykorzystując w tym celu reakcję przegrupowania cyjanianów allilowych.



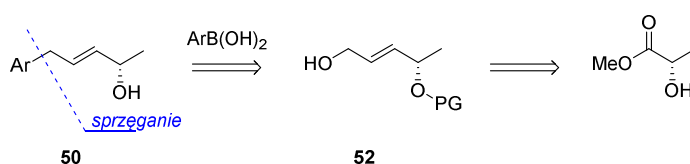
Rysunek 4

Przyjęta przeze mnie początkowo koncepcja zakładała syntezę docelowych struktur w oparciu o strategię przedstawioną na Schemacie 24. Zakładała ona syntezę odpowiednich nieracemicznych alkoholi allilowych typu **50** w oparciu o enzymatyczny rozdział kinetyczny, a następnie przekształcenie ich w karbaminy allilowe **51**, które planowałem następnie poddać reakcji Ichikawy. Synteza już pierwszych modelowych struktur wykazała, że podejście to jest pracochłonne i mało efektywne. Ponadto, choć enzymatyczny rozdział kinetyczny jest dobrą metodą pozyskiwania nieracemicznych alkoholi allilowych, to jednak jest on mało wydajny z uwagi na możliwość uzyskania maksymalnie tylko 50% wydajności reakcji.



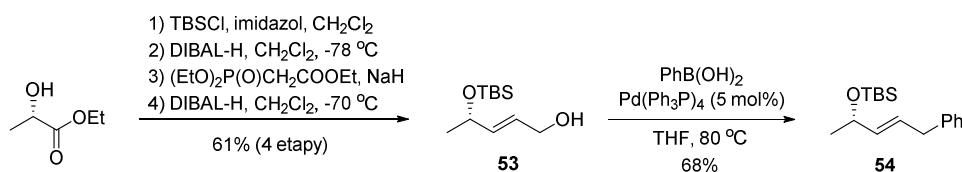
Schemat 24

Wobec powyższych niedogodności postanowiłem opracować inne podejście do syntezy alkoholi typu **50**. Moją uwagę zwróciła praca zespołu Tsukamoto,²⁰ w której badano katalizowaną kompleksami Pd(0) reakcję sprzęgania alkoholu cynamonowego z kwasami aryloboronowymi. Zainspirowany tym doniesieniem, postanowiłem sprawdzić, czy możliwe jest uzyskanie nieracemicznych alkoholi allilowych typu **50** na drodze sprzęgania alkoholu allilowego typu **52** z kwasami aryloboronowymi – Schemat 25.



Schemat 25

Na wstępie przeprowadziłem syntezę odpowiedniego nieracemicznego alkoholu allilowego **53**. Związek ten otrzymałem wychodząc z estru kwasu L-mlekowego (Schemat 26).

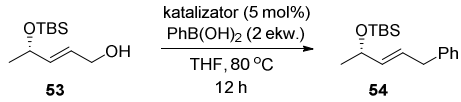


Schemat 26

Uzyskany alkohol **53** poddałem następnie modelowej reakcji sprzęgania z kwasem fenylboronowym. Prowadząc reakcję w warunkach opisanych przez Tsukamoto, w obecności 5 mol% Pd(PPh₃)₄ w THF w temperaturze 80 °C, otrzymałem oczekiwany produkt **54** z wydajnością 68% bez racemizacji (Schemat 26).

W kolejnych eksperymentach wykazałem, że Pd(PPh₃)₄ jest najlepszym układem katalitycznym oraz że najkorzystniej jest stosować 5 mol% katalizatora (Tabela 2). Obniżenie jego ilości do 2 mol% skutkowało znacznym obniżeniem wydajności reakcji.

Tabela 2. Wpływ katalizatora na wydajność reakcji sprzęgania alkoholu **53** z kwasem fenylboronowym.



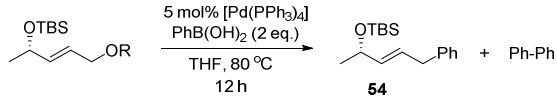
L.p.	Katalizator	Wyd. [%]
1	Pd(PPh ₃) ₄	68
2	Pd(PPh ₃) ₄ ^a	31
3	Pd(PCy ₃) ₄	53
4	Pd(P(OMe) ₃) ₄	40
5	Pd(dppe)Cl ₂	0
6	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	0
7	Pd(dppf) ₂ Cl ₂	0

^a 2 mol% katalizatora

Przeprowadzone przeze mnie kolejne eksperymenty wykazały, że najlepsze rezultaty uzyskuje się, gdy grupa hydroksylowa w związku **53** jest niezabezpieczona (Tabela 3). Zarówno w przypadku O-Boc jak i O-Moc zabezpieczonej pochodnej obserwowałem niższe wydajności reakcji sprzęgania. Jeszcze niższą wydajność obserwowałem w przypadku O-acetylowanego alkoholu allilowego. Jednocześnie obniżeniu wydajności tworzenia docelowego produktu towarzyszyły wzrost ilości ubocznie powstającego bifenyli.

Zoptymalizowawszy warunki modelowej reakcji sprzęgania pomiędzy alkoholem **53** i kwasem fenylboronowym postanowiłem sprawdzić zakres jej stosowalności. W tym celu alkohol **53** poddałem reakcji z szeregiem kwasów aryloboronowych posiadających zarówno elektrondonorowe jak i elektronoakceptorowe podstawniki. Reakcje sprzęgania z udziałem bogatych w elektrony kwasów boronowych (Tabela 4, poz. 2-7) przebiegały z dobrą wydajnością. Równie wydajnie powstawały produkty sprzęgania z dwoma kwasami naftyloboronowymi (Tabela 4, poz. 11 i 12). Wysokie wydajności obserwowałem w przypadku 2-podstawionych kwasów boronowych.

Tabela 3. Wpływ grupy opuszczającej na wydajność reakcji sprzęgania.



L.p.	R	Wyd. 54 [%]	Wyd. Ph-Ph [%]
1	H	68	10
2	Boc	60	20
3	Moc	61	22
4	Ac	32	23

O ile kwasy 2- i 4-chlorofenylboronowy tworzyły odpowiednie produkty sprzęgania z dobrą wydajnością to kwas 2-bromofenylboronowy ulegał sprzęganiu z niską wydajnością na skutek przebiegu szeregu reakcji ubocznych (m. in. reakcji Suzuki).

Reakcja sprzęgania alkoholu **53** przebiegała mniej wydajnie w przypadku ubogich w elektrony kwasów (Tabela 4, poz. 14-16). W tym przypadku obserwowałem wzrost udziału ubocznie tworzących się produktów biarylowych. Ponadto w przypadku produktów posiadających grupy COOMe, CN i Ac obserwowałem także częściową migrację wiązania podwójnego.

Zaskakująco niskie wydajności obserwowane w przypadku reakcji sprzęgania alkoholu **53** z heteroarylowymi kwasami boronowymi. Na przykład w przypadku kwasów 2- i 3-furyloboronowych produkty sprzęgania powstawały odpowiednio z 32% i 39% wydajnością. Kwas 3-pirydyloboronowy nie ulegał reakcji w zoptymalizowanych warunkach. Przeprowadzone przeze mnie próby re-optimizacji warunków reakcji dla heteroarylowych kwasów boronowych nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. W przypadku pochodnej pirydylowej podjąłem także próby dezaktywacji funkcji aminowej za pomocą przekształcenia w sól bądź poprzez skompleksowanie za pomocą kwasu Lewisa, jednakże próby te zakończyły się niepowodzeniem.

Tabela 4. Reakcja sprzęgania alkoholu allilowego **53** z kwasami aryloboronowymi.

L.p.	Ar	Wyd. [%]		L.p.	Ar	Wyd. [%]	
		54	55			54	55
1		68	94	11		75	89
2		70	84	12		67	94
3		75	85	13		58	88
4		75	85	14		n.n.	44
5		n.n.	58	15		39	63
6		63	85	16		29	64
7		n.n.	68	17		78	89
8		60	88	18		n.n.	32
9		78	95	19		n.n.	39
10		16	80	20		-	-

n.n. – nie oznaczono, produkt bezpośrednio poddano reakcji desililowania

Otrzymane produkty sprzęgania **55**, po uprzednim odbezpieczeniu grupy hydroksylowej, przekształciłem w odpowiednie karbaminiany allilowe **56** w standardowych warunkach przy użyciu izocyjanianu trichloroacetylowego.

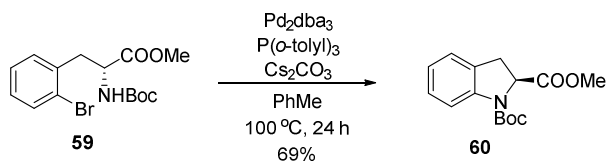
Uzyskane karbaminiany poddałem reakcji przegrupowania Ichikawy działając na nie bezwodnikiem trifluoroctowym w obecności Et₃N. Powstające w wyniku przegrupowania izocyjaniany allilowe poddałem bezpośrednio reakcji z *t*-BuOLi uzyskując tym samym *N*-Boc alliloaminy **57**. W większości przypadków związki **57** tworzyły się z wysoką wydajnością. W ostatnim kroku związki **57** przekształciłem w β-aryloalaniny metylowe **58** poddając te pierwsze ozonolizie w warunkach opracowanych przez Marshalla.²¹

Podsumowując, opracowałem dogodną metodę syntezy β -aryloalanin opartą na katalizowanej Pd(0) reakcji sprzęgania chiralnego alkoholu allilowego z kwasami aryloboronowymi oraz przegrupowaniu Ichikawy jako etapach kluczowych. Opracowana reakcja sprzęgania z nieracemicznym alkoholem **53** przebiega wydajnie dla szeregu kwasów aryloboronowych, natomiast okazała się nie skuteczna w przypadku kwasów heteroaryloboronowych. Uzyskane w ten sposób nieracemiczne alkohole allilowe, po przekształceniu w odpowiednie karbaminiany, można w prosty sposób przekształcić w odpowiednie nieracemiczne alliloaminy w oparciu o reakcję przegrupowania cyjanianów allilowych do izocyjanianów. Podobnie jak we wcześniejszych przykładach reakcja przegrupowania przebiega enancjoseleektywnie z pełnym przeniesieniem chiralności.

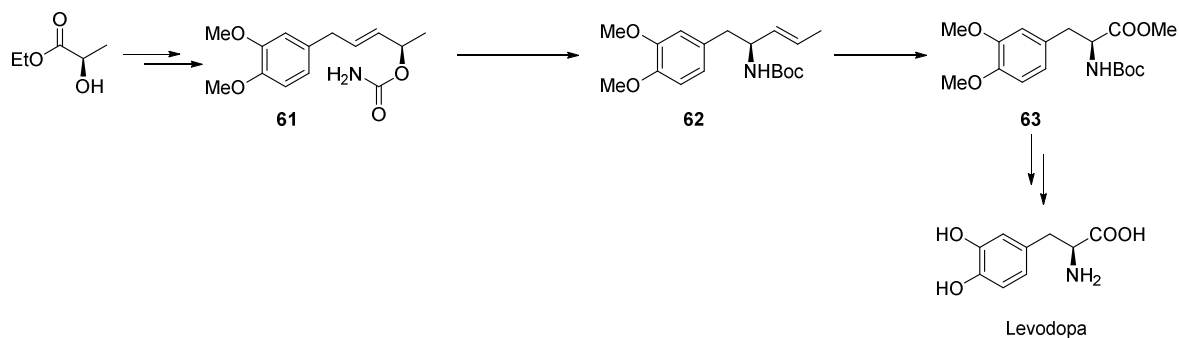
Tabela 5. Przegrupowanie karbaminianów allilowych **56**. Transformacja alliloamin **57** do β -aryloalaninianów metyłu **58**.

L.p.	Ar	Wyd. [%]		L.p.	Ar	Wyd. [%]	
		57 ^a	58			57 ^a	58
1		83	73	11		80	89
2		85	91	12		91	86
3		84	70	13		89	69
4		84	87	14		22	56
5		86	85	15		61	61
6		85	71	16		78	59
7		77	75	17		85	63 ^b
8		83	75	18		84	-
9		84	72	19		84	-
10		91	69				

^asumaryczna wydajność po 3 etapach; ^b produkt identyczny jak w pkt. 16.



Schemat 27



Schemat 28

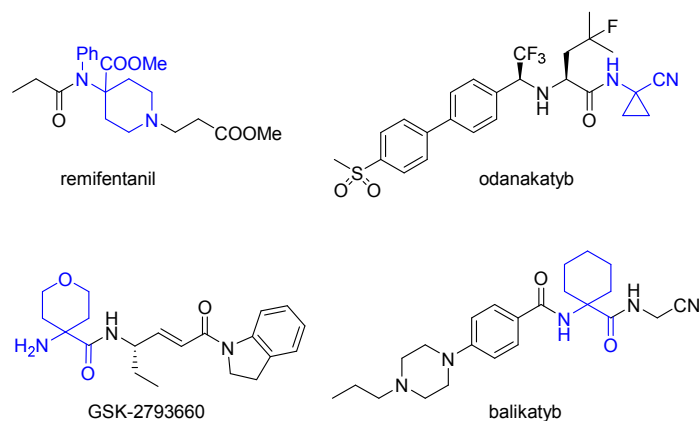
Opracowana przeze mnie metoda może stanowić użyteczne narzędzie w syntezie farmakologicznie aktywnych związków i ich prekursorów. Przykładowo, aminoester **59** można przekształcić w indolowy aminokwas **60** poprzez katalizowane kompleksem palladu wewnątrzcząsteczkowe aminowanie (Schemat 27). Ponadto, karbaminian **61**, otrzymany z kwasu D-mlekowego, jest dogodnym substratem w syntezie formalnej L-DOPA (Schemat 28). W wyniku odwodnienia i następczego przegrupowania możliwe jest uzyskanie *N*-Boc alliloaminy **62**. Utleniające utlenienie wiązania podwójnego w związku **62** prowadzi do aminu estru **63**, który można przekształcić w L-DOPA w oparciu o znane procedury.²²

Artykuł 4: *The synthesis of α,α -disubstituted α -amino acids via Ichikawa rearrangement*
J. Org. Chem. (2016), praca przyjęta do druku, doi: 10.1021/acs.joc.5b02628

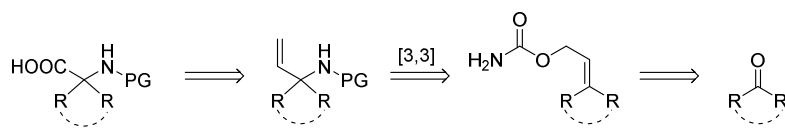
Celem niniejszej pracy było zademonstrowanie możliwości wykorzystania reakcji przegrupowania cyjanianów allilowych w syntezie α,α -dipodstawionych- α -aminokwasów.

α,α -Dipodstawione- α -aminokwasy to kolejna ważna podgrupa nienaturalnych aminokwasów. Wbudowanie ich w strukturę peptydów powoduje zaburzenie ich konformacji oraz usztywnienie struktury co przekłada się często na wzrost ich odporności na działanie enzymów proteolitycznych. Jednocześnie wywołane przez nie zmiany strukturalne przekładają się na zmianę aktywności biologicznej peptydów. Dzięki takiemu działaniu, α,α -dipodstawionych- α -aminokwasów odgrywają kluczową rolę przy poszukiwaniu nowych peptydów i peptydomimetyków. Ponadto wiele spośród geminalnie podstawionych aminokwasów, zwłaszcza α,α -cykloalkilo- α -aminokwasów, stanowi substancje aktywne szeregu leków bądź też jest w fazie badań klinicznych jako potencjalne środki farmakologiczne.

Przykładowo, remifentanyl, będący pochodną kwasu 4-aminopiperydynokarboksylowego, jest wybiórczym antagonistą receptora opioidowego stosowanym jako lek przeciwbólowy podczas wprowadzania i/lub podtrzymywania znieczulenia ogólnego.²³ Odanakatyb, będący inhibitorem katepsyny K, jest lekiem eksperymentalnym w terapii osteoporozy.²⁴ Pod tym samym kątem trwają prace nad balikatybem.²⁵ Z kolei GSK-2793660, będący inhibitorem katepsyny C, jest obecnie w pierwszej fazie badań klinicznych jako substancja aktywna w leczeniu chorób zapalnych dróg oddechowych, w tym chorób płuc takich jak idiopatyczne włóknienie płuc czy przewlekła obturacyjna choroba płuc.²⁶

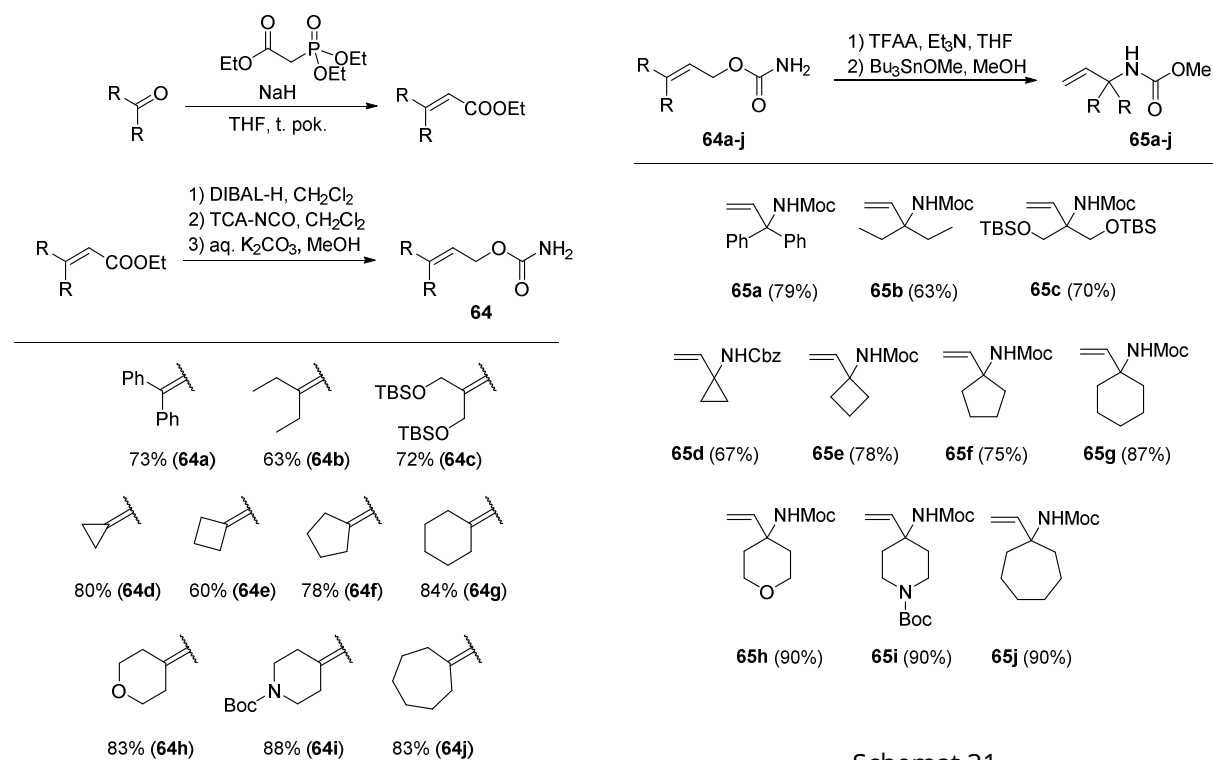


Zachęcony ogromnym znaczeniem α,α -dipodstawionych- α -aminokwasów w syntezie organicznej oraz chemii medycznej, postanowiłem sprawdzić możliwość wykorzystania reakcji Ichikawy w syntezie tego typu związków. Postanowiłem tego dokonać stosując strategię zaprezentowaną na Schemacie 29.



Schemat 29

W pierwszym kroku przeprowadziłem syntezę odpowiednich karbaminianów **64** wychodząc z handlowo dostępnych ketonów – Schemat 30.



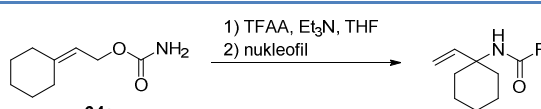
Schemat 31

Schemat 30

Uzyskane karbaminiany **64** poddałem następnie sekwencji reakcji odwodnienia/przegrupowania/addycji metanolu prowadzącej do serii karbaminianów **65**. Wszystkie związki uzyskałem z wysoką sumaryczną wydajnością 60-90% po trzech etapach – Schemat 31.

Podobnie jak wcześniej, dzięki zastąpieniu metanolu innymi odczynnikami nukleofilowymi mogłem w prosty sposób uzyskać szereg sfunkcjonalizowanych, geminalnie podstawionych pochodnych alliloamin – Tabela 6.

Tabela 6. Synteza *N*-podstawionych alliloamin z karbaminianu **64g**.

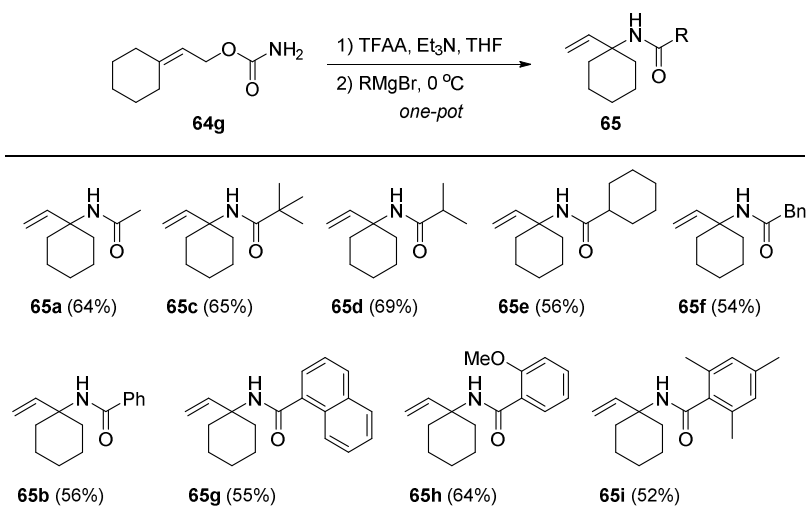


L.p.	Nukleofil	R	Wyd. [%] ^a
1	MeOH/Bu ₃ SnOMe	OMe	87
2	<i>t</i> -BuOLi	<i>Ot</i> -Bu	88
3	BnOLi	OBn	66
4	NaBH ₄	H	62
5	NH ₃	NH ₂	60
6	BnNH ₂	BnNH	85
7	<i>n</i> -Bu ₂ NH	<i>n</i> -Bu ₂ N	90

^a sumaryczna wydajność po 3 etapach

obecności czynnika sprzęgającego jest bardzo trudnym zadaniem w przypadku sterycznie rozbudowanych reagentów.²⁷ Jednocześnie zaproponowane przeze mnie rozwiązanie stanowi atrakcyjną alternatywę dla syntezy sterycznie zatłoczonych amidów i aminokwasów zaproponowana przez zespół Bode'a.²⁸

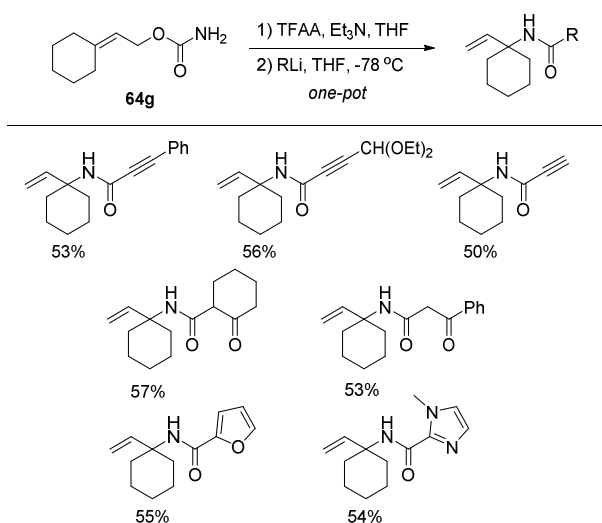
Ponadto wykazałem, że metoda ta nadaje się do syntezy *N*-acylowanych dipodstawionych alliloamin w wyniku addycji odczynników Grignarda (Schemat 32). Proces addycji przebiega wydajnie nie tylko w przypadku prostych odczynników Grignarda takich jak MeMgBr, czy PhMgBr, ale również w przypadku sterycznie rozbudowanych reagentów. Jest to szczególnie ważna obserwacja, gdyż z reguły klasyczne tworzenie amidów poprzez reakcję kwasu karboksylowego i aminy w



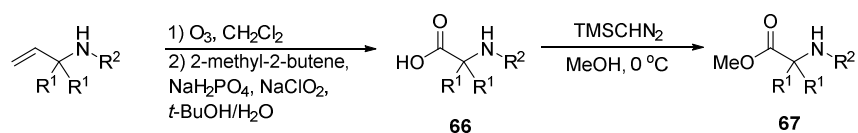
Schemat 32

Wykazałem także, że równie wydajnie przebiega reakcja z generowanymi *in situ* odczynnikami litoorganicznymi co obrazują przykłady zaprezentowane przeze mnie na Schemacie 33. Wykazałem przy tym, że czynnikiem nukleofilowymi mogą być także enolany.

Uzyskane poprzez przegrupowanie Ichikawy α,α -geminalnie podstawione alliloaminy postawniłem przekształcić w odpowiednie aminoestry. Niestety stosowana dotąd metoda Marshalla, polegająca na poddaniu tych związków reakcji ozonolizy w obecności 2.5 M roztworu NaOH w MeOH, nie dała zadowalających rezultatów. Oczekiwane aminoestry uzyskiwałem z niską wydajnością. Z uwagi na to, transformację α,α -geminalnie podstawione alliloamin do aminoestrów prowadziłem z wykorzystaniem reakcji ozonolizy i następczego utleniania Pinnicka-Lindgrena. Odpowiednie aminokwasy uzyskałem z dobrymi wydajnościami – Schemat 34. Część z nich przekształciłem w odpowiednie estry celem ułatwienia ich oczyszczania. Warto nadmienić, że utlenianie przedstawionych na Schemacie alliloamin nie należy do łatwych zadań gdyż związki te dość łatwo ulegają reakcji dekarboksylacji.

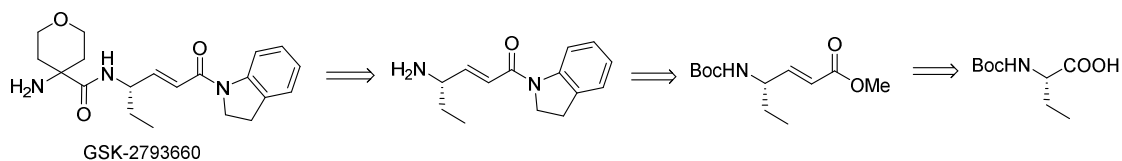


Scheme 33



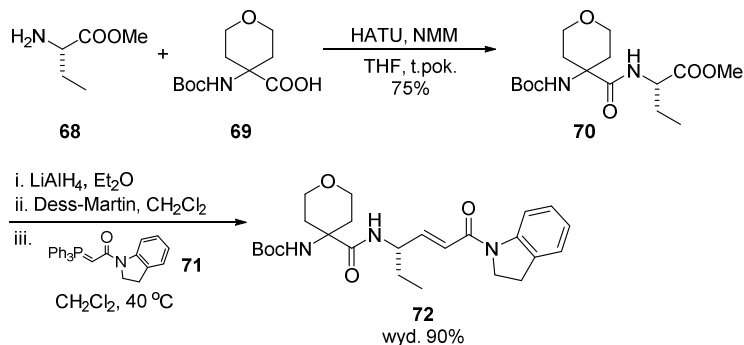
Scheme 34

Opracowane przeze mnie podejście postanowiłem następnie wykorzystać w syntezie wybranych związków bioaktywnych. Jako pierwszy cel wybrałem syntezę inhibitora katepsyny C – GSK-2793660. Stosowane dotąd podejścia oparte są na sekwencji reakcji przedstawionych na Schemacie 35, w których aminokwas na bazie piranu wprowadza się na końcu syntezy. Ponadto, jak przedstawiłem na Schemacie 35, wyjściowy aminokwas poddaje się najpierw olefinacji, a uzyskany ester hydrolizuje się do kwasu, który to następnie łączy się z indoliną.²⁹



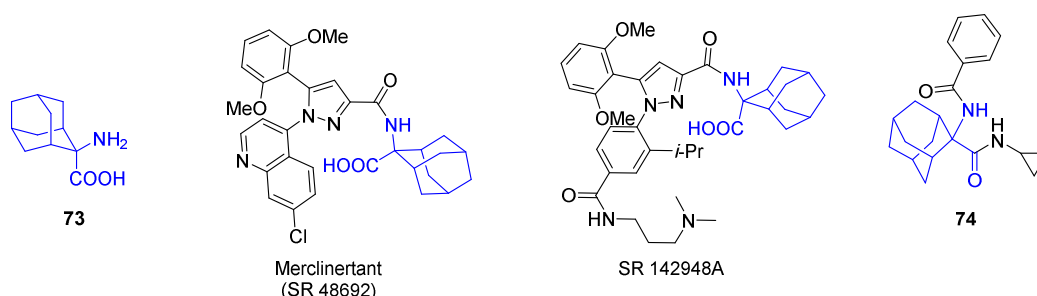
Schemat 35

Postanowiłem sprawdzić czy nie byłoby korzystniej rozpocząć syntezy GSK-2793660 poprzez dobudowywanie kolejnych elementów strukturalnych do aminokwasu **69**, przy czym w reakcji olefinacji planowałem użyć od razu odczynnika posiadającego w swej strukturze *N*-acylo indolinę (**71**).



Schemat 36

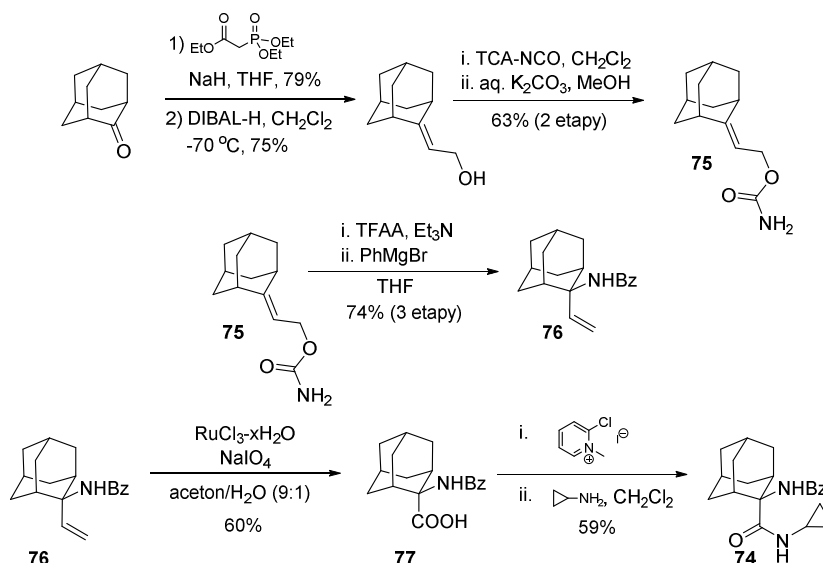
Ester metylowy kwasu (*S*)-2-amino masłowego **68** poddałem reakcji z aminokwasem **69** w obecności HATU jako aktywatora (Schemat 36). Uzyskany amid **70** poddałem kolejno redukcji do aminoalkoholu, utlenieniu za pomocą odczynnika Dessa-Marina i reakcji Wittiga z ylidem **71**. W ten sposób otrzymałem, bezpośredni prekursor (**72**) docelowego związku z 90% wydajnością (Schemat 36). Jego transformacja do GSK-2793660 jest opisana w literaturze.²⁹



Kontynuując prace nad wykorzystaniem opracowanej przeze mnie metody syntezy α,α -geminalnie podstawionych aminokwasów swoją uwagę zwróciłem na związki biologicznie aktywne posiadające w swej strukturze fragment adamantylowy.³⁰ Spośród licznych struktur moją uwagę zwróciły związki zawierające w swej strukturze aminokwas **73**. Z uwagi na obecność niepolarnego i rozbudowanego fragmentu adamantylowego, aminokwas ten wykazuje interesujące właściwości, na przykład często wykorzystywany jest do modyfikowania właściwości lipofilowych peptydów i peptydomimetyków. Można go również znaleźć w strukturze selektywnych antagonistów neurotensynowych receptorów (Merclinertant, SR-142948A)³¹ czy w diamidzie **74**, będącym inhibitorem działania receptora P2X₇.³²

Postanowiłem sprawdzić możliwość syntezy związku **74** wykorzystując w tym celu opracowaną przeze mnie metodę. W pierwszym kroku handlowo dostępny 2-adamantanon przekształciłem w karbaminian **75** (Schemat 37). Związek ten poddałem następnie odwodnieniu i przegrupowaniu w standardowych warunkach. Uzyskany izocyjanian poddałem bezpośrednio reakcji z PhMgBr, co umożliwiło mi otrzymanie związku **76** posiadającego benzamidowy fragment

strukturalny, taki jak w docelowym związku. Utleniające rozcięcie wiązania podwójnego w związku **76** umożliwiło mi otrzymanie aminokwasu **77**, który następnie poddałem reakcji z cyklopropyloaminą prowadzącej do diamidu **74**.



Schemat 37

Podsumowując, wykazałem że reakcja [3,3]-sigmatropowego przegrupowania cyjanianów allilowych umożliwia syntezę geminalnie α,α -dipodstawionych aminokwasów. Zademonstrowałem, że sekwencja reakcji odwodnienia/przegrupowania/addycji przebiega wydajnie dla różnych typów karbaminianów. Stosując różne typy odczynników nukleofilowych na ostatnim etapie sekwencji możliwe jest uzyskanie szerokiej gamy dipodstawionych alliloaminowych pochodnych, w tym karbaminianów, uretanów oraz amidów. Wykazałem przy tym, że tworzenie amidów przebiega bez większych trudności także w przypadku sterycznie rozbudowanych reagentów.

W końcu zademonstrowałem praktyczne wykorzystanie opracowanej strategii w syntezie związku GSK-2793660, będącego inhibitorem katepsyny C, oraz adamantylowej pochodnej **74**.

Podsumowanie

- ❖ Zademonstrowałem możliwość wykorzystania reakcji [3,3]-sigmatropowego przegrupowania cyjanianów allilowych (reakcja Ichikawy) w syntezie alliloamin oraz aminokwasów.
- ❖ Wykazałam, że stosowana reakcja Ichikawy jest dużo atrakcyjniejszym sposobem pozyskiwania alliloamin niż na przykład reakcja Overmana. Przegrupowanie przebiega w łagodnych warunkach i bez konieczności stosowania katalizatora metalicznego. Tworzące się w wyniku przegrupowania izocyjaniany allilowe są niezwykle cennymi strukturami gdyż ich dalsza funkcjonalizacja pozwala na syntezę szerokiej gamy sfunkcjonalizowanych alliloamin na przykład *N*-zabezpieczonych amin (np. *N*-Boc, *N*-Cbz), wolnych amin, uretanów czy acetamidów.

- ❖ Opracowałem alternatywną metodę syntezy lakozamidu, leku wspomagającego w terapii epilepsji. Metoda bazuje na łatwo dostępnym kwasie L-mlekowy. Opracowana metoda eliminuje niebezpieczeństwo racemizacji amidu w trakcie *O*-metylowania jak również konieczność prowadzenia tego procesu w obecności związków srebra. Zastosowanie reakcji Ichikawy umożliwia łatwe wprowadzenie funkcji aminowej do cząsteczki poprzez enancjospetyczne przegrupowanie sigmatropowe biegnące z pełnym transferem chiralności. Reakcja tworzącego się w wyniku przegrupowania izocyjanianu z bromkiem metylomagnezowym umożliwia bezpośrednio utworzenie *N*-acetamidowego fragmentu obecnego w docelowym związku. Opracowana metoda pozwala na syntezę obszernej biblioteki analogów lakozamidu poprzez zmianę czynnika *O*-alkilującego, odczynnika nukleofilowego w reakcji z izocyjanianem oraz zastąpienie benzyloaminy na inną aminę.
- ❖ Zademonstrowałem możliwość syntezy izomerycznych β - i γ -hydroksy- α -aminokwasów z wykorzystaniem reakcji Ichikawy. Zaprezentowałem syntezę diastereomerycznych alkoholi allilowych wykorzystując w tym celu enzymatyczny rozdział kinetyczny. Wykazałem przy tym, że obecność dodatkowego centrum nie wpływa w żaden sposób na efektywność rozdziału. Zademonstrowałem, także że obecność dodatkowego centrum stereogenicznego nie wpływa na stereochemiczny przebieg reakcji przegrupowania sigmatropowego – reakcje przebiegają z pełnym transferem chiralności i dają wyłącznie pojedyncze izomery (diastereospetyczność).
- ❖ Zademonstrowałem możliwość wykorzystania przegrupowania Ichikawy w syntezie β -aryloalanin. Opracowałem przy tym dogodną metodę syntezy niezbędnych w tym celu nieracemicznych alkoholi allilowych opartą na katalizowanej Pd(0) reakcji sprzęgania kwasów aryloboronowych z nieracemicznym alkoholem allilowym otrzymanym z kwasu L-mlekowego. Wykazałem że w warunkach reakcji sprzęgania otrzymany alkohol nie ulega ani częściowej ani pełnej racemizacji. Określiłem także zakres stosowalności opracowanej reakcji sprzęgania kwasów aryloboronowych ze wspomnianym chiralnym alkoholem allilowym.
- ❖ Zademonstrowałem możliwość wykorzystania reakcji Ichikawy w syntezie geminalnie α,α -dipodstawionych alliloamin i α -aminokwasów. Zademonstrowałem, że sekwencja reakcji odwodnienia/przegrupowania/addycji przebiega wydajnie dla różnych typów karbaminianów. Stosując różne typy odczynników nukleofilowych na ostatnim etapie sekwencji możliwe jest uzyskanie szerokiej gamy dipodstawionych alliloaminowych pochodnych, w tym karbaminianów, uretanów oraz amidów. Wykazałem przy tym, że tworzenie amidów przebiega bez większych trudności także w przypadku sterycznie rozbudowanych reagentów.
- ❖ Zaprezentowałem formalną syntezę związku GSK-2793660, będącego inhibitorem katepsyny C.
- ❖ Zademonstrowałem totalną syntezę adamantylowej pochodnej **74**.

2.2.3. Literatura cytowana

1. (a) Hughes, A. B., *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry, Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry*. Wiley: Weinheim, 2011; (b) Ahluwalia, V. K.; Kumar, L. S.;

- Kumar, S., *Chemistry of Natural Products: Amino Acids, Peptides, Proteins, and Enzymes*. Ane Books: 2007; (c) Williams, R. M.; Baldwin, J. E., *Synthesis of Optically Active Alpha-Amino Acids*. Elsevier Science: 2013; (d) Juaristi, E.; Soloshonok, V. A., *Enantioselective Synthesis of Beta-Amino Acids*. Wiley: 2005; (e) Meierhenrich, U.; Kagan, H. B., *Amino Acids and the Asymmetry of Life: Caught in the Act of Formation*. Springer Berlin Heidelberg: 2008; (f) Barrett, G. C.; Elmore, D. T., *Amino Acids and Peptides*. Cambridge University Press: 1998; (g) Lubec, G.; Rosenthal, G. A., *Amino Acids: Chemistry, Biology and Medicine*. Springer Netherlands: 2012.
2. (a) Mander, L.; Liu, H. W., *Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology: 10 Volume Set*. Elsevier Science: 2010; (b) Pollegioni, L.; Servi, S., *Unnatural Amino Acids: Methods and Protocols*. Humana Press: 2011.
 3. (a) Johannsen, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689-1708; (b) Nugent, T. C., *Chiral Amine Synthesis: Methods, Developments and Applications*. Wiley: Weinheim, 2010; (c) Yudin, A. K.; Hartwig, J. F., *Catalyzed Carbon-Heteroatom Bond Formation*. Wiley: 2010.
 4. (a) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 597-599; (b) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901-2910; (c) Nishikawa, T.; Asai, M.; Ohyabu, N.; Isobe, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 188-192; (d) Overman, L. E.; Carpenter, N. E., The Allylic Trihaloacetimidate Rearrangement. In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc.: 2004.
 5. (a) Mellegaard-Waetzig, S. R.; Rayabarapu, D. K.; Tunge, J. A. *Synlett* **2005**, 2759-2762; (b) Singh, O. V.; Han, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4801-4804; (c) Singh, O. V.; Han, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 774-775; (d) Christie, S. D. R.; Warrington, A. D.; Lunniss, C. J. *Synthesis* **2009**, 148-154; (e) Xing, D.; Yang, D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1068-1071.
 6. Singh, O. V.; Han, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3067-3070.
 7. (a) Ichikawa, Y. *Synlett* **1991**, 238-240; (b) Ichikawa, Y.; Tsuboi, K.; Isobe, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2791-2796; (c) Ichikawa, Y.; Kobayashi, C.; Isobe, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 377-382; (d) Ichikawa, Y.; Osada, M.; I. Ohtani, I.; Isobe, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1449-1456; (e) Ichikawa, Y. *Synlett* **2007**, 2927-2936.
 8. Christophersen, C.; Holm, A. *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 1512-1526.
 9. Kauer, J. C.; Henderson, W. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4732-4733.
 10. Baldwin, J. E.; O'Neil, I. A. *Synlett* **1990**, 603-604.
 11. World Health Organisation Reports (2012) www.who.int.
 12. UCB S.A., Belgium: www.ucb.com/investors/UCB-today/Vimpat.
 13. (a) Choi, D.; Stables, J. P.; Kohn, H. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1907-1916; (b) Andurkar, S. V.; Stables, J. P.; Kohn, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3841-3854; (c) Andurkar, S. V.; Kohn, H. US 6048899, 2000; (d) Riedner, J. EP 20040023556, 2006; (e) Riedner, J.; Dunne, G. WO 2006037574, 2006; (f) Morieux, P.; Stables, J. P.; Kohn, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8968-8975; (g) Park, K. D.; Stables, J. P.; Liu, R.; Kohn, H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2803-2813; (h) Muthukrishnan, M.; Mujahid, M.; Sasikumar, M.; Mujumdar, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1353-1357; (i) Wadavrao, S. B.; Narikimalli, A.; Narsaiah, A. V. *Synthesis* **2013**, *45*, 3383-3386.
 14. (a) Bouvy, D.; Merschaert, A.; PINILLA, V.; Hamann, J.; Kanzler, R.; Thomas, A. WO 2010052011, 2010; (b) Bologna, A.; Castoldi, P.; Vergani, D.; Bertolini, G. US 20130030216, 2013; (c) Merschaert, A.; Bouvy, D.; Vasselin, D.; Carly, N. US 20130190533, 2013.
 15. Kuhn, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1962**, *1*, 19.
 16. (a) Salomé, C.; Salomé-Grosjean, E.; Park, K. D.; Morieux, P.; Swendiman, R.; DeMarco, E.; Stables, J. P.; Kohn, H. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1288-1305; (b) King, A. M.; Salomé, C.; Dinsmore, J.; Salomé-Grosjean, E.; De Ryck, M.; Kaminski, R.; Valade, A.; Kohn, H. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4815-4830; (c) King, A. M.; Salomé, C.; Salomé-Grosjean, E.; De Ryck, M.; Kaminski, R.; Valade, A.; Stables, J. P.; Kohn, H. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6417-6431; (d) Lee, H.; Park, K. D.; Torregrosa, R.; Yang, X.-F.; Dustrude, E. T.; Wang, Y.; Wilson, S. M.; Barbosa, C.; Xiao, Y.; Cummins, T. R.; Khanna, R.; Kohn, H. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 6165-6182; (e)

- Kamiński, K.; Zagaja, M.; Łuszczki, J. J.; Rapacz, A.; Andres-Mach, M.; Latacz, G.; Kieć-Kononowicz, K. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 5274-5286.
17. Hanessian, S.; Vakiti, R. R.; Dorich, S.; Banerjee, S.; Deschênes-Simard, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9458-9472.
 18. (a) Zhong, F.; Wang, Y.; Han, X.; Huang, K.-W.; Lu, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1310-1313; (b) Xu, L.-W.; Lu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2047-2053; (c) Wu, X.; Jiang, Z.; Shen, H.-M.; Lu, Y. *Adv. Synth. Cat.* **2007**, *349*, 812-816; (d) Xu, L.-W.; Luo, J.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1807-1821; (e) Cheng, L.; Wu, X.; Lu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1018-1020.
 19. Mlynarski, J.; Bas, S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 577-587.
 20. Tsukamoto, H.; Uchiyama, T.; Suzuki, T.; Kondo, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3005-3013.
 21. Marshall, J. A.; Garofalo, A. W.; Sedrani, R. C. *Synlett* **1992**, 643-645.
 22. (a) Kametani, T.; Takagi, N.; Toyota, M.; Honda, T.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2830-2834; (b) Aubry, S.; Pellet-Rostaing, S.; Lemaire, M.; Faure, R. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 139-148; (c) O'Reilly, N. J.; Derwin, W. S.; Lin, H. C. *Synthesis* **1990**, 550-556.
 23. (a) Tiffin, C.; Broadhead, M. *Pract. Midwife.* **2015**, *18*, 23-5; (b) Hinova, A.; Fernando, R. *Anesth. Analg.* **2009**, *109*, 1925-1929.
 24. (a) Ng, K. W. *Clin. Interv. Aging.* **2012**, *7*, 235-47; (b) Lewiecki, E. M. *IDrugs : the investigational drugs journal* **2009**, *12*, 799-809; (c) Boonen, S.; Rosenberg, E.; Claessens, F.; Vanderschueren, D.; Papapoulos, S. *Curr. Osteoporos. Rep.* **2012**, *10*, 73-79.
 25. Jerome, C.; Missbach, M.; Gamse, R. *Osteoporos. Int.* **2012**, *23*, 339-349.
 26. (a) Adkison, A. M.; Raptis, S. Z.; Kelley, D. G.; Pham, C. T. *J. Clin. Invest.* **2002**, *109*, 363-71; (b) Tran, T. V.; Ellis, K. A.; Kam, C. M.; Hudig, D.; Powers, J. C. *Arch. Biochem. Biophys.* **2002**, *403*, 160-70; (c) Ahrén, B.; Landin-Olsson, M.; Jansson, P.-A.; Svensson, M.; Holmes, D.; Schweizer, A. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **2004**, *89*, 2078-2084; (d) Guay, D.; Beaulieu, C.; Percival, M. D. *Curr. Top. Med. Chem.* **2010**, *10*, 708-16; (e) Laine, D. I.; Busch-Petersen, J. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2010**, *20*, 497-506.
 27. Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. *Nature* **2011**, *480*, 471-479.
 28. Schäfer, G.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1526-1529.
 29. (a) Neipp, C. E.; Palovich, M. R. WO2012109415A1, 2012; (b) Lazaar, A. L.; Lipson, D.; Mayer, R. J.; Miller, B. E.; Tal-Singer, R. WO2014091443A1, 2014.
 30. (a) Lamoureux, G.; Artavia, G. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 2967-78; (b) Wanka, L.; Iqbal, K.; Schreiner, P. R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516-3604.
 31. (a) Schreiber, A.; Pham, C. T.; Hu, Y.; Schneider, W.; Luft, F. C.; Kettritz, R. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2012**, *23*, 470-482; (b) Boules, M.; Li, Z.; Smith, K.; Fredrickson, P.; Richelson, E. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* **2013**, *4*, 1-16; (c) Tetreault, P.; Beaudet, N.; Perron, A.; Belleville, K.; Rene, A.; Cavelier, F.; Martinez, J.; Stroh, T.; Jacobi, A. M.; Rose, S. D.; Behlke, M. A.; Sarret, P. *FASEB J.* **2013**, *27*, 3741-3752.
 32. (a) Battilocchio, C.; Baxendale, I. R.; Biava, M.; Kitching, M. O.; Ley, S. V. *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, *16*, 798-810; (b) Sorge, R. E.; Trang, T.; Dorfman, R.; Smith, S. B.; Beggs, S.; Ritchie, J.; Austin, J.-S.; Zaykin, D. V.; Vander Meulen, H.; Costigan, M.; Herbert, T. A.; Yarkoni-Abitbul, M.; Tichauer, D.; Livneh, J.; Gershon, E.; Zheng, M.; Tan, K.; John, S. L.; Slade, G. D.; Jordan, J.; Woolf, C. J.; Peltz, G.; Maixner, W.; Diatchenko, L.; Seltzer, Z.; Salter, M. W.; Mogil, J. S. *Nat. Med.* **2012**, *18*, 595-600; (c) Battilocchio, C.; Guetzoyan, L.; Cervetto, C.; Di Cesare Mannelli, L.; Frattaroli, D.; Baxendale, I. R.; Maura, G.; Rossi, A.; Sautebin, L.; Biava, M.; Ghelardini, C.; Marcoli, M.; Ley, S. V. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 704-709.

3. Wykaz innych (nie wchodzących w skład osiągnięcia) opublikowanych prac naukowych wraz z wskaźnikami dokonań naukowych

3.1. Lista publikacji opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora

L.p	Artykuł	
1.	S. Stecko , K. Paśniczek, M. Jurczak, M. Chmielewski <i>Double asymmetric induction in 1,3-dipolar cycloaddition of five-membered cyclic nitrones to 2-(5H)-furanones</i> <i>Tetrahedron: Asymmetry</i> 2006 , 17, 68-79	IF ₂₀₀₆ 2.468
	<p>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:</p> <ul style="list-style-type: none"> - syntezie chiralnych 5-członowych nitronów z kwasu L-winowego i kwasu (S)-jabłkowego, - syntezie nienasyconych laktonów – 2(5H)-furanonu oraz (5R)-5-hydroksymetylo-2(5H)furanonu, - przeprowadzeniu szeregu reakcji cykloaddycji pomiędzy otrzymanymi laktonami i nitronami oraz określeniu czynników mających wpływ na kierunek i siłę indukcji asymetrycznej, - określeniu konfiguracji absolutnej uzyskanych cykloadduktów, - zebraniu i opracowaniu uzyskanych wyników eksperymentalnych, - przygotowaniu tekstu publikacji. <p>Mój udział procentowy szacuję na 66%.</p>	
2.	S. Stecko , K. Paśniczek, M. Jurczak, Z. Urbańczyk-Lipkowska, M. Chmielewski <i>Kinetic and thermodynamic aspects in 1,3-dipolar cycloaddition of five-membered cyclic nitrones to α,β-unsaturated γ- and δ-lactones</i> <i>Tetrahedron: Asymmetry</i> 2007 , 18, 1085-1093	IF ₂₀₀₇ 2.634
	<p>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:</p> <ul style="list-style-type: none"> - syntezie chiralnych 5-członowych nitronów z kwasu L-winowego i kwasu (S)-jabłkowego, - syntezie nienasyconych laktonów – 2(5H)-furanonu oraz (5R)-5-hydroksymetylo-2(5H)furanonu, - przeprowadzeniu szeregu reakcji cykloaddycji pomiędzy otrzymanymi laktonami i nitronami oraz określeniu czynników mających wpływ na kierunek i siłę indukcji asymetrycznej, - analizę kinetycznych i termodynamicznych aspektów analizowanych reakcji cykloaddycji, - określeniu konfiguracji absolutnej uzyskanych cykloadduktów, - zebraniu i opracowaniu uzyskanych wyników eksperymentalnych, - przygotowaniu tekstu publikacji. <p>Mój udział procentowy szacuję na 50%.</p>	
3.	S. Stecko , M. Jurczak, Z. Urbańczyk-Lipkowska, M. Chmielewski <i>Synthesis of pyrrolizidine alkaloids via 1,3-dipolar cycloadditions involving cyclic nitrones and unsaturated lactones;</i> <i>Carbohydr. Res.</i> 2008 , 343, 2215-2220	IF ₂₀₀₈ 1.960
	<p>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:</p> <ul style="list-style-type: none"> - opracowaniu strategii syntezy docelowych iminocukrów, - syntezie cykloadduktów będących substratami w syntezie, - przeprowadzeniu wieloetapowej transformacji cykloadduktów do docelowych iminocukrów, - wydzieleniu i oczyszczeniu finalnych związków i związków pośrednich, - określeniu struktury finalnych związków i związków pośrednich, - przygotowaniu próbek iminocukrów do badań biologicznych, - opracowaniu wyników eksperymentalnych, - przygotowaniu tekstu publikacji. <p>Mój udział procentowy szacuję na 80%.</p>	
4.	S. Stecko , K. Paśniczek, A. Milet, C. Michel, S. Perez, M. Chmielewski <i>A DFT study of 1,3-dipolar cycloaddition reactions of five-membered cyclic nitrones with α,β-unsaturated lactones and with cyclic vinyl ethers. Part I</i> <i>Tetrahedron: Asymmetry</i> 2008 , 19, 1660-1669	IF ₂₀₀₈ 2.796

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:

- przeprowadzeniu obliczeń DFT dla modelowych reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji,
- interpretacji uzyskanych wyników obliczeniowych,
- weryfikacji wyników obliczeniowych z danymi eksperymentalnymi,
- przygotowaniu tekstu publikacji, korespondencji z biurem wydawcy, przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów.

Mój udział procentowy szacuję na 90%.

5. **S. Stecko**, K. Paśniczek, A. Milet, C. Michel, S. Perez, M. Chmielewski IF₂₀₀₈ 2.796
A DFT study of 1,3-dipolar cycloadditions of cyclic nitrones to the unsaturated lactones. Part II
Tetrahedron: Asymmetry **2008**, 19, 2140-2148

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:

- przeprowadzeniu obliczeń DFT dla modelowych reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji,
- interpretacji uzyskanych wyników obliczeniowych,
- weryfikacji wyników obliczeniowych z danymi eksperymentalnymi,
- przygotowaniu tekstu publikacji, korespondencji z biurem wydawcy, przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów.

Mój udział procentowy szacuję na 90%.

6. **S. Stecko**, A. Mames, B. Furman, M. Chmielewski IF₂₀₀₈ 3.952
Diastereoselective synthesis of carbapenams via Kinugasa reaction
J. Org. Chem. **2008**, 73, 7402-7404

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:

- określeniu celu naukowego i zaplanowaniu badań,
- syntezie substratów do badań,
- optymalizacji warunków reakcji modelowej,
- określenie zakresu stosowalności reakcji,
- określenie czynników wpływających na diastereoselektywność reakcji,
- oczyszczeniu uzyskanych związków,
- określenie konfiguracji absolutnej uzyskanych związków metodami spektroskopowymi (NMR, IR, MS, CD),
- zebraniu i opracowaniu wyników eksperymentalnych,
- zredagowaniu całego tekstu publikacji, korespondencji z biurem wydawcy oraz przygotowaniu recenzji dla recenzentów,

Mój udział procentowy szacuję na 55%.

7. M. Chmielewski, **S. Stecko**, W. Kośnik IF₂₀₀₈ 3.184
Zamojski's total synthesis of racemic monosaccharides as an inspiration to stereoselective transformations of readily available sugar synthons
Curr. Org. Chem. **2008**, 12, 973-984 (artykuł przeglądowy)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:

- współudziale przy redagowaniu tekstu publikacji.

Mój udział procentowy szacuję na 30%.

Sumaryczny IF: 19.790

3.2. Lista publikacji opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

L.p.	Artykuł	IF
1.	S. Stecko , K. Paśniczek, M. Jurczak, J. Solecka, M. Chmielewski <i>Synthesis of the potential mannosidase inhibitor via 1,3-dipolar cycloaddition involving cyclic nitron and unsaturated chiral γ-lactone</i> <i>Polish J. Chem.</i> 2009 , 83, 237-243	IF ₂₀₀₉ 0.518

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:

- opracowaniu strategii syntezy docelowego iminocukru,
- syntezie cykloadduktu będącego substratem w syntezie,
- przeprowadzeniu wieloetapowej transformacji cykloadduktu do docelowe iminocukru,

- wydzieleniu i oczyszczeniu finalnego związku i związków pośrednich,
- określeniu struktury finalnego związku i związków pośrednich,
- przygotowaniu próbki iminocukru do badań biologicznych,
- opracowaniu wyników eksperymentalnych,
- przygotowaniu tekstu publikacji.

Mój udział procentowy szacuję na 75%.

2. **S. Stecko**, J. Solecka, M. Chmielewski IF₂₀₀₉ 2.025
Synthesis of casuarine related derivatives via 1,3-dipolar cycloaddition between a cyclic nitrene and an unsaturated γ -lactone
Carbohydr. Res. **2009**, 344, 167-176

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:

- opracowaniu strategii syntezy docelowych iminocukrów,
- syntezie cykloadduktów będących substratami w syntezie,
- Przeprowadzeniu wieloetapowej transformacji cykloadduktów do docelowych iminocukrów,
- wydzieleniu i oczyszczeniu finalnych związków i związków pośrednich,
- określeniu struktury finalnych związków i związków pośrednich,
- przygotowaniu próbek iminocukrów do badań biologicznych,
- opracowaniu wyników eksperymentalnych,
- przygotowaniu tekstu publikacji.

Mój udział procentowy szacuję na 80%.

3. **S. Stecko**, A. Mames, B. Furman, M. Chmielewski IF₂₀₀₉ 4.219
Asymmetric Kinugasa reaction of cyclic nitrenes and non-racemic acetylenes
J. Org. Chem. **2009**, 74, 3094-3100

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:

- określeniu celu naukowego i zaplanowaniu badań,
- syntezie substratów do badań,
- optymalizacji warunków reakcji modelowej,
- określenie zakresu stosowalności reakcji,
- określenie czynników wpływających na diastereoselektywność reakcji,
- oczyszczeniu uzyskanych związków,
- określenie konfiguracji absolutnej uzyskanych związków metodami spektroskopowymi (NMR, IR, MS, CD),
- zebraniu i opracowaniu wyników eksperymentalnych,
- zredagowaniu całego tekstu publikacji, korespondencji z biurem wydawcy oraz przygotowaniu recenzji dla recenzentów,

Mój udział procentowy szacuję na 55%.

4. **S. Stecko**, M. Jurczak, J. Solecka, M. Chmielewski IF₂₀₀₉ 3.219
Synthesis of polyhydroxylated 7-aminopyrrolizidines and 8-aminoindolizidines
Tetrahedron **2009**, 65, 7056-7063

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:

- opracowaniu strategii syntezy docelowych amino-iminocukrów,
- syntezie cykloadduktów będących substratami w syntezie,
- Przeprowadzeniu wieloetapowej transformacji cykloadduktów do docelowych amino-iminocukrów,
- wydzieleniu i oczyszczeniu finalnych związków i związków pośrednich,
- określeniu struktury finalnych związków i związków pośrednich,
- przygotowaniu próbek amino-iminocukrów do badań biologicznych,
- opracowaniu wyników eksperymentalnych,
- zredagowaniu całego tekstu publikacji, korespondencji z biurem wydawcy oraz przygotowaniu recenzji dla recenzentów.

Mój udział procentowy szacuję na 80%.

5. R. Mazurkiewicz, A. Październiak-Holewa, B. Orlińska, **S. Stecko** IF₂₀₀₉ 2.660
1-(N-Acylamino)alkyltriphenylphosphonium salts as synthetic equivalents of N-acylimines and new effective α -amidoalkylating agents
Tetrahedron Lett. **2009**, 50, 4606-4609

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współdziałaniu w interpretacji wyników eksperymentalnych.

Mój udział procentowy szacuję na 6%.

6. **S. Stecko**, J. Frelek, M. Chmielewski IF₂₀₀₉ 2.625
Chiroptical properties of adducts derived from cyclic nitrones and 2(5H)-furanones. Combined experimental and theoretical studies
Tetrahedron: Asymmetry **2009**, 20, 1778-1790
- Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:
- przygotowanie próbek związków do badań chiralooptycznych,
 - analiza i interpretacja danych pomiarowych,
 - oznaczenia równowag konformacyjnych dla wybranych związków modelowych,
 - obliczeniu teoretycznych widm CD za pomocą metod TD-DFT przy użyciu programu Gaussian,
 - korelacja wyników obliczeniowych z danymi eksperymentalnymi,
 - zredagowaniu całego tekstu publikacji, korespondencji z biurem wydawcy oraz przygotowaniu recenzji dla recenzentów.
- Mój udział procentowy szacuję na 80%.
7. M. Woźnica, M. Masnyk, **S. Stecko**, A. Mames, B. Furman, M. Chmielewski, J. Frelek IF₂₀₁₀ 4.002
Structure-chiroptical properties relationship of carbapenams by experiment and theory
J. Org. Chem. **2010**, 75, 7219-7226
- Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:
- przygotowanie próbek związków do badań chiralooptycznych.
- Mój udział procentowy szacuję na 10%.
8. A. Mames, **S. Stecko**, P. Mikołajczyk, M. Soluch, B. Furman, M. Chmielewski IF₂₀₁₀ 4.002
Direct, catalytic synthesis of carbapenams via cycloaddition/rearrangement cascade reaction: unexpected acetylenes' structure effect
J. Org. Chem. **2010**, 75, 7580-7587
- Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:
- określeniu celu naukowego i zaplanowaniu badań,
 - syntezie substratów do badań,
 - optymalizacji warunków reakcji modelowej,
 - określeniu zakresu stosowalności reakcji,
 - określenie czynników wpływających na diastereoselektywność reakcji,
 - oczyszczeniu uzyskanych związków,
 - określenie konfiguracji absolutnej uzyskanych związków metodami spektroskopowymi (NMR, IR, MS, CD),
 - zebraniu i opracowaniu wyników eksperymentalnych,
 - zredagowaniu całego tekstu publikacji, korespondencji z biurem wydawcy oraz przygotowaniu recenzji dla recenzentów.
- Mój udział procentowy szacuję na 55%.
9. **S. Stecko**, M. Jurczak, I. Panfil, B. Furman, B. Grzeszczyk, M. Chmielewski IF₂₀₁₁ 1.803
Synthesis of iminosugars via 1,3-dipolar cycloaddition reactions of nitrones to α,β -unsaturated sugar aldonolactones (account article)
Compt. Rend. Chim. **2011**, 14, 102-125
- Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:
- współdziałanie w przygotowaniu wstępnej koncepcji przeglądu,
 - opracowaniu struktury przeglądu,
 - współdziałanie w redagowaniu tekstu artykułu oraz przygotowaniu elementów graficznych,
 - zredagowaniu końcowej wersji publikacji, korespondencji z biurem wydawcy, przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów.
- Mój udział procentowy szacuję na 55%.
10. M. Michalak, M. Stodulski, **S. Stecko**, M. Woźnica, O. Staszewska-Krajewska, P. Kalicki, B. Furman, J. Frelek, M. Chmielewski IF₂₀₁₂ 2.803
Synthesis of N,4-diaryl substituted β -lactams via Kinugasa cycloaddition/rearrangement reaction
Tetrahedron **2012**, 68, 10806-10817

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:

- określeniu celu naukowego i zaplanowaniu badań,
- syntezie wybranych nitronów diarylowych,
- przeprowadzeniu reakcji Kinugasy pomiędzy wybranymi nitronami i alkinami,
- wydzieleniu i oczyszczeniu produktów,
- określeniu konfiguracji względnej i absolutnej uzyskanych związków β -laktamowych,
- opracowaniu metody analizy mieszanin poreakcyjnych za pomocą chromatografii HPLC sprzężonej z detektorem CD,
- współudziale w redagowaniu tekstu artykułu oraz przygotowaniu elementów graficznych,
- zredagowaniu końcowej wersji publikacji, korespondencji z biurem wydawcy, przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów.

Mój udział procentowy szacuję na 40%.

11. B. Grzeszczyk, K. Poławska, Y.M. Shaker, **S. Stecko**, A. Mames, M. Woźnica, M. Chmielewski, B. Furman IF₂₀₁₂ 2.803
Asymmetric Kinugasa reactions involving six-membered nitrones
Tetrahedron **2012**, 68, 10633-10639

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:

- określeniu celu naukowego i zaplanowaniu badań,
- kierowaniu realizacją projektu,
- współudziale w redagowaniu tekstu artykułu oraz przygotowaniu elementów graficznych,
- zredagowaniu końcowej wersji publikacji, korespondencji z biurem wydawcy, przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów.

Mój udział procentowy szacuję na 30%.

12. **S. Stecko**, M. Michalak, M. Stodulski, Ł. Mucha, K. Parda, B. Furman, M. Chmielewski IF₂₀₁₂ 2.500
Practical one-pot synthesis of protected L-glyceraldehyde derivatives
Synthesis **2012**, 2695-2698

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:

- współudział w określeniu celu naukowego i zaplanowaniu badań,
- współudział w realizacji syntezy,
- współudziale w redagowaniu tekstu artykułu oraz przygotowaniu elementów graficznych,
- zredagowaniu końcowej wersji publikacji, korespondencji z biurem wydawcy, przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów,
- przygotowaniu zgłoszenia patentowego przed wysłaniem publikacji do redakcji.

Mój udział procentowy szacuję na 45%.

13. M. Maciejko, **S. Stecko**, O. Staszewska-Krajewska, M. Jurczak, B. Furman, M. Chmielewski IF₂₀₁₂ 2.500
An entry to carbapenem antibiotics scaffold via asymmetric Kinugasa reaction
Synthesis **2012**, 2825-2839

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:

- współudział w określeniu celu naukowego i zaplanowaniu badań,
- współudział w realizacji wstępnych badań rozpoznawczych,
- współudział w określeniu konfiguracji względnej i absolutnej uzyskanych związków β -laktamowych,
- współudziale w redagowaniu tekstu artykułu oraz przygotowaniu elementów graficznych,
- zredagowaniu końcowej wersji publikacji, korespondencji z biurem wydawcy, przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów,
- przygotowaniu zgłoszenia patentowego przed wysłaniem publikacji do redakcji.

Mój udział procentowy szacuję na 25%.

14. M. Śnieżek, **S. Stecko**, I. Panfil, B. Furman, Z. Urbańczyk-Lipkowska, M. Chmielewski IF₂₀₁₃ 2.165
Thermal and Sc(OTf)₃ catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of open-chain nitrones to α,β -unsaturated lactones: combined experimental and computational studies
Tetrahedron Asymmetry **2013**, 24, 89-103

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:

- współudział w realizacji wstępnych badań rozpoznawczych,
- współudział w określeniu konfiguracji względnej i absolutnej uzyskanych produktów,
- przeprowadzeniu obliczeń DFT dla termicznego wariantu reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji diarylowych nitronów i cyklicznych laktanów,

- przeprowadzeniu obliczeń DFT dla katalizowanego $Sc(OTf)_3$ wariantu reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji diarylowych nitronów i cyklicznych laktonów,
- zredagowaniu końcowej wersji publikacji, korespondencji z biurem wydawcy, przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów.

Mój udział procentowy szacuję na 45%.

15. B. Grzeszczyk, **S. Stecko**, Ł. Mucha, O. Staszewska-Krajewska, B. Furman, M. Chmielewski IF₂₀₁₃ 2.041
A practical preparation of the key intermediate for penems and carbapenems synthesis *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 161-163

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:

- współudział w określeniu celu naukowego i zaplanowaniu badań,
- zredagowaniu końcowej wersji publikacji, korespondencji z biurem wydawcy, przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów,
- przygotowaniu zgłoszenia patentowego przed wysłaniem publikacji do redakcji.

Mój udział procentowy szacuję na 21%.

16. M. Śnieżek, **S. Stecko**, I. Panfil, B. Furman, M. Chmielewski IF₂₀₁₃ 4.638
Total synthesis of ezetimibe, a cholesterol absorption inhibitor *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7048-7057

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:

- współudział w określeniu celu naukowego i zaplanowaniu badań,
- zredagowaniu końcowej wersji publikacji, korespondencji z biurem wydawcy, przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów,
- przygotowaniu zgłoszenia patentowego przed wysłaniem publikacji do redakcji, korespondencja z biurem rzecznika patentowego.

Mój udział procentowy szacuję na 20%.

17. P. Szcześniak, **S. Stecko**, Olga Staszewska-Krajewska, B. Furman IF₂₀₁₄ 2.641
Sugar-derived cyclic imines: one-pot synthesis and direct functionalization *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1880-1888

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:

- współudział w określeniu celu naukowego i zaplanowaniu badań,
- współkierowaniu realizacją projektu,
- analizie i interpretacji wyników eksperymentalnych,
- opracowaniu modelu stereochemicznego wyjaśniającego przebieg reakcji;
- ustaleniu konfiguracji absolutnej uzyskiwanych produktów,
- zredagowaniu tekstu artykułu oraz przygotowaniu elementów graficznych,
- zredagowaniu końcowej wersji publikacji, korespondencji z biurem wydawcy, przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów.

Mój udział procentowy szacuję na 44%.

18. P. Szcześniak, **S. Stecko**, E. Maziarz, O. Staszewska-Krajewska, B. Furman IF₂₀₁₄ 4.721
Synthesis of polyhydroxylated quinolidine and indolidine scaffolds from sugar-derived lactams via a one-pot reduction/Mannich/Michael sequence *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10487-10503

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:

- współudział w określeniu celu naukowego i zaplanowaniu badań,
- współkierowaniu realizacją projektu,
- analizie i interpretacji wyników eksperymentalnych,
- opracowaniu modelu stereochemicznego wyjaśniającego przebieg reakcji;
- ustaleniu konfiguracji absolutnej uzyskiwanych produktów,
- wyznaczeniu równowag konformacyjnych dla cukrowych imin w oparciu o modelowanie molekularne i obliczenia DFT,
- zredagowaniu tekstu artykułu oraz przygotowaniu elementów graficznych,
- zredagowaniu końcowej wersji publikacji, korespondencji z biurem wydawcy, przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów.

Mój udział procentowy szacuję na 40%.

19. **S. Stecko**, M. Pieczykolan, A. Ulikowski, K. Kabala, K. Wołosewicz, M. Maciejko, B. Grzeszczyk, M. Jurczak, M. Chmielewski, B. Furman *Five- and six-membered cyclic nitrones derived from sugars and hydroxyacids: synthesis and applications* *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 1716-1730 (artykuł przeglądowy) IF₂₀₁₄ 2.157

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na

- współudziale w przygotowaniu finalnej wersji publikacji.

Mój udział procentowy szacuję na 7%.

20. **S. Stecko**, B. Furman, M. Chmielewski *Kinugasa reaction: an „ugly duckling” of β -lactam chemistry* *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7817-7844 (artykuł przeglądowy) IF₂₀₁₄ 2.641

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:

- przygotowaniu wstępnej koncepcji przeglądu,
- dokonaniu przeglądu literaturowego,
- opracowaniu struktury przeglądu,
- doborze przykładów literaturowych,
- zredagowaniu tekstu artykułu oraz przygotowaniu elementów graficznych,
- zredagowaniu końcowej wersji publikacji, korespondencji z biurem wydawcy, przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów.

Mój udział procentowy szacuję na 92%.

21. P. Szcześniak, E. Maziarz, **S. Stecko**,[✉] B. Furman[✉] *Synthesis of Polyhydroxylated piperidine and pyrrolidine peptidomimetics via one-pot sequential lactam reduction/Joullié-Ugi reaction* *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3621-3633 IF₂₀₁₄ 4.721

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:

- określeniu celu naukowego i zaplanowaniu badań,
- kierowaniu realizacją projektu,
- analizie i interpretacji wyników eksperymentalnych,
- opracowaniu modelu stereochemicznego wyjaśniającego przebieg reakcji,
- ustaleniu konfiguracji absolutnej uzyskiwanych produktów,
- zredagowaniu tekstu artykułu oraz przygotowaniu elementów graficznych,
- zredagowaniu końcowej wersji publikacji, korespondencji z biurem wydawcy, przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów.

Mój udział procentowy szacuję na 43%.

22. K. Kabala, B. Grzeszczyk, **S. Stecko**, B. Furman, M. Chmielewski *An approach to monobactams and nocardicines via asymmetric Kinugasa reaction* *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12038-12046 IF₂₀₁₄ 4.721

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:

- współudziale w określeniu celu naukowego i zaplanowaniu badań,
- współudziale we wczesnej fazie realizacji projektu, prace rozpoznawcze,
- współudziale w zredagowaniu tekstu artykułu oraz przygotowaniu elementów graficznych,
- współudziale w zredagowaniu końcowej wersji publikacji, korespondencji z biurem wydawcy, przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów.

Mój udział procentowy szacuję na 13%.

23. Ł. Mucha, K. Parda, O. Staszewska-Krajewska, **S. Stecko**, A. Ulikowski, J. Frelek, A. Suszczyńska, M. Chmielewski, B. Furman. *Diastereoselective synthesis of β -lactams via Kinugasa reaction of acyclic chiral nitrones* *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 12-21 IF₂₀₁₄ 2.155

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:

- współudziale w określeniu celu naukowego i zaplanowaniu badań,
- współudziale we wczesnej fazie realizacji projektu, prace rozpoznawcze,

- współudział w zredagowaniu tekstu artykułu oraz przygotowaniu elementów graficznych,
- współudział w zredagowaniu końcowej wersji publikacji, korespondencji z biurem wydawcy, przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów.

Mój udział procentowy szacuję na 11%.

Sumaryczny IF: 68.280

3.3. Monografie i rozdziały w książkach

L.p.	monografia
1.	<p>B. Furman, S. Stecko <i>Carbohydrate derived auxiliaries. Mono (and disaccharide) derivatives w Comprehensive Chirality</i> by H. Yamamoto & E. Carreira (eds.); Elsevier Science, Amsterdam 2012; (ISBN: 9780080951676); Tom 3, str. 279-358</p> <p>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przygotowaniu wstępnej koncepcji przeglądu, - dokonaniu przeglądu literaturowego, opracowaniu struktury przeglądu, - przygotowaniu i doborze przykładów literaturowych do poszczególnych rozdziałów, - zredagowaniu tekstu artykułu oraz przygotowaniu elementów graficznych, - korespondencji z biurami edytorskimi celem uzyskania pozwoleń na reprodukcję wybranych rysunków i schematów, - zredagowaniu końcowej wersji publikacji, korespondencji z biurem wydawcy. <p>Mój udział procentowy szacuję na 60%.</p>
2.	<p>S. Blechert, S. Stecko <i>C-C bond formation (metathesis) w Comprehensive Chirality</i> by H. Yamamoto & E. Carreira (eds.); Elsevier Science, Amsterdam 2012; (ISBN: 9780080951676); Tom 4, str. 33-73.</p> <p>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przygotowaniu wstępnej koncepcji przeglądu, - dokonaniu przeglądu literaturowego, - opracowaniu struktury przeglądu, - doborze przykładów literaturowych, - zredagowaniu tekstu artykułu oraz przygotowaniu elementów graficznych, - korespondencji z biurami edytorskimi celem uzyskania pozwoleń na reprodukcję wybranych rysunków i schematów, - zredagowaniu końcowej wersji publikacji, korespondencji z biurem wydawcy. <p>Mój udział procentowy szacuję na 97%.</p>

4. Patenty i zgłoszenia patentowe

L.p.	Nr zgłoszenia Nr patentu	Rok	Wynalazcy	Tytuł
1.	Zgłoszenie nr P-387331	2009	S. Stecko , A. Mames, B. Furman, M. Chmielewski	Sposób wytwarzania aldehydowego związku β -laktamowego, związek pośredni, sposób wytwarzania związku pośredniego oraz zastosowanie związku pośredniego
2.	Zgłoszenie europejskie PCT/PL/2010/052171 WO201/097350A1	2010	S. Stecko , A. Mames, B. Furman, M. Chmielewski	Method for manufacturing β -lactam aldehyde compound, the intermediate compound, method of manufacturing the intermediate compound and application of the intermediate compound
3.	Zgłoszenie nr P-393916 Patent nr PL217693	2011	M. Chmielewski, B. Furman, S. Stecko , I. Panfil, M. Jurczak,	Sposób wytwarzania związków karbapenamowych

4.	Zgłoszenie nr P-395262	2011	P. Mikołajczyk, M. Soluch M. Śnieżek, I. Panfil, S. Stecko , M. Soluch, M. Mikołajczyk, M. Michalak, B. Furman, M. Chmielewski	<i>Sposób wytwarzania podstawionych azetydynonów oraz związków pośrednich do ich syntezy</i>
5.	Zgłoszenie nr P-397120 Patent nr PL217611	2011	M. Michalak, M. Stodulski, S. Stecko , B. Furman, M. Chmielewski	<i>Sposób wytwarzania O,O-ketali aldehydu L-glicerynowego</i>
6.	Zgłoszenie europejskie PCT WO2012PL050005 US2014148595A1	2012	M. Chmielewski, B. Furman, S. Stecko , I. Panfil, M. Jurczak, P. Mikołajczyk, M. Soluch	<i>Method for preparation of carbapenam compounds</i>
7.	Zgłoszenie europejskie PCT PCT/PL2012/050022 WO2012/173504A2	2012	M. Śnieżek, I. Panfil, S. Stecko , M. Soluch, M. Mikołajczyk, M. Michalak, B. Furman, M. Chmielewski	<i>Method for synthesis of the substituted azetidinones and intermediates for their synthesis</i>
8.	Zgłoszenie nr P-402199	2012	B. Grzeszczyk, S. Stecko , B. Furman, M. Chmielewski	<i>Sposób wytwarzania (1'R,3R,4R)-4-acetoksy-3-(1'-(tertbutylodimetylosililoksy)etylo)-2-azetydynonu prekursora syntezy antybiotyków karbapenemowych</i>
9.	Zgłoszenie europejskie PCT/IB2013/061211 WO2014/097257A1	2013	B. Grzeszczyk, S. Stecko , B. Furman, M. Chmielewski	<i>Sposób wytwarzania (1'R,3R,4R)-4-acetoksy-3-(1'-(tertbutylodimetylosililoksy)etylo)-2-azetydynonu prekursora syntezy antybiotyków karbapenemowych</i>
10.	Zgłoszenie nr P-407283	2014	S. Stecko	<i>Sposób wytwarzania lakozamidu i jego analogów</i>

5. Granty

L.p.	Grant	Charakter udziału
1.	Grant własny (Komitet Badań Naukowych) Tytuł: <i>1,3-Dipolarne cykloaddycje nitronów do nienasyconych laktonów; synteza wybranych iminocukrów</i> Nr: 3 T09A02528; Okres realizacji: 2005-2008 Kierownik: prof. Marek Chmielewski	wykonawca
2.	Grant własny (Komitet Badań Naukowych) Tytuł: <i>Reakcja Kinugasy - nowa, asymetryczna metoda syntezy karbapenamów, karbacefamów, klawamów i oksacefamów</i> Nr: N N204 156036; Okres realizacji: od 200-04-08 do 2012-04-07; Kierownik: prof. Marek Chmielewski	wykonawca
3.	Projekt INITECH (Narodowe Centrum Badań i Rozwoju) Tytuł: <i>Opracowanie nowej metody syntezy ezetymibu – selektywnego inhibitora wchłaniania cholesterolu</i>	wykonawca

	Nr: ZPB/51/64927/IT2/10; Okres realizacji: 2009-07-01 do 2012-06-30; Kierownik: prof. Marek Chmielewski	
4.	Grant POIG Tytuł: <i>Cukry jako surowce odnawialne w syntezie produktów o wysokiej wartości dodanej</i> Projekt nr: POIG.01.01.02-14-102/09; Okres realizacji: 01.01.2010 – 31.12.2014; Zadanie nr 3 (kierownik prof. Marek Chmielewski) Zadanie nr 4 (kierownik prof. Bartłomiej Furman)	wykonawca
5.	Grant Iuventus Plus (Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego) Tytuł: <i>Procesy tandemowe oparte na reakcjach przegrupowania Overmana/cyklizacji. Zastosowanie w syntezie azotowych związków heterocyklicznych</i> Nr: IP2010 039070; Okres realizacji: od 2010-12-22 do 2011-12-31	kierownik i wykonawca
6.	Grant Iuventus Plus (Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego) Tytuł: <i>Wykorzystanie reakcji przegrupowania Overmana/cyklizacji w syntezie azotowych związków heterocyklicznych,</i> Nr: IP2011 051871; Okres realizacji: od 2012-03-30 do 2014-03-29	kierownik i wykonawca
7.	Grant OPUS (Narodowe Centrum Nauki) Tytuł: <i>Wykorzystanie asymetrycznego sigmatropowego przegrupowania cyjanianów allilowych w syntezie aminokwasów i ich pochodnych posiadających czwartorzędowy atom węgla,</i> Nr: UMO-2014/15/B/ST5/04398; Okres realizacji: od 2015-08-03	kierownik i wykonawca

6. Recenzowanie publikacji naukowych

Od roku 2009 do chwili obecnej przygotowałem recenzje prac oryginalnych w następujących czasopismach: *J. Org. Chem.*, *Tetrahedron Lett.*, *Synth. Commun.* i *Eur. J. Org. Chem.*

7. Osiągnięcia dydaktyczne

7.1 Kierownictwo i opieka nad pracami licencjackimi

L.p.	Student	Tytuł pracy	Rok akademicki
1.	Urszula Klimczak	<i>Zastosowanie enzymatycznego rozdziału kinetycznego w syntezie nieracemicznych alkoholi allilowych</i>	2013/2014

7.2. Kierownictwo i opieka nad pracami magisterskimi

L.p.	Student	Tytuł pracy	Rok akademicki
1.	Kamila Poławska	<i>Badania nad katalizowaną solami miedzi(I) reakcją Kinugasy z udziałem 6-członowych nitronów i terminalnych acetylenów</i>	2010/2011
2.	Ewelina Kuna	<i>Wykorzystanie reakcji dekarboksylacyjnego allilowego amidowania</i>	2012/2013
3.	Monika Chwastek	<i>Synteza 5-amino-dihydrobenzooksepin and 5-amino-dihydrobenzoazepin poprzez przegrupowanie Ichikawy i metatezę RCM</i>	2015/2016

8. Udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

L.p.	Konferencja	Forma udziału
1.	Sugars in the synthesis of natural products CEDNETS, 8-13.06.2005 r., Paszówka, Polska <i>S. Stecko, K. Pańniczek, M. Jurczak, M. Chmielewski A double asymmetric induction in 1,3-dipolar cycloaddition of cyclic nitrones derived from malic acid and tartaric acid with unsaturated γ-lactones</i>	prezentacja ustna
2.	The 16th International Symposium on Olefin Metathesis and Related Chemistry, 7-12.08.2005 r., Poznań, Polska	poster
3.	International School on Molecular Catalysis, 12-16.08.2005 r., Poznań - Rosnówko, Polska	poster
4.	21st Conference on Isoprenoids, 23-29.08.2005 r., Białowieża, Polska <i>S. Stecko, K. Pańniczek, M. Jurczak, M. Chmielewski A double asymmetric induction in 1,3-dipolar cycloaddition of cyclic nitrones derived from malic acid and tartaric acid with unsaturated γ-lactones</i>	poster
5.	Stereocontrolled chemistry related to the solution of major biological problems" Workshops ERA-CHEMISTRY, 13-15.03.2006 r., Madryt, Hiszpania	uczestnik panelu dyskusyjnego
6.	4th German – Polish Workshop Modern Aspects in Organic Synthesis, Bioorganic Chemistry and Natural Product Research, 6-10.06.2006 r., Hamburg, Niemcy <i>S. Stecko, K. Pańniczek, M. Jurczak, M. Chmielewski A double asymmetric induction in 1,3-dipolar cycloaddition of cyclic nitrones derived from malic acid and tartaric acid with unsaturated γ-lactones</i>	prezentacja ustna
7.	Sugars as renewable materials for the synthesis of compound of biological interests CEDNETS, 22-27.08.2006 r., Klekotki, Polska <i>S. Stecko, K. Pańniczek, M. Jurczak, M. Chmielewski Synthesis of potential mannosidase inhibitors</i>	prezentacja ustna
8.	Stereoselective Synthesis CEDNETS, 7.08.2006, Warszawa, Polska	uczestnik
9.	XVIèmes Journée du Groupe de Graphisme et Modélisation Moléculaire GGMM'2007, May 2nd-4th, 2007, Autrans Vercors, France	uczestnik panelu dyskusyjnego
10.	8th Tetrahedron Symposium: Challenges in Organic Chemistry, 26-29.06. 2007 r., Berlin, Niemcy <i>S. Stecko, K. Pańniczek, M. Jurczak, M. Chmielewski Synthesis of iminosugars via 1,3-dipolar cycloaddition strategy</i>	poster
11.	14th European Carbohydrate Symposium, 2-7.08.2007 r., Lubeka, Niemcy <i>S. Stecko, K. Pańniczek, M. Jurczak, M. Chmielewski Synthesis of iminosugars via 1,3-dipolar cycloaddition strategy</i>	poster
12.	3rd ERA-Chemistry "Flash" Conference „Carbohydrates at the Interfaces of Biology, Medicine and Material Science”, 9-13.03.2008 r., Killarney, Irlandia <i>S. Stecko, K. Pańniczek, M. Jurczak, M. Chmielewski Synthesis of iminosugars via 1,3-dipolar cycloaddition strategy</i>	poster
13.	10th Frühjahrssymposium, 26-29.03.2008 r., Rostock, Niemcy <i>S. Stecko, K. Pańniczek, M. Jurczak, M. Chmielewski Synthesis of iminosugars via 1,3-dipolar cycloaddition strategy</i>	Poster
14.	VIII Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, 10-12.04.2008 r., Łódź, Polska <i>S. Stecko 1,3-Dipolarna cykloaddycja cyklicznych nitronów do nienasyconych γ- i δ-laktonów</i>	poster
15.	5th Warsaw Seminar of Chemistry Ph.D. Students, ChemSession'08, 16.05.2008 r., Warszawa, Polska <i>S. Stecko 1,3-Dipolarna cykloaddycja cyklicznych nitronów do nienasyconych γ- i δ-laktonów</i> <i>S. Stecko, A. Mames, B. Furman, M. Chmielewski Zastosowanie reakcji Kinugasy w syntezie karbapenamów</i>	poster x2
16.	6th Multidisciplinary Conference on Drug Research, 26-28.05.2008 r., Przemysł-Krasiczyn, Polska <i>S. Stecko, K. Pańniczek, I. Panfil, M. Jurczak, J. Solecka, M. Chmielewski Polyhydroxylated indolizidine and pyrrolizidine alkaloids. Synthesis and bioactivity.</i>	poster
17.	6th International Congress of Young Students YoungChem2008, 15-19.08.2008 r., Kraków, Polska <i>S. Stecko, Synthesis of iminosugars via [3+2] cycloaddition of cyclic nitrones and unsaturated lactones</i>	Komunikat ustny
18.	10th Tetrahedron Symposium: Challenges in Organic and Bioorganic Chemistry, 23-26.06.2009 r., Paryż, Francja <i>S. Stecko, M. Jurczak, M. Chmielewski An entry to iminosugars via transformation of cycloadducts of five-membered cyclic nitrones and unsaturated lactones</i> <i>S. Stecko An entry to carbapenamams via asymmetric Kinugasa reaction involving cyclic nitrones and</i>	poster x2

	<i>terminal acetylenes</i>	
19.	22nd Conference on Advances in Organic Synthesis (formerly Conference on Isoprenoids), 8-12.07.2009 r. Karpacz, Polska <i>S. Stecko An entry to carbapenams via asymmetric Kinugasa reaction involving cyclic nitrones and terminal acetylenes</i>	poster
20.	16th European Symposium on Organic Chemistry, 12-16.07.2009 r., Praga, Czechy <i>S. Stecko An entry to carbapenams via asymmetric Kinugasa reaction involving cyclic nitrones and terminal acetylenes</i>	poster
21.	15th European Carbohydrate Symposium, 19-24.07.2009 r., Wiedeń, Austria <i>S. Stecko An entry to iminosugars via transformation of cycloadducts of five-membered cyclic nitrones and unsaturated lactones</i>	komunikat ustny
22.	52 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego, 12-16.09.2009 r., Łódź, Polska <i>S. Stecko, Zastosowanie reakcji Kinugasy w stereokontrolowanej syntezie karbapenamów</i>	wykład
23.	(R)evolution in catalysis, May 7th-10th, 2010, Warsaw, Poland <i>S. Stecko An entry to carbapenams via asymmetric Kinugasa reaction involving cyclic nitrones and terminal acetylenes'</i>	komunikat ustny
24.	12th Bratislava Symposium on Saccharides, 19-23.06.2011 r., Smolenice, Słowacja <i>S. Stecko, M. Soluch, A. Mames, B. Furman, M. Chmielewski An entry to carbapenams via asymmetric Kinugasa reaction involving cyclic nitrones and terminal acetylenes</i>	poster
25.	23rd Conference on Advances in Organic Synthesis (CAOS 2011), 26-30.06.2011 r., Hradec Králové, Czechy <i>S. Stecko, M. Jurczak, M. Chmielewski An entry to iminosugars via transformation of cycloadducts of five-membered cyclic nitrones and unsaturated lactones</i>	poster
26.	4th Microsymposium on Asymmetric Synthesis, 7.08.2011 r., Warszawa, Polska <i>S. Stecko, P. Taciak Synthesis of 2-vinylpyrrolidines and piperidines via Overman rearrangement/cyclization sequence.</i>	poster
27.	12th International Conference on Chemistry of Antibiotics and Bioactive Compounds, 11-14.09.2011 r., Berlin Niemcy <i>S. Stecko Stereoselective synthesis of β-lactams via Kinugasa cycloaddition-rearrangement cascade</i>	wykład
28.	15th Tetrahedron Symposium: Challenges in Bioorganic & Organic Chemistry, 16-19.06.2014 r., Londyn, Wielka Brytania <i>S. Stecko, P. Szcześniak, U. Klimczak Synthesis of α-amino acids and allyl amines via cyanate-to-isocyanate rearrangement. Total synthesis of lacosamide.</i> <i>B. Furman, S. Stecko, M. Śniezek, I. Panfil, M. Chmielewski, Total synthesis of ezetimibe, cholesterol absorption inhibitor.</i>	poster
29.	8th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry, 20-24.09.2014 r., Tbilisi, Gruzja <i>S. Stecko, M. Soluch, A. Mames, The Kinugasa reaction as a useful method for synthesis of β-lactams. From basic research to practical applications</i> <i>S. Stecko, P. Szcześniak, U. Klimczak Synthesis of α-amino acids and allyl amines via cyanate-to-isocyanate rearrangement. Total synthesis of lacosamide.</i>	poster x2
30.	3rd International Conference of Organic Chemistry "Organic Synthesis - Driving Force of Life Development" 25-28.09.2014 r., Tbilisi, Gruzja <i>S. Stecko, M. Soluch, A. Mames, The Kinugasa reaction as a useful method for synthesis of β-lactams. From basic research to practical applications</i> <i>S. Stecko, P. Szcześniak, U. Klimczak Synthesis of α-amino acids and allyl amines via cyanate-to-isocyanate rearrangement. Total synthesis of lacosamide.</i>	poster x2
31.	58 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego, 21-25.09.2015 r., Gdańsk, Polska <i>S. Stecko, P. Szcześniak Synteza totalna lacosamidu</i> <i>S. Stecko Asymetryczna synteza β-aryloalanin poprzez katalizowaną Pd(0) reakcję sprzęgania i przegrupowanie Ichikawy</i>	poster x2

9. Wykłady na zaproszenie

1. S. Stecko *Cykliczne nitrony w syntezie związków biologicznie aktywnych* ADAMED Sp. z o. o., Czosnów k/Warszawy, 20.10.2011

2. S. Stecko *Wykorzystanie cyklicznych nitronów w syntezie związków biologicznie aktywnych*, Politechnika Śląska, Gliwice, 21.11.2012
3. S. Stecko *Wykorzystanie cyklicznych nitronów w syntezie związków biologicznie aktywnych*, Politechnika Rzeszowska, Rzeszów, 22.01.2013
4. S. Stecko *Wykorzystanie reakcji Ichikawy w syntezie nienaturalnych aminokwasów*, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, 11.12.2015

10. Działalność popularyzatorska

- 1) Udział w pokazach chemicznych w ramach XVII Festiwalu Nauki, 21-22.09. 2013 r. Jabłonna
- 2) opieka nad uzdolnioną młodzieżą w trakcie warsztatów organizowanych przez Instytut Chemii Organicznej PAN i Krajowy Fundusz na rzecz Dzieci.

11. Nagrody i wyróżnienia

Rok	Nagroda/wyróżnienie
2004	Praca magisterska z wyróżnieniem
2004	Nagroda Rektora Politechniki Śląskiej dla Najlepszego Absolwenta Wydziału Chemicznego (Politechnika Śląska, Gliwice)
2004	Rozprawa doktorska z wyróżnieniem
2009	Nagroda Sigma-Aldrich i Polskiego Towarzystwa Chemicznego za rozprawę doktorską z chemii organicznej za rok 2008
2010	Nagroda i Medal im. St. Binińskiego (Instytut Farmaceutyczny, Warszawa)
2011	Wyróżnienie w trzeciej edycji konkursu Innowator Mazowska
2014	Laureat Nagrody Naukowej im. Włodzimierza Kołosa (Wydział III Polskiej Akademii Nauk)
2014	Stypendium naukowe dla wybitnych młodych naukowców (MNiSW)
2015	Laureat Nagrody Naukowej im. Mieczysława Mąkoszy (Fundacja Wspierania Młodych Naukowców im. Mieczysława Mąkoszy)

12. Podsumowanie dorobku naukowego

	Przed uzyskaniem stopnia doktora	Po uzyskaniu stopnia doktora	Razem
Liczba publikacji, w tym:	7	29	36
prace oryginalne	6	25	31
prace przeglądowe	1	2	3
monografie/rozdziały w książkach	0	2	2
jako pierwszy autor	6	10	16
jako autor korespondencyjny	0	7	7
Sumaryczny IF (zgodnie z rokiem opublikowania)	19.790	68.280	88.070
Liczba cytowań	122	210	332
Liczba cytowań bez autocytowań	66	141	207
Indeks Hirscha	6	8	11

Dane wg bazy Web of Science® (z dn. 2015-12-30)



.....
(podpis habilitanta)