



Politechnika Wroclawska  
Wydział Chemiczny

**Synteza dwufunkcyjnych,  
chiralnych katalizatorów  
opartych o donory wiązania  
wodorowego i ocena ich  
efektywności katalitycznych**

Rozprawa doktorska

Maciej Dajek

Promotor: dr hab. inż. Rafał Kowalczyk

Część badań została zrealizowana w ramach grantu Narodowego Centrum Nauki  
SONATA BIS (2016/22/E/ST5/00046)

Wrocław, 2023



*Chciałbym złożyć serdeczne podziękowania Panu Promotorowi dr hab. inż. Rafałowi Kowalczykowi. Za wsparcie, życzliwość, wyrozumiałość i okazaną pomoc w czasie studiów doktoranckich.*

*Serdecznie dziękuję również dr hab. Przemysławowi Boratyńskiemu za współpracę, pomoc i cenne wskazówki na drodze zdobywania wiedzy.*

*Chciałbym złożyć wyrazy wdzięczności moim najbliższym, Rodzicom, Bratu i Babci za okazane wsparcie i zaufanie.*

*Dziękuję również innym osobom, które spotkałem w czasie studiów. Profesorom, Doktorom, Pracownikom Katedry Chemii Bioorganicznej, Katedry Chemii Organicznej oraz Wydziału Chemicznego. Koleżankom i Kolegom.*

## Spis treści

Streszczenie.....	8
Abstract.....	9
Osiągnięcia.....	10
Wykaz stosowanych skrótów.....	11
<b>Wprowadzenie.....</b>	<b>14</b>
Wiązanie wodorowe.....	14
Moczniki oraz tiomoczniki jako donory wiązania wodorowego.....	18
Pochodne kwasu kwadratowego jako donory wiązania wodorowego.....	23
Inne donory wiązania wodorowego.....	30
Chiralne 1,2-diaminy – pochodne alkaloidów drzewa chinowego oraz <i>trans</i> -1,2-diaminocykloheksanu.....	31
Dwufunkcyjność katalizatorów.....	38
Cel pracy.....	42
<b>Część I – Donory wiązania wodorowego w reakcjach addycji Michaela.....</b>	<b>44</b>
Addycja Michaela.....	44
Kataliza kooperatywna w strukturach z wieloma podjednostkami donora.....	44
Katalizatory z dodatkową podjednostką donora wiązania wodorowego.....	48
<b>1.1. Desymetryzacja 5-podstawionych cykloheksano-1,3-dionów.....</b>	<b>51</b>
<b>1.1.1. Synteza katalizatorów – struktury o symetrii C<sub>2</sub> i C<sub>3</sub>.....</b>	<b>54</b>
<b>1.1.2. Synteza pozostałych katalizatorów.....</b>	<b>59</b>
<b>1.1.3. Ocena efektywności katalitycznych - otrzymywanie wewnątrzcząsteczkowych hemiacetali.....</b>	<b>60</b>
<b>1.1.4. Reakcja aminolizy hemiacetali – otrzymywanie 1,4-dihydropirydyn.....</b>	<b>67</b>
<b>1.1.5. Dalsze transformacje 1,4-dihydropirydyn do pochodnych pirydyny i indoli.....</b>	<b>71</b>
<b>1.1.6. Inne reakcje desymetryzacji.....</b>	<b>76</b>
<b>1.2. Addycja Michaela niesymetrycznych tioestrów kwasu acetylotiooctowego i benzoilotiooctowego.....</b>	<b>82</b>
<b>1.2.1. Synteza katalizatorów – struktury z dodatkową podjednostką donora wiązania wodorowego.....</b>	<b>87</b>
<b>1.2.2. Synteza substratów – S-tioestry kwasu acetylooctowego i benzoilotiooctowego.....</b>	<b>89</b>
<b>1.2.3. Addycja tioestrów do pochodnych <math>\beta</math>-nitrostyrenu.....</b>	<b>96</b>
<b>1.2.4. Addycja tioestrów do pochodnych <math>\beta</math>-bromonitrostyrenu – otrzymywanie pochodnych 2,3-dihydrofuranu w kaskadowej reakcji.....</b>	<b>115</b>
<b>1.2.5. Pozostałe addycje Michaela z motywem tioestru.....</b>	<b>126</b>
Addycje S-tioestrów kwasu acetylotiooctowego do innych akceptorów Michaela.....	126
Addycje wykorzystujące 2-podstawione metylenowe pochodne związków 1,3-dikarbonylowych – porównanie reaktywności tioestrów w roli donora lub akceptora Michaela.....	131

Addycja tioestrów do innych 2-podstawionych metylenowych pochodnych związków 1,3-dikarbonylowych .....	138
Addycja sulfa-Michaela do 2-podstawionych metylenowych pochodnych tioestrów .....	140
1.3. Pozostałe reakcje addycji Michaela .....	142
1.4. Wnioski .....	154
<b>Część II – Donory wiązania wodorowego w reakcjach C-H aktywacji .....</b>	<b>156</b>
C-H aktywacja na węglu sp <sup>2</sup> .....	156
2.1. C-H aktywacja i wykorzystanie donorów wiązania wodorowego .....	164
2.2. Templaty o szkielecie trans-1,2-diaminocykloheksanu.....	166
2.2.1. Synteza templatów .....	166
2.2.2. Badania aktywności katalitycznych .....	169
2.3. Templaty o szkielecie 2-aminoetanolu .....	170
2.3.1. Synteza templatów z podjednostką amidu kwasu kwadratowego .....	171
2.4. Templaty mocznikowe o szkielecie 2-aminoetanolu.....	175
2.4.1. Synteza templatów .....	175
2.5. Templaty mocznikowe o szkielecie bifenyli i 2-aminoetanolu .....	178
2.5.1. Synteza templatów .....	178
2.5.2. Badania efektywności katalitycznych .....	186
2.6. Wnioski .....	191
<b>Część III – Inne zastosowania donorów wiązania wodorowego oraz inne badania ..</b>	<b>192</b>
3.1. Donory wiązania wodorowego w kontroli struktury peptydów.....	192
3.2. Reakcje fotocyklizacji [2+2] .....	197
3.3. Synteza chiralnych katalizatorów z podjednostką donora wiązania wodorowego oraz elementem światłoczułym .....	215
3.4. Wnioski .....	218
<b>Część eksperymentalna .....</b>	<b>219</b>
4.1. Donory wiązania wodorowego w reakcjach addycji.....	220
4.1.1. Synteza katalizatorów o symetrii C <sub>2</sub> lub C <sub>3</sub> .....	220
4.1.2. Addycja Michaela 5-podstawionych cykloheksanodionów do estrów kwasu benzylidenopirogronowego .....	227
4.1.3. Synteza katalizatorów z dodatkową podjednostką donora wiązania wodorowego .....	248
4.1.4. Addycja Michaela niesymetrycznych tioestrów kwasu acetylotiooctowego i benzoilotiooctowego .....	253
4.1.5. Pozostałe reakcje addycji Michaela .....	294
4.2. Donory wiązania wodorowego w reakcjach C-H aktywacji .....	297
4.2.1. Synteza substratów do otrzymywania ligandów .....	297
4.2.2. Synteza ligandów do reakcji C-H aktywacji .....	311
4.2.3. Reakcja olefinacji estrów alkilowych kwasu benzooesowego.....	324
4.2.4. Reakcja olefinacji desymetryzacji związków α,α-difenylokarbonylowych .....	324
4.3. Inne zastosowania donorów wiązania wodorowego oraz inne badania .....	325

4.3.1. Donory wiązania wodorowego w kontroli struktury peptydów .....	325
4.3.2. Reakcje fotocyklizacji [2+2] .....	331
4.3.3. Synteza chiralnych katalizatorów z podjednostką donora wiązania wodorowego oraz elementem światłoczułym .....	333
<b>Bibliografia</b> .....	338



## Streszczenie

Mimo ponad 100-letniej historii badań, enancjoselektywne przemiany chemiczne wciąż stanowią poważne wyzwanie w syntezie chemicznej. Współczesnym wyzwaniem jest opracowanie metod eliminujących, bądź ograniczających stosowanie odczynników szkodliwych dla środowiska i niebezpiecznych. W tym celu, pomimo ogromnego wkładu w rozwój enancjoselektywnej katalizy, dzisiejsza preparatyka skłania się ku odejściu od związków metali ciężkich lub drogich na rzecz organokatalizatorów.

W niniejszej dysertacji w części pierwszej przedstawione zostały wyniki badań nad projektowaniem, syntezą i zastosowaniem chiralnych organokatalizatorów posiadających podjednostkę donora wiązania wodorowego, które zostały zbadane pod kątem aktywności katalitycznej w wybranych reakcjach addycji Michaela. Jako nukleofile wybrano mało poznane i posiadające duży potencjał syntetyczny pochodne 5-podstawionych cykloheksanodionów, które w reakcji desymetryzacji z estrami kwasu benzylidenopirogronowego w obecności katalizatora z podjednostką amidu kwasu kwadratowego i szkieletie alkaloidu drzewa chinowego prowadziły do otrzymania produktów addycji z nadmiarami enancjomerycznymi do 99%. Dalsze przekształcenia otworzyły drogę do syntezy pochodnych 1,4-dihydropirydiny o czystości optycznej do 99% ee i stosunkach diastereomerycznych powyżej 20 : 1. Kolejną grupą nukleofili były S-tioestry kwasu acetylotiooctowego, które wykorzystano do otrzymywania adduktów Michaela do pochodnych  $\beta$ -nitrostyrenu charakteryzującymi się nadmiarami enancjomerycznymi w przedziale od 84% do 99%. Kluczowym elementem w strukturze katalizatora okazał się fragment amidu kwasu kwadratowego oraz szkielet *trans*-1,2-diaminocykloheksanu, przy czym rodzaj drugiej grupy aminowej wpływał na różną selektywność w zależności od użycia  $\beta$ -nitrostyrenu lub  $\beta$ -bromonitrostyrenu w reakcji. Nukleofile z atomem siarki wykazywały większą reaktywność w badanych addycjach Michaela, co pokazano również na przykładzie pozostałych pobocznych badań katalitycznych.

Drugim tematem pracy badawczej było projektowanie i synteza templatów z podjednostką donora wiązania wodorowego, także chiralnych, których celem było wykorzystanie w regioselektywnych reakcjach C-H aktywacji. Porównano aktywność katalityczną struktur zawierających podjednostkę amidu kwasu kwadratowego, tiomocznika oraz mocznika w reakcjach *meta*-olefinacji związków aromatycznych. W końcowym etapie zbadano również możliwość asymetrycznej C-H aktywacji poprzez desymetryzację.

W ostatniej części przedstawiono pozostałe prace badawcze nad fotoindukowaną cyklizacją [2+2] alkenów oraz syntezą potencjalnych podjednostek na bazie donorów wiązania wodorowego w kontroli struktury łańcucha peptydowego.

Zaprezentowane wyniki stanowią ważny przykład skuteczności katalizatorów z podjednostką donora wiązania wodorowego w reakcjach, w tym przebiegających stereoselektywnie. Jednakże obszar enancjoselektywnej organokatalizy wciąż powinien być eksplorowany ze względu na konieczność precyzyjnego dopasowania struktury katalizatora w danej reakcji, co zostało pokazane w toku badań.



## Abstract

Despite more than a century of research, enantioselective chemical transformations continue to present a formidable challenge in the field of organic synthesis. Presently, the emphasis is on developing methods that eliminate environmentally harmful or hazardous reagents. In this context, while modern chemical synthesis plays a significant role in enantioselective catalysis, there is a growing trend toward replacing heavy or precious metal compounds with organocatalysts.

In the first part, the results of designing, synthesizing, and applying chiral organocatalysts that feature a hydrogen bond donor unit are presented. These catalysts were rigorously tested in Michael additions, using derivatives of 5-substituted cyclohexanediones as nucleophiles, which are relatively unexplored yet possess immense synthetic potential. With the aid of a cinchona alkaloid squaramide-based catalyst, these substrates, when combined with benzylidenepyruvic acid esters, yielded products with high enantiomeric excess, reaching up to 99%. Subsequent transformations of the Michael adducts allowed us to obtain 1,4-dihydropyridine derivatives with exceptional optical and diastereomeric purity, exceeding 99% ee and displaying diastereomeric ratios above 20:1. Next, *S*-thioesters of acetylthioacetic acid as nucleophiles were explored, which, in conjunction with derivatives of  $\beta$ -nitrostyrene, produced products with optical purities ranging from 84% to 99% ee. Notably, the catalyst's distinctive feature was the structure of trans-1,2-diaminecyclohexane with a squaramide unit, where the second amino group's nature influenced selectivity, depending on whether  $\beta$ -nitrostyrene or  $\beta$ -bromonitrostyrene was the acceptor. Overall, sulfur-containing nucleophiles demonstrated higher reactivity compared to those with an oxygen atom in the examined Michael additions, as showcased in various catalytic trials.

The second part of research revolved around designing and synthesizing templates containing hydrogen bond donors, also with chiral properties. These templates were intended for use in regioselective C-H activation reactions. The catalytic activity of structures containing the squaramide unit, thiourea, or urea in the meta-olefination of aromatic compounds was compared. Additionally, asymmetric C-H activation through desymmetrization with chiral templates was examined as the concluding segment of research.

In the final part of this dissertation, investigations into photoinduced [2+2] olefin cyclization and the synthesis of hydrogen bond donor subunits for controlling the conformation of small oligopeptides as well are presented.

The extensive scope of research and the obtained results underscore the importance of catalysts featuring hydrogen bond donor units in various examined reactions, especially in asymmetric contexts. Despite their high effectiveness, the field of enantioselective organocatalysis warrants further exploration. Tailoring the catalyst's structure to match the transition state of the reaction, which is inherently dependent on its specific type, has been demonstrated as a crucial factor for achieving successful chemical transformations, as showcased in this dissertation.

## Osiągnięcia

### Wykaz publikacji zawierających wyniki badań przedstawionych w pracy doktorskiej

Dajek, M.; Pruszczyńska, A.; Konieczny, K. A.; Kowalczyk, R. Cinchona Squaramide-Catalyzed Intermolecular Desymmetrization of 1,3-Diketones Leading to Chiral 1,4-Dihydropyridines, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362 (17), 3613–3620.

### Wykaz innych publikacji

Kowalczyk, R.; Dajek, M. *C-H Activation of Indolines, Tetrahydroquinolines, and Tetrahydroisoquinolines* w *Handbook of CH-Functionalization*; Maiti, D., Ed.; Wiley, **2022**; 1–65.

Dajek, M.; Kowalczyk, R.; Boratyński, P. J. *trans*-1,2-Diaminocyclohexane-based sulfonamides as effective hydrogen-bonding organocatalysts for asymmetric Michael–hemiacetalization reaction, *Catal. Sci. Technol.* **2018**, 8, 4358–4363.

### Udział w konferencjach naukowych o zasięgu krajowym i międzynarodowym

Dajek, M.; Kowalczyk, R.; Boratyński P. *Dwufunkcyjna pochodna DACH-sulfonamidu jako efektywny donor wiązania wodorowego*; wystąpienie 15-minutowe, Seminarium "Postępy w syntezie związków nieracemicznych", Karpacz 2018

Dajek, M.; Pruszczyńska, A.; Konieczny, K.; Kowalczyk, R. *Desymmetrization of cyclic 1,3-diketones as efficient tool for stereoselective synthesis of dihydropyridines*; poster, 21st Tetrahedron Symposium, online 2021

Dajek, M.; Kubiak, P.; Kowalczyk, R. *Tioestry jako nukleofile w reakcjach addycji Michaela*; wystąpienie 15-minutowe, XVIII Ogólnopolskie Seminarium dla Doktorantów i Studentów "Na pograniczu chemii i biologii", Smardzewice 2022

Dajek, M.; Kubiak, P.; Żuchora, M.; Kowalczyk, R.; *Dwa oblicza tioestrów w reakcjach addycji Michaela*; wystąpienie 15-minutowe, Seminarium "Postępy w syntezie związków nieracemicznych", Wrocław 2022

### Nagrody i wyróżnienia

Nagroda za najwyżej oceniony spośród doktorantów komunikat pt. *Dwa oblicza tioestrów w reakcjach addycji Michaela* ogłoszony podczas Seminarium "Postępy w syntezie związków nieracemicznych", Wrocław 2022

## Wykaz stosowanych skrótów

**acac** – acetyloaceton

**APT** – technika *Attached Proton Test*, testu dołączonego protonu magnetycznego rezonansu jądrowego

**BINOL** – 1,1'-bi-2-naftol

**BNDHP** – wodorofosforan 1,1'-binaftylo-2,2'-diylu

**Boc** – *tert*-butoksykarbonyl

**Cbz** – benzyloksykarbonyl

**<sup>13</sup>C NMR** – magnetyczny rezonans jądrowy atomów węgla

**cod** – cyklookta-1,5-dien

**CuTC** – tiofeno-2-karboksylan miedzi (I)

**DABCO** – 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan

**DACH** – 1,2-diaminocykloheksan

**Cy** – cykloheksyl

**dba** – dibenzylidenoaceton

**DBU** – 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en

**DCC** – *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimid

**1,2-DCE** – 1,2-dichloroetan

**DDQ** – 2,3-dichloro-5,6-dicyjanochinon

**DEA** – *N,N*-dietyloacetamid

**DIPEA** – *N,N*-diizopropylloetyloamina

**DMAP** – *N,N*-dimetylo-4-aminopirydyna

**DMF** – *N,N*-dimetyloformamid

**DMSO** – dimetylosulfotlenek

**DPEN** – 1,2-difenyloetylenodiamina

**EDG** – *electron donating group*, grupa donująca elektrony

**EWG** – *electron withdrawing group*, grupa wyciągająca elektrony

**Fmoc** – 9-fluorenylometoksykarbonyl

**Fmoc-OSu** – *N*-(9*H*-fluoren-9-ylometoksykarbonyloksy)sukcynoimid

**<sup>19</sup>F NMR** – magnetyczny rezonans jądrowy atomów fluoru

**HFIP** – 1,1,1,3,3,3-heksafluoroizopropanol

**HMBC** – technika heterojądrowej korelacji dalekiego zasięgu magnetycznego rezonansu jądrowego

**HMQC** – technika heterojądrowej korelacji przejść wielokwantowych magnetycznego rezonansu jądrowego

**HRMS** – wysokorozdzielcza spektrometria mas

**KDA** – diizopropylamidek potasu

***m*CPBA** – kwas *m*-chloronadbenzoesowy

**MS** – spektrometria mas

**MTBE** – eter metylowo-*tert*-butylowy

**NMP** – *N*-metylopirolidon

**<sup>15</sup>N NMR** – magnetyczny rezonans jądrowy atomów wodoru

**NOE** – jądrowy efekt Overhausera

**NOESY** – technika jądrowego efektu Overhausera magnetycznego rezonansu jądrowego

***p*-Cym** – *p*-cymen

**phen** – fenantrolina

**pin** – pinakolo

**PTC** – kataliza przeniesienia fazowego

**qNMR** – technika ilościowego oznaczania substancji za pomocą NMR

**TFA** – kwas trifluorooctowy

**TFAA** – bezwodnik kwasu trifluorooctowego

**TFP** – tri(furan-2-ylo)fosfina

**THF** – tetrahydrofuran

**TLC** – chromatografia cienkowarstwowa

**TMS** – tetrametylosilan

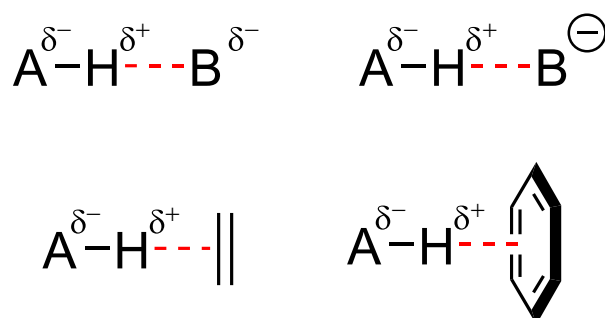


# Wprowadzenie

## Wiązanie wodorowe

Wiązanie wodorowe to oddziaływanie niekowalencyjne pomiędzy atomem wodoru związanym z innym elektroujemnym atomem, a atomem o zwiększonej gęstości elektronowej. Zgodnie z formalną definicją, nie jest wiązaniem ze względu na brak uwspólniania pary elektronowej. Jednakże ich energia (do 40 kcal/mol) znacząco przewyższa wartości energii oddziaływań van der Waalsa (do 1.2 kcal/mol) lub pomiędzy dipolami (do 4.5 kcal/mol)<sup>1</sup>, co czyni je zdolnymi do utrzymywania stabilnej struktury.

Wiązanie kowalencyjne atomu wodoru z atomem macierzystym A–H posiada częściowy charakter spolaryzowanego ze względu na silne przesunięcie gęstości elektronowej w kierunku elektroujemnego atomu A tworząc częściowy ładunek ujemny A<sup>δ-</sup> oraz H<sup>δ+</sup>. Z tego powodu możliwe są oddziaływania z atomami o zwiększonej gęstości elektronowej, atomami z parą elektronową i z ujemnie naładowanymi atomami, ale również z układami π-elektronowymi, jak wiązania podwójne i pierścienie aromatyczne.

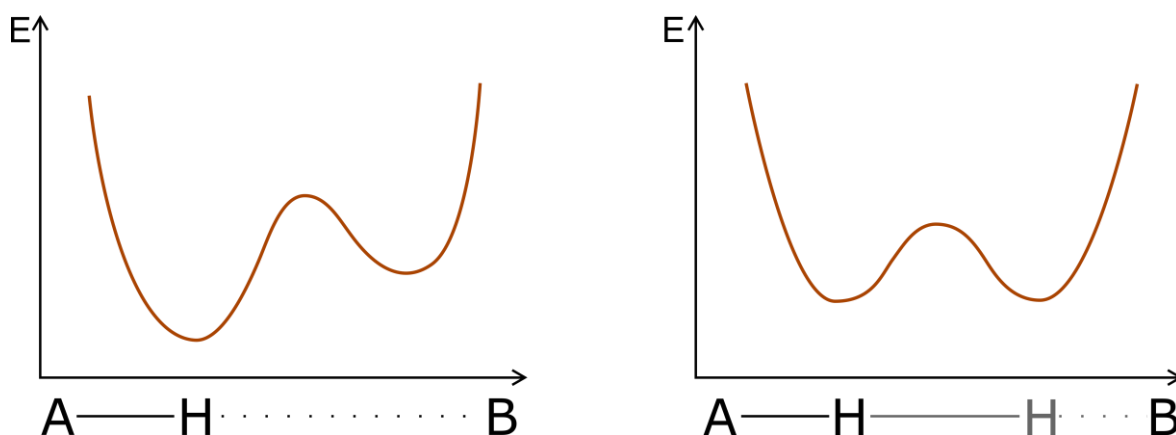


**Rysunek 1.** Ogólny obraz wiązania wodorowego utworzonego pomiędzy protonem a: atomem o zwiększonej gęstości elektronowej, anionem, wiązaniem podwójnym lub pierścieniem aromatycznym.

Położenie protonu w obrębie utworzonego układu A–H··B zależy od siły wiązania wodoru z atomem A oraz od tendencji do przyjęcia protonu przez atom B. Ogólnie rzecz biorąc, zależy ono od różnicy wartości pK<sub>a</sub> pomiędzy AH, a BH<sup>+</sup>, czyli ΔpK<sub>a</sub>:

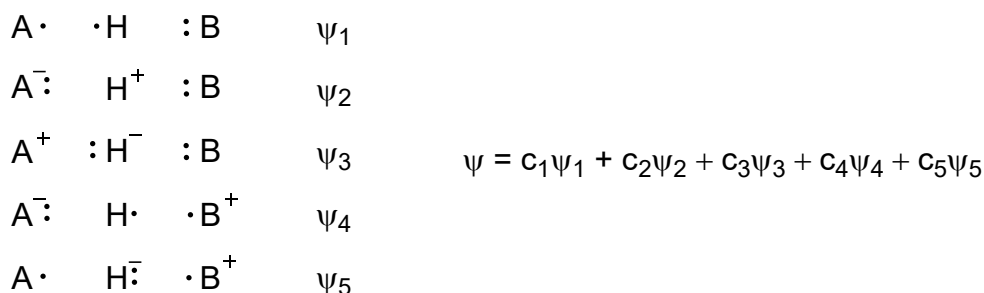
$$\Delta pK_a = pK_a(BH^+) - pK_a(AH)$$

Dla  $\Delta pK_a < 0$  proton znajduje się bliżej atomu A, dla  $\Delta pK_a > 0$  bliżej B, natomiast dla wartości 0, proton z takim samym prawdopodobieństwem znajduje się związany z atomem A lub B, przy czym może istnieć pewna bariera przejścia zależna od innych czynników geometrii układu, jak na przykład odległość pomiędzy A i B. Położenie protonu w wiązaniu wodorowym przedstawiono ogólnie na Wykresie 1.



**Wykres 1.** Krzywe energii potencjalnej dla asymetrycznego (Lewo) i symetrycznego z dwoma minimami (Prawo) wiązania wodorowego.

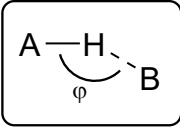
Wiązanie wodorowe wykazuje dużą tendencję do utworzenia liniowej geometrii A-H··B, która zależy silnie od charakteru samego oddziaływania. W celu zrozumienia jego natury należy rozważyć możliwe struktury rezonansowe występujące w tym układzie (Schemat 1).



**Schemat 1.** Możliwe struktury rezonansowe wiązania wodorowego w układzie A-X··B w przybliżeniu czteroelektronowym. Przedstawiono funkcję falową wiązania wodorowego jako kombinację liniową funkcji falowych struktur rezonansowych.

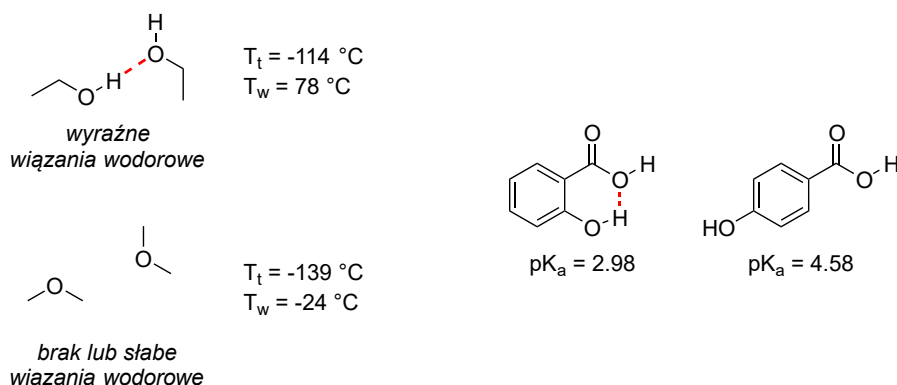
Funkcję falową wiązania wodorowego w przybliżeniu czteroelektronowym można przedstawić jako kombinację liniową funkcji struktur rezonansowych. Struktury z funkcjami  $\psi_2$  i  $\psi_3$  wnoszą udział w wiązaniu wodorowym o charakterze jonowym, natomiast  $\psi_4$  i  $\psi_5$  o charakterze kowalencyjnym z przeniesieniem ładunku, zatem o całkowitej naturze wiązania wodorowego decyduje prawdopodobieństwo wystąpienia danych struktur rezonansowych zależnych od właściwości atomów A i B. Jednakże model jest na tyle uproszczony, że w wielu przypadkach nie można jasno zdefiniować udziału jonowego bądź kowalencyjnego w wiązaniu. Przyjęto zatem umowny podział ze względu na siłę wiązań: jeśli jest poniżej 4 kcal/mol to nazywa się je *slabym*, jeśli w przedziale 4 – 15 kcal/mol to jest *średnie*, natomiast powyżej 15 kcal/mol to jest to wiązanie *silne*. Przyjęto też, jakie dominujące oddziaływania odpowiadają za utworzenie danego wiązania wodorowego oraz jakich parametrów geometrycznych należy się spodziewać przy tego typu wiązaniu. Całość przedstawiono w Tabeli 1.

**Tabela 1.** Przyjęte kryteria przy rozróżnianiu siły i charakteru wiązań wodorowych.<sup>2</sup>

	<i>silne</i>	<i>średnie</i>	<i>słabe</i>	
	<b>energia wiązania</b>	> 15 kcal/mol	4 - 15 kcal/mol	< 4 kcal/mol
	<b>charakter wiązania</b>	gł. kowalencyjne	gł. elektrostatyczne	elektrostatyczne
	<b>dł. wiązań</b>	$r_{HA} \approx r_{HB}$	$r_{HA} < r_{HB}$	$r_{HA} \ll r_{HB}$
	$r_{HB}$ (Å)	~1.2 - 1.5	~1.5 - 2.2	2.2 - 3.2
	$r_{AB}$ (Å)	2.2 - 2.5	2.5 - 3.2	3.2 - 4.0
	$\varphi$ (°)	175 - 180	130 - 180	90 - 150

Oddziaływania nie ograniczają się do dwucentrowych wiązań wodorowych. W zależności od geometrii całej struktury cząsteczek oraz powinowactwa akceptora do przyjęcia protonu mogą występować inne wielocentrowe wiązania. Wielocentrowość ogólnie zależy od siły wiązania, przy głównie kowalencyjnym charakterze tworzy się tylko jedno wiązanie wodorowe, ponieważ geometria układu przyjmuje strukturę liniową, natomiast przy wzroście udziału elektrostatycznego mogą występować oddziaływania z większą liczbą akceptorów.

Wiązanie wodorowe występuje w wielu dziedzinach chemii oraz biologii definiując właściwości strukturalne i fizyczne cząsteczek. Relatywnie wysoka energia oddziaływania odpowiada za wyższe temperatury wrzenia i topnienia związków zawierających grupę hydroksylową w porównaniu do związków o takim samym składzie atomowym (etanol  $T_t$  -114 °C,  $T_w$  78 °C vs. eter dimetylowy  $T_t$  -139 °C,  $T_w$  -24 °C). Jeszcze silniejsze oddziaływania występują w dimerach kwasów karboksylowych utworzonych pomiędzy dwoma grupami karboksylowymi o charakterze donora-akceptora wiązania wodorowego, które są obecne nawet w roztworach wodnych. Spolaryzowany charakter wiązania wodorowego przyczynia się do zmiany gęstości elektronowej atomu akceptora w momencie utworzenia wiązania. Jaskrawym przykładem wpływania na gęstość elektronową jest zależność kwasowości izomerów kwasu hydroksybenzoesowego. Izomer *orto* wykazuje największą kwasowość ze względu na możliwość utworzenia wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego, które osłabia wiązanie O-H grupy karboksylowej. Z kolei izomer *para* ma najmniejszą wartość  $pK_a$  w wodzie spośród trzech izomerów.

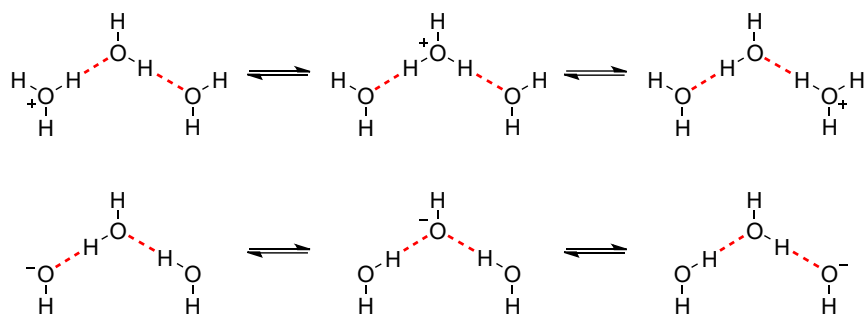


**Rysunek 2.** Występowanie wiązań wodorowych w wybranych przykładach i ich wpływ na właściwości fizykochemiczne.

Duża ruchliwość jonów  $H_3O^+$  i  $OH^-$  w roztworach wodnych tłumaczona jest tworzeniem łańcuchów cząsteczek wody połączonych wiązaniami wodorowymi, które na przemian



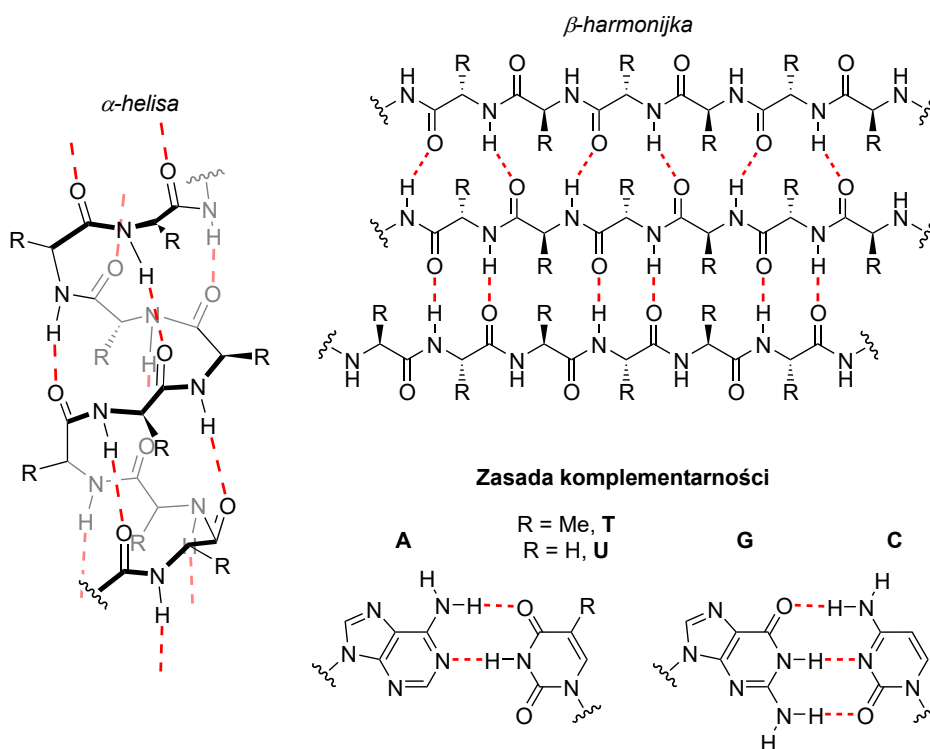
zmieniają się w formalne wiązania kowalencyjne. W pierwszym etapie donor wiązania wodorowego, czyli kation hydroksoniowy tworzy parę z obojętną cząsteczką wody. Akceptor następnie tworzy wiązanie kowalencyjne z przyjętym protonem i sam staje się donorem. Proces jest powtarzany z następną cząsteczką wody i łańcuchowo ładunek dodatni przemieszcza się wraz z potencjałem elektrostatycznym. Odwrotna sytuacja jest z anionami wodorotlenkowymi, które pierwotnie są akceptorami wiązania, a po przeniesieniu protonu stają się donorami.



**Schemat 2.** Uproszczony schemat transportu kationów hydroksoniowych (**Góra**) i anionów wodorotlenkowych (**Dół**) w roztworach wodnych z wykorzystaniem wiązań wodorowych pomiędzy cząsteczkami.

Przykładem występowania wiązania wodorowego o znaczeniu biologicznym są struktury białek. W utworzeniu drugorzędowej struktury peptydów biorą one udział w tworzeniu helis oraz  $\beta$ -harmonijek, w których główny wkład w stabilizację mają wiązania wodorowe w łańcuchu głównym. W helisach wiązania tworzone są pomiędzy blisko sąsiadującymi aminokwasami w łańcuchu, dla  $\alpha$ -helisy co czwartym, dla  $\pi$ -helisy co piątym, a dla najbardziej skręconej helisy  $3_{10}$  co trzecim.  $\beta$ -harmonijki są tworzone z odcinków liniowych łańcuchów aminokwasów, które tworzą wiązania wodorowe z sąsiadującymi w przestrzeni odcinkami. Połączone są między sobą kowalencyjnie poprzez  $\alpha$ - lub  $\beta$ -zakręty nadające kształt harmonijki, pojedynczej pętli lub nawet helisy przy krótkich liniowych odcinkach (Rysunek 3). W utworzeniu czwartorzędowych struktur białek wiązania wodorowe także są czynnikiem definiującym strukturę.

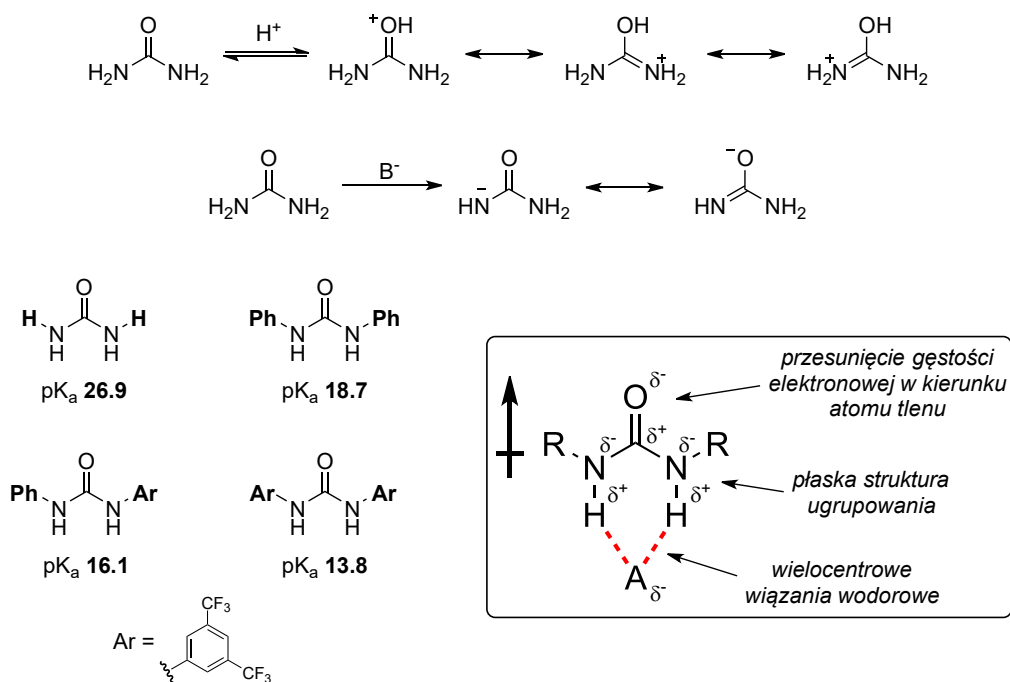
Zasada komplementarności odnosi się do fenomenu tworzenia par zasad w podwójnych niciach DNA (A,G,T,C) lub podczas transkrypcji RNA (A,G,U,C). Powstają one w wyniku utworzenia wiązań wodorowych pomiędzy donorami i akceptorami w częściach zasad azotowych nukleotydów zgodnie z regułą G-C i A-T(U). Guanina posiada dwa donory wiązania i jeden akceptor, natomiast cytozyna jeden donor i dwa akceptory, zatem są one zdolne do utworzenia pary. Tymina (Uracyl) także posiada jeden donor i dwa akceptory, ale te strukturalnie znajdują się po obu stronach donora tworząc niekompatybilność z G, której dwa donory znajdują się obok siebie. Zatem tymina (uracyl) może tylko utworzyć parę z adeniną (jeden donor, jeden akceptor wiązania, Rysunek 3). Wiązania wodorowe utrzymują strukturę podwójnej helisy DNA i są podstawą prawidłowej deskrypcji i replikacji materiału genetycznego.



**Rysunek 3.** Występowanie wiązań wodorowych w układach biologicznych o znaczeniu strukturalnym ( $\alpha$ -helisy i  $\beta$ -harmonijki w białkach) i przenoszenia informacji (pary zasad azotowych w DNA).

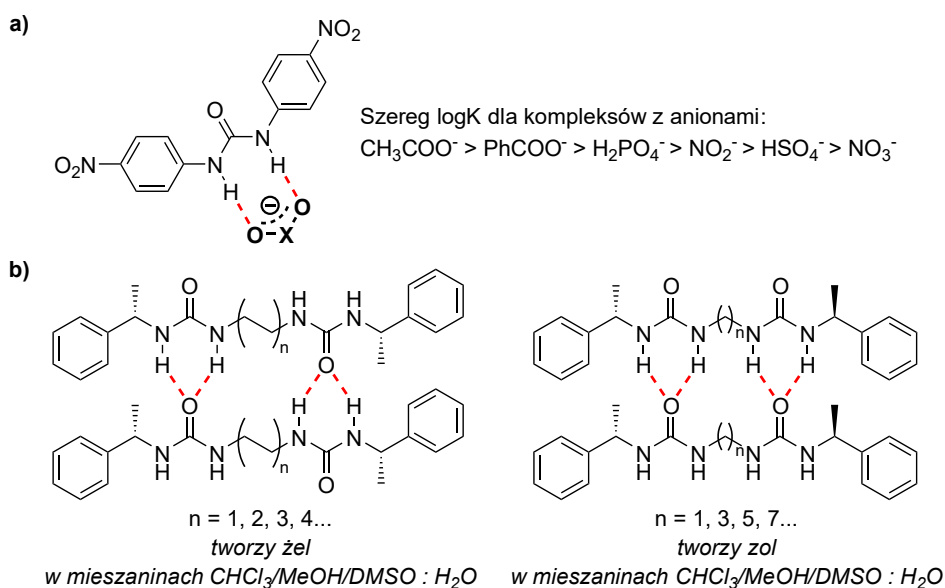
### Moczniki oraz tiomoczniki jako donory wiązania wodorowego

Pierwsza synteza mocznika z cyjanianu amonu w 1828 przez Wöhlera obaliła fundamentalne twierdzenie o ekskluzywnym charakterze organizmów żywych, jakim jest możliwość wytwarzania związków organicznych.<sup>3</sup> Pierwotnie wykorzystywany jako nawóz i surowiec żywic mocznikowo-formaldehydowych. Mocznik wykazuje słabe właściwości zasadowe tworząc sole z mocnymi kwasami nieorganicznymi dzięki stabilizacji kationu przez rezonans. Podobnie jak karbamiidy jest także słabym kwasem, ale o większej o kilka rzędów sile ze względu na obecność silnie elektroujemnego atomu tlenu i drugiego atomu azotu.<sup>4</sup> Na kwasowość mocznika i jego pochodnych duży wpływ ma charakter przyłączonych grup funkcyjnych, które wraz ze wzrostem charakteru elektronoakceptorowego zwiększają kwasowość związku.<sup>5</sup> Wyraźne właściwości kwasowe grupy mocznikowej sprawiają, że jest ona również dobrym donorem wiązań wodorowych, nie tylko ze względu na kwasowość i silnie elektroujemny charakter układu atomów tlenu i azotu, ale również na możliwość wytworzenia wielocentrowych wiązań wodorowych z akceptorem pozytywnie wpływając na stabilizację kompleksu.



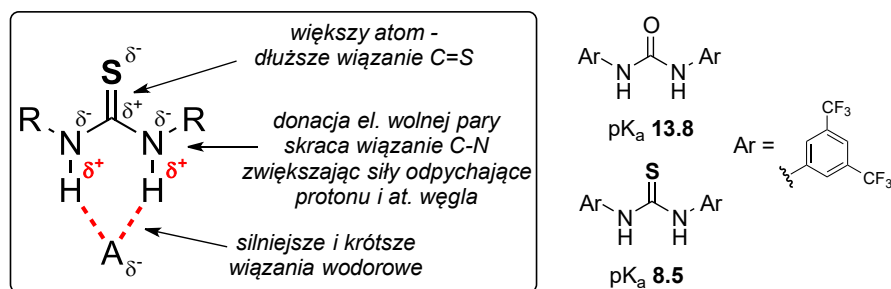
**Rysunek 4.** Właściwości chemiczne oraz strukturalne pochodnych mocznika.

Dzięki tym właściwościom mocznik oraz jego pochodne znalazły zastosowanie jako kompleksy i receptory anionów oraz innych akceptorów.<sup>6</sup> Silne wiązania wodorowe powstają zarówno podczas kokryształizacji<sup>7</sup>, jak również w roztworach. Ze względu na kształt grupy mocznikowej silne oddziaływania zaobserwowano z oksyanionami o strukturze komplementarnej<sup>8</sup> (Rysunek 5a). Duża gęstość elektronowa na atomie tlenu grupy mocznikowej sprawia, że on sam jest także dobrym akceptorem wiązania wodorowego, co może prowadzić do samoagregacji cząsteczek. Fenomen wykorzystywany jest w żelowaniu mieszanin, które można sterować za pomocą soli z odpowiedniej wielkości anionami<sup>9</sup>, bądź samą wielkością pochodnych mocznika o szkieletcie umożliwiającym utworzenie optymalnej struktury sieci<sup>10</sup> (Rysunek 5b). Podjednostka mocznika to także element wielu związków o potencjalnym zastosowaniu przeciwrakowym<sup>11,12</sup> albo przeciwwirusowym<sup>13</sup> dzięki możliwości interakcji poprzez wiązania wodorowe z układami biologicznymi hamując rozwój lub metabolizm komórek.<sup>14</sup>



**Rysunek 5.** Tworzenie wiązań wodorowych z podjednostką mocznika: **a)** diarylomoczniki jako receptory oksyanionów; **b)** tworzenie żelu lub zolu za pomocą pochodnych mocznika.

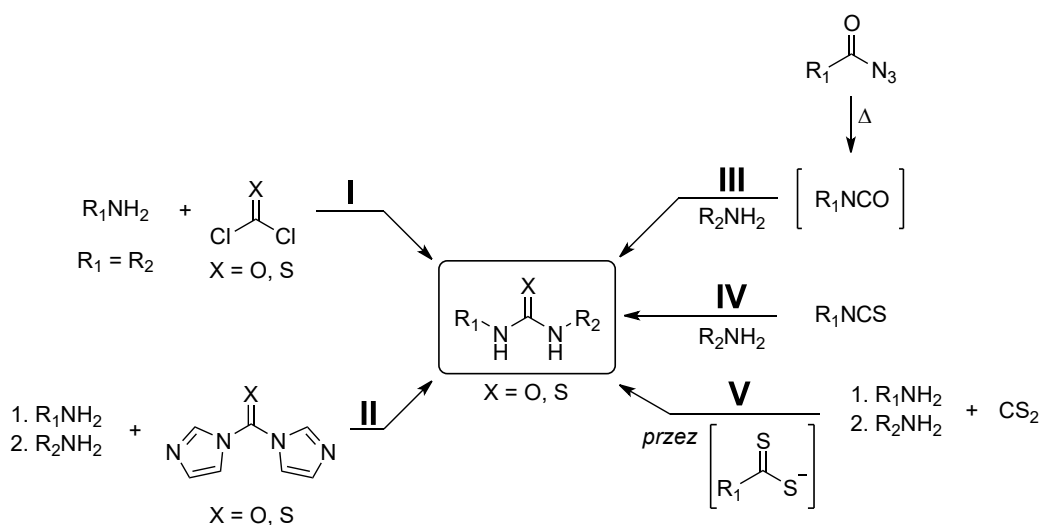
Tiomocznik to analog mocznika z wymienionym atomem tlenu na atom siarki. Pomimo mniejszej elektroujemności atomu siarki tiomocznik i jego pochodne wykazują większą kwasowość od moczników.<sup>4,5</sup> Niewystarczająco dokładne wytłumaczenia fenomenu za pomocą zdolności do polaryzowalności i przyjmowania ładunku przez atom siarki skłoniły badaczy do wytłumaczenia go korzystając z obliczeń kwantowo-mechanicznych.<sup>15</sup> W tym celu przeprowadzono analizy energii oraz oddziaływań orbitali kompleksów formaldehydu jako wzorca akceptora wiązania wodorowego z mocznikiem, tiomocznikiem i selenomocznikiem, a także z chalkonoamidami wykorzystując model funkcjonu gęstości ZORA-BLYP-D3(BJ)/TZ2P. Wstępne wyniki wykazały największy wkład oddziaływań elektrostatycznych oraz energii oddziaływań orbitali w całkowitą energię kompleksacji. Większy atom siarki wydłuża wiązanie C=S obniżając efektywne nakładanie się orbitali 3p atomu siarki i 2p atomu węgla zmniejszając charakter  $\pi$  wiązania jednocześnie zwiększając jego polaryzację (mniejszy ładunek cząstkowy ujemny na atomie siarki, ale jednocześnie zmniejsza się cząstkowy ładunek dodatni na atomie węgla). Konsekwencją tego jest niższy poziom energetyczny orbitalu  $\pi^*_{\text{C=S}}$  w porównaniu do  $\pi^*_{\text{C=O}}$ . Ułatwia to interakcję orbitalu wolnej pary elektronowej atomu azotu z orbitalami  $\pi^*$  zwiększając całkowity cząstkowy ładunek dodatni na grupie  $-\text{NH}_2$ . Ze względu na zmniejszenie cząstkowego ładunku dodatniego na atomie węgla oraz zmniejszenie cząstkowego ładunku ujemnego jednocześnie na atomie azotu i chalkogenowym zwiększa się cząstkowy ładunek dodatni na atomie wodoru, czego konsekwencją jest wyższa kwasowość i zdolność do tworzenia silniejszych wiązań wodorowych.



**Rysunek 6.** Ogólna struktura 1,3-podstawionych tiomoczników oraz porównanie kwasowości bisarylomocznika i bisarylotiomocznika w DMSO.

Pochodne mocznika można otrzymywać w reakcji amin z fosgenem, jednakże ze względu na wysoką toksyczność metoda jest obecnie w niewielkim stopniu wykorzystywana (Schemat 3, Reakcja I). Dla pochodnych mocznika jako zamiennik stosuje się karbonylodiimidazol będący stabilnym w warunkach wodnych ciałem stałym. Mniejsza reaktywność pozwala również na lepszą kontrolę syntezy niesymetrycznych pochodnych mocznika, jak również karbaminianów<sup>16</sup> (Schemat 3, Reakcja II). Innym rozwiązaniem jest także termiczne przegrupowanie Curtiusa karbonyloazydków w izocyjaniany charakteryzujące się dużą reaktywnością z odczynnikami nukleofilowymi, takimi jak aminy, które w reakcji z generowanymi *in situ* izocyjanianami prowadzą do otrzymania moczników (Schemat 3, Reakcja III).

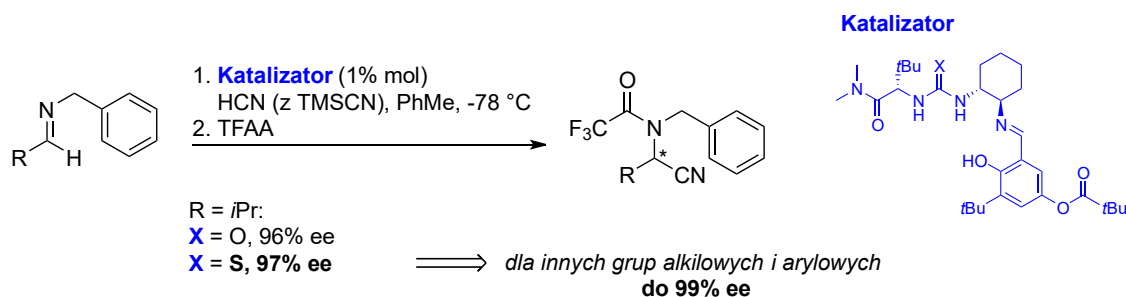
Z kolei pochodne tiomocznika można otrzymać w podobnych reakcjach amin z tiofosgenem (Schemat 3, Reakcja I), tiokarbonylodiimidazolem (Schemat 3, Reakcja II) lub izotiocyjanianem (Schemat 3, Reakcja IV). Wykorzystuje się również reakcję amin z dwusiarczkiem węgla, tworząc *in situ* anion ditiokarbaminianowy reagujący następnie z drugą aminą<sup>17</sup> (Schemat 3, Reakcja V). Zaletą metody są łatwo dostępne substraty, jednakże produktem ubocznym reakcji jest siarkowodór, a kontrola powstającego produktu jest utrudniona przez wysoką reaktywność anionu ditiokarbaminianowego i niesymetryczne tiomoczniki można otrzymywać z niewielu trwałych ditiokarbaminianów.<sup>18</sup>



**Schemat 3.** Przykładowe metody otrzymywania pochodnych 1,3-mocznika oraz 1,3-tiomocznika.

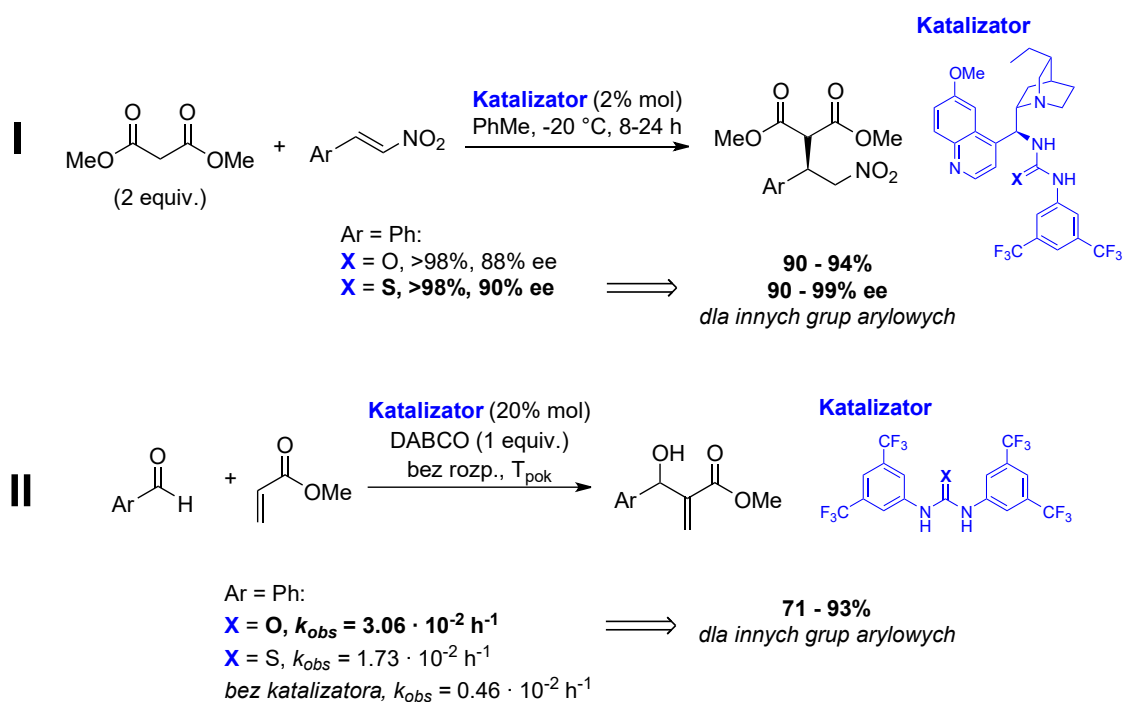
Większa siła oraz trwałość wiązań wodorowych wytworzonych przez tiomoczniki względem moczników sprawia, że są one skuteczniejszymi układami katalitycznymi w wielu reakcjach. Drugim powodem, dla którego tiomoczniki wykazują większą aktywność jest zmniejszona tendencja do samoagregacji katalizatora będącą konkurencyjną reakcją do tworzenia kompleksu katalitycznego. Jest to spowodowane mniej akceptorowym do wiązania wodorowego atomem siarki w porównaniu do atomu tlenu. Analiza statystyczna danych krystalograficznych ponad 390 tys. struktur z bazy CSD (rok 2008) wykazała obecność dłuższych i mniej ukierunkowanych wiązań wodorowych pomiędzy donorem, a atomem siarki grupy C=S jako akceptorem wiązania. Obliczenia kwantowo-mechaniczne wykazały również niższy ujemny potencjał elektrostatyczny wokół atomu siarki o kształcie torusa, w przeciwieństwie do półsfery wokół atomu tlenu grupy C=O.<sup>19</sup>

Wyższą skuteczność katalityczną tiomoczników względem moczników zaobserwowano po raz pierwszy w badaniach nad biblioteką katalizatorów opartych o strukturę *trans*-1,2-diaminocykloheksanu połączonego z aminokwasem podjednostką donora wiązania wodorowego.<sup>20</sup> Przykładowo w reakcji Streckera zastosowanie pochodnej tiomocznikowej pozwoliło na otrzymanie produktu o wyższej czystości optycznej<sup>21</sup> (Schemat 4). Całą klasę podobnych strukturalnie katalizatorów nazwano tiomocznikami Jacobsena, które z powodzeniem wykorzystywano również w innych asymetrycznych reakcjach.<sup>22,23</sup>



**Schemat 4.** Reakcja Streckera z wykorzystaniem katalizatorów z podjednostką mocznika lub tiomocznika.

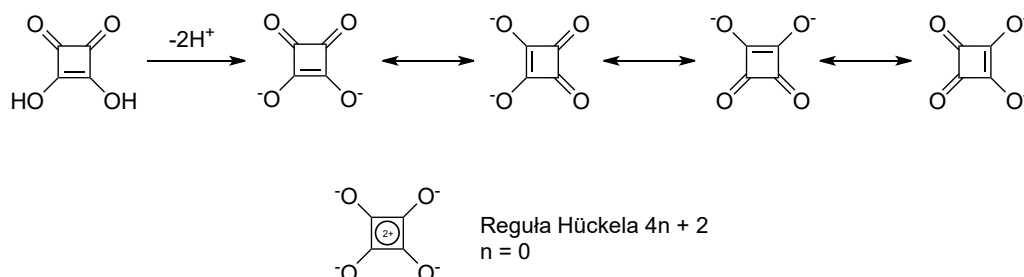
Podobny wzrost aktywności katalitycznej tiomoczników względem moczników opisano w addycji Michaela malonianu dimetylu do pochodnych  $\beta$ -nitrostyrenu katalizowanej chiralnymi pochodnymi alkaloidów drzewa chinowego<sup>24</sup> (Schemat 5, Reakcja I). Jednakże trend poprawy aktywności katalitycznej przy zmianie podjednostki z mocznika na tiomocznik nie jest zawsze zachowany. Tiomocznik Schreiner'a będący silniejszym kwasem od 1,3-bis(3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)mocznika wykazywał mniejsze zwiększenie szybkości reakcji Baylisa-Hillmana pomiędzy akrylanem metylu a benzaldehydem w obecności DABCO. Stała szybkości reakcji katalizowanej tiomocznikiem była około dwukrotnie mniejsza od reakcji katalizowanej mocznikiem<sup>25</sup> (Schemat 5, Reakcja II). Ten i wiele innych przykładów wskazują na konieczność optymalnego doboru układu katalitycznego reakcji w celu odpowiedniej stabilizacji struktury stanu przejściowego.



**Schemat 5.** Porównanie aktywności katalizatorów z podjednostką mocznika i tiomocznika. **Reakcja I:** addycja Michaela malonianu dimetylu do pochodnych  $\beta$ -nitrostyrenu z bardziej selektywnym katalizatorem tiomocznikowymi. **Reakcja II:** reakcja Baylisa-Hillmana aldehydów arylowych z akrylanem metylu wspomagana DABCO oraz katalizatorem mocznikowym znacznie bardziej zwiększającym szybkość reakcji od tiomocznikowego.

## Pochodne kwasu kwadratowego jako donory wiązania wodorowego

Od momentu pierwszej syntezy 1,2-dihydroksycyklobuteno-3,4-dionu w 1959 roku<sup>26,27</sup>, uwagę badaczy przykuły jego właściwości kwasowe. Związek ten posiadał znacznie niższe lub porównywalne wartości  $pK_a$  do kwasów karboksylowych,  $pK_{a1}$  0.54 i  $pK_{a2}$  3.58. Za wysoką kwasowość odpowiada nie tylko stabilizacja mono- i dianionu poprzez utworzenie struktur rezonansowych, a w przypadku dianionu utworzenie układu aromatycznego<sup>28</sup>, ale również mniej ujemna wartość zmiany standardowej entropii w porównaniu do kwasów karboksylowych ( $\Delta S^0 = -7.5 \text{ cal/mol}\cdot\text{K}$  w porównaniu do  $-25 \text{ cal/mol}\cdot\text{K}$ ).<sup>29</sup> Z tego powodu 1,2-dihydroksycyklobuteno-3,4-dion został zwyczajowo nazwany kwasem kwadratowym.

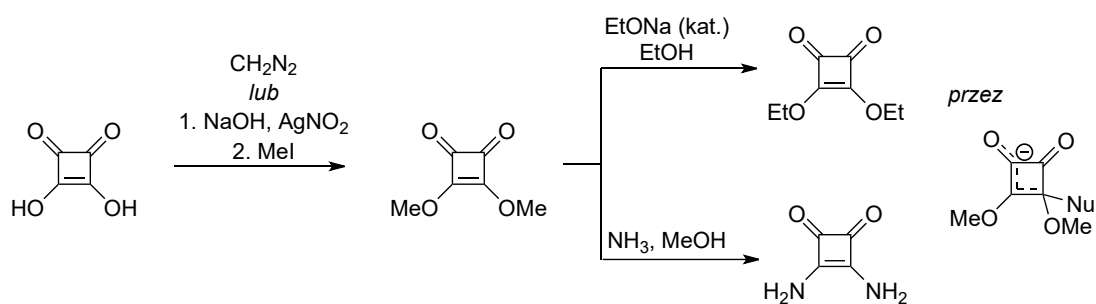


**Schemat 6.** Dysocjacja kwasu kwadratowego oraz struktury rezonansowe dla dianionu.

Analiza dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego dla kryształów uwodnionego kwadratanu potasu  $K_2C_4O_4 \cdot H_2O$  wykazała jednakową długość wiązań C-C oraz C-O

sugerując równocześnie atomów węgla spotykaną w układach aromatycznych.<sup>30</sup> Jednocześnie widma w podczerwieni dla kompleksów kwadratanu z kationami  $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$  oraz  $Zn^{2+}$  potwierdziły występowanie zjawiska aromatyczności dla dianionu kwadratanowego.<sup>31</sup> Obliczenia kwantowo-mechaniczne GIAO-MP2 (metoda niezależnych od wielkości orbitali atomowych w rachunku zaburzeń Møllera-Plesseta) i wielkości NICS (niezależnych jądrowo przesunięć chemicznych) dla szeregu dianionów podobnych związków do kwasu kwadratowego różniących się o rozmiar pierścienia potwierdziły silną stabilizację po deprotonacji ze względu na aromatyczny charakter.<sup>32,33</sup> Referencyjną wartością NICS było przesunięcie chemiczne dla cząsteczki benzenu w punkcie 0.6 Å nad środkiem ciężkości pierścienia, które wynosiło -10.1 ppm dla modelu MP2/6-311+G\*\*. Dla małych cząsteczek w idealnym punkcie ciężkości występuje efekt ekranowania pola z wiązań  $\sigma$ , co prowadziło do błędnych wniosków w obliczeniach, dlatego zdecydowano się na odsunięcie się nad płaszczyznę pierścienia. Dla kwasu kwadratowego NICS był większy (-5.7 ppm) pokazując, że on sam posiada niskie właściwości aromatyczne. Natomiast dianion kwasu charakteryzował się wartością NICS -7.1 ppm znacznie przybliżając się aromatycznością do cząsteczki benzenu.<sup>33</sup>

Obok kwasu kwadratowego równocześnie otrzymano dimetoksylowaną pochodną w dwóch różnych reakcjach substytucji nukleofilowej.<sup>28</sup> Związek charakteryzował się dużą szybkością hydrolizy w środowisku wodnym, a w warunkach zasadowych szybkość była nawet 20-krotnie większa. Dalsze badania nad reaktywnością wobec nukleofili doprowadziły do otrzymania pochodnej dietkosylowej z etanolu wobec katalitycznej ilości etoksyłanu sodu oraz diaminowej z roztworu amoniaku w metanolu, przy czym nie zaobserwowano produktu otwarcia pierścienia cyklobutenodionowego. Pochodne dialkoksylowe reaktywnością przypominają aktywne estry, które są podatne na reakcje typu  $S_N2i$  i z tego względu nazwano je zwyczajowo estrami kwasu kwadratowego.

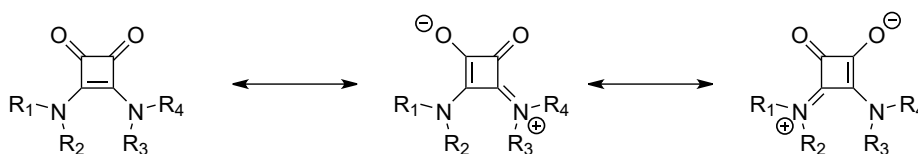


**Schemat 7.** Otrzymywanie estru dimetylowego kwasu kwadratowego oraz dalsze reakcje substytucji nukleofilowej.

Aktywność estrów w tworzeniu diaminowych pochodnych cyklobutenodionu nie ogranicza się tylko do reakcji z amoniakiem, które ulegały również reakcji substytucji nukleofilowej z aminami I-rzędowymi i II-rzędowymi.<sup>34,35</sup> Obecność grupy aminowej sugerowałaby zasadowy charakter związków, jednakże posiadają one kwasowe właściwości podobne do amidów kwasów karboksylowych. Kwasowość znacznie wzrasta z około 14-16 pK<sub>a</sub> (DMSO) dla pochodnych di-*N*-aliklowych do 8.4 pK<sub>a</sub> (DMSO) dla pochodnej di-*N*-[3,5-bis(trifluorometylo)fenylowej].<sup>36</sup> Atom azotu posiada hybrydyzację  $sp^2$  ze względu na boczne nakładanie orbitalu p z orbitalami p atomów węgla, także o hybrydyzacji  $sp^2$ . Dodatkowo występują struktury rezonansowe, co sprawia, że cały szkielet



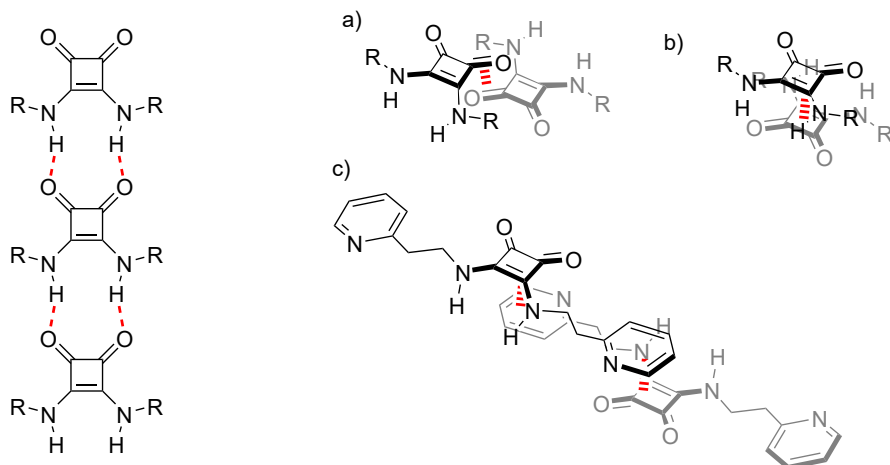
cyklobutenodionu wraz z grupami aminowymi przyjmuje płaską strukturę. Poprzez analogiczne właściwości do karboksamidów pochodne te nazwano amidami kwasu kwadratowego.



**Schemat 8.** Struktury rezonansowe amidów kwasu kwadratowego tłumaczące hybrydyzację  $sp^2$  atomu azotu i płaską strukturę pierścienia.

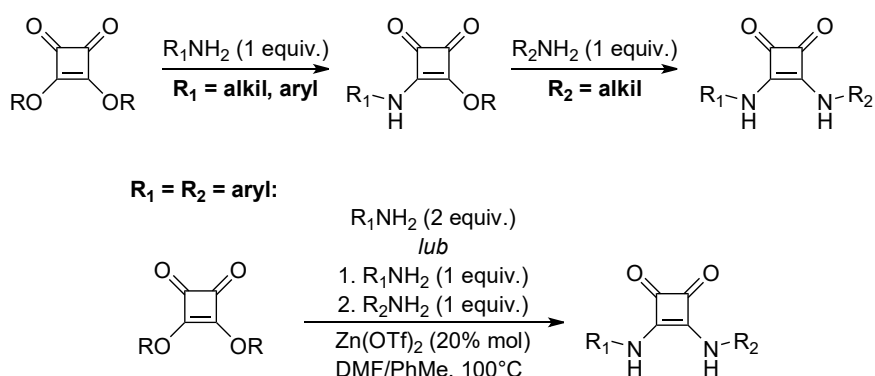
Ze względu na częściowy charakter wiązania podwójnego amidów kwasu kwadratowego oraz płaską strukturę pierścienia podstawniki amidowe także znajdują się na tej samej płaszczyźnie, a o ich ułożeniu względem siebie decydują różne aspekty. W tym samym kierunku są ułożone najmniejsze podstawniki, natomiast największe są ustawione przeciwnie do siebie przyjmując konformację *anti/anti*. Jeżeli jest jednak możliwość utworzenia wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego, to amid kwasu kwadratowego może przyjąć konformację *anti/syn*, przykładem są *N*-acylowe amidy.<sup>37</sup> Konformacje *syn/syn* są najmniej korzystne energetycznie i tylko w przypadku dodatkowych elementów stabilizujących, jak oddziaływania  $\pi$ - $\pi$ , są możliwe do zrealizowania przy jednoczesnej deformacji płaskiej struktury otoczenia atomów azotu.<sup>38</sup>

Głównym oddziaływaniem w strukturach kryształów II-rzędowych amidów kwasu kwadratowego są wiązania wodorowe pomiędzy protonem amidowym, a atomem tlenu<sup>39,40</sup> (Rysunek 7, Lewo). Oddziaływania występują zazwyczaj w jednym wymiarze tworząc uporządkowane długie łańcuchy połączone podjednostkami amidowymi. Z kolei w drugim wymiarze kryształów mogą występować oddziaływania warstwowe  $\pi$ - $\pi$  pomiędzy wiązaniami C=O, pierścieniami cyklobutenowymi, lub z pierścieniami aromatycznymi grup amidowych<sup>39,40</sup> (Rysunek 7, Prawo). Oddziaływania  $\pi$ - $\pi$  mogą również kontrolować strukturę krystaliczną także poprzez wewnątrzcząsteczkowe oddziaływania  $\pi$ - $\pi$  pomiędzy dwoma podjednostkami amidowymi połączonymi odpowiedniej długości łącznikiem w bisamidach kwasu kwadratowego przyjmujące kształt litery U.<sup>41</sup>



**Rysunek 7.** Oddziaływania międzycząsteczkowe tworzące strukturę krystaliczną amidów kwasu kwadratowego. **Lewo:** wiązania wodorowe pomiędzy podjednostkami amidu kwasu kwadratowego. **Prawo:** oddziaływania  $\pi$ - $\pi$  pomiędzy: a) wiązaniami C=O; b) pierścieniami cyklobutenowymi; c) układami aromatycznymi a pierścieniami cyklobutenowymi.

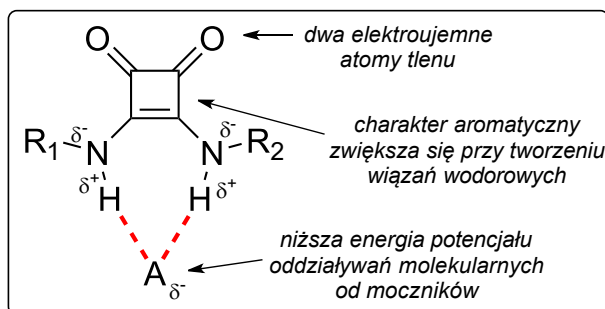
Otrzymywanie monoaminy monoestru kwasu kwadratowego charakteryzuje się większą stałą szybkości od reakcji monoestru z aminą, zatem synteza pochodnych z jedną grupą aminową jest kontrolowane kinetycznie, co pozwala na otrzymanie niesymetrycznych amidów kwasu kwadratowego.<sup>42</sup> Synteza amidów z jedną aromatyczną grupą amidową nie stanowi problemu, jednakże niskie wydajności uzyskuje się, gdy obie grupy amidowe pochodzą od aromatycznej aminy. Obserwuje się również produkt 1,2-addycji nukleofilowej do grupy karbonylowej z eliminacją grupy estrowej, co prowadzi do otrzymania zwitterjonowych pochodnych kwasu kwadratowego z grupami aminowymi po przeciwnych stronach pierścienia, które nazywane są *squarainami*. Sama podjednostka squarainowa wchodzi w skład niektórych barwników.<sup>43</sup> W celu ograniczenia tworzenia produktów ubocznych można przeprowadzić syntezę amidów z substratu posiadającego lepsze grupy odchodzące, jak chlorkowe<sup>44</sup> lub poprzez katalizę elektrofilową za pomocą kwasów Lewisa<sup>45</sup> (Schemat 9).



**Schemat 9.** Ogólny schemat otrzymywania amidów kwasu kwadratowego w dwóch wariantach – w reakcji z jedną aminą aromatyczną oraz z dwoma aminami aromatycznymi.<sup>45</sup>

Amidy kwasu kwadratowego posiadają dwa donory wiązania wodorowego, tak jak moczniki oraz dwa elektroujemne atomy tlenu, zatem należy spodziewać się co najmniej podobnej siły tworzenia tych wiązań. Obliczenia kwantowo-mechaniczne GIAO-MP2/6-311+G\*\* wykazały wzrost wartości NICS w punkcie 0.6 Å nad środkiem ciężkości pierścienia

w kompleksach amidu kwasu kwadratowego z anionami (halogenki, oksyaniony), co sugeruje promowanie tworzenia wiązań wodorowych dzięki zwiększonej delokalizacji elektronów pierścienia cyklobutenowego obniżając energię układu. Również mapowanie potencjału oddziaływań molekularnych (MIP) otoczenia cząsteczki dimetyloamidu kwasu kwadratowego wykazało większe minimum energetyczne (-18.5 kcal/mol) w porównaniu do analogicznego 1,3-dimetylomocznika (-14.3 kcal/mol).<sup>46</sup> Przyczyną zwiększonej siły wiązania wodorowego jest zatem wzrost aromaticzności pierścienia cyklobutenowego, czynnika który nie występuje w pochodnych mocznika i tiomocznika (Rysunek 8).



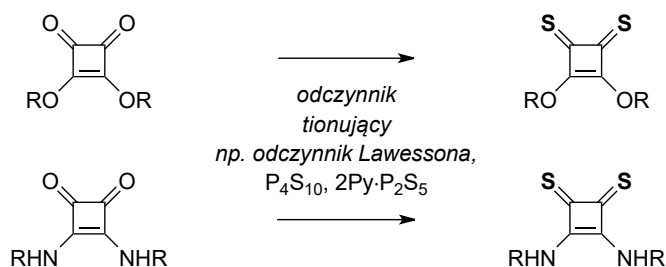
**Rysunek 8.** Schematyczne przedstawienie przyczyn zwiększonej siły tworzenia wiązań wodorowych w porównaniu do innych donorów.

Podobnie jak w mocznikach i tiomocznikach, podjednostka amidu kwasu kwadratowego znalazła zastosowanie w tworzeniu trwałych kompleksów z anionami. Selektywność receptorów względem konkretnych anionów można sterować strukturą związku zawierającego podjednostkę amidu, przykładowo modyfikowane oligopeptydy z dwoma takimi podjednostkami wykazywały wysoką selektywność w kompleksowaniu anionów siarczanowych<sup>47,48</sup> (Rysunek 9a), podczas gdy kaliks[4]arenowe pochodne tworzyły trwalsze kompleksy z anionami fluorkowymi, octanowymi lub diwodorofosforanowymi.<sup>49</sup> W innym przypadku prosta pochodna amidu z grupą chromoforową wykazywała selektywną kolorymetryczną odpowiedź na aniony chlorkowe, którą można modulować kwasowością protonów grupy aryloamidowej.<sup>50</sup>

W połączeniu z receptorem anionów wprowadzenie podjednostki do wiązania kationów pozwala na otrzymanie związków zdolnych do transferu jonowego z fazy wodnej do organicznej. Pochodne amidów kwasu kwadratowego z grupą eteru koronowego umożliwiły rozpuszczenie soli w rozpuszczalniku organicznym lub ekstrakcję soli chlorkowych z fazy wodnej<sup>51,52</sup> (Rysunek 9b).

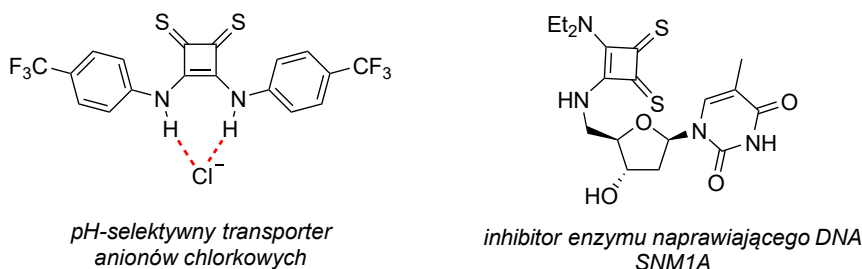


estrów i amidów kwasu kwadratowego z czynnikami wymieniającymi atomy tlenu na siarki otrzymano jego pochodne, czyli estry oraz amidy.



**Schemat 10.** Schemat otrzymywania pochodnych kwasu tiokwadratowego na drodze tionowania grup karbonylowych.

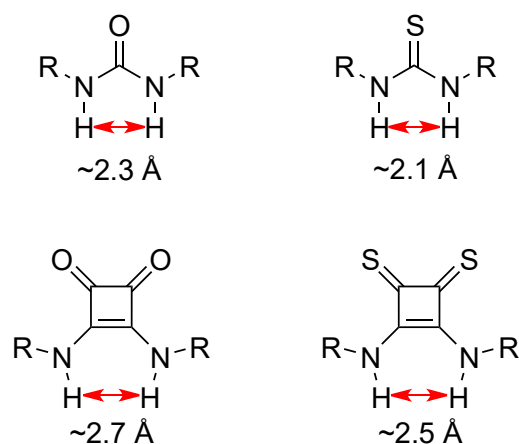
Tak jak w przypadku przejścia z moczników do tiomoczników, amidy kwasu tiokwadratowego wykazują większą kwasowość od analogicznych amidów kwasu kwadratowego.<sup>57</sup> Z tego też względu kompleksy z niektórymi anionami wykazują się większą trwałością od analogicznych pochodnych z niezastąpionymi atomami tlenu.<sup>58</sup> Innym zastosowaniem amidów są inhibitory enzymów naprawiających DNA<sup>59</sup> lub związki w potencjalnych terapiach przeciwnowotworowych.<sup>60</sup>



**Rysunek 11.** Przykładowe związki z podjednostką amidu kwasu tiokwadratowego. **Lewo:** transporter anionów chlorkowych przez błonę lipidową.<sup>58</sup> **Prawo:** inhibitor enzymu naprawiającego DNA.<sup>59</sup>

Dwufunkcyjne katalizatory zawierające podjednostkę amidu kwasu tiokwadratowego wykorzystywano w asymetrycznych reakcjach addycji Michaela kwasu, w których wykazywały większą selektywność od analogicznych amidów kwasu kwadratowego.<sup>61–63</sup>

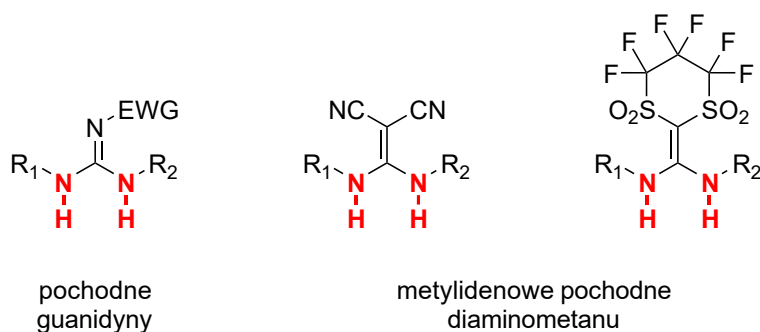
Kluczem do sukcesu w katalizie jest stabilizacja stanu przejściowego reakcji. W przypadku donorów wiązania wodorowego biorących udział w strukturze ma wpływ nie tylko zdolność do utworzenia wiązań wodorowych w ustabilizowaniu (z czym wiąże się kwasowość protonów), ale również wielkość centrum katalitycznego. Poza modyfikacją całego szkieletu katalizatora poprzez dobór odpowiednich grup funkcyjnych przede wszystkim należy zwrócić uwagę na geometrię samego donora, która zależy nie tylko od typu, ale również od wielkości atomów chalcogenowych. Bazując na danych z metod obliczeniowych i analiz rentgenograficznych odległość pomiędzy atomami wodoru w mocznikach wynosi około 2.3 Å<sup>46</sup>, a w tiomocznikach około 2.1 Å.<sup>64</sup> Z kolei w amidach kwasu kwadratowego wynosi około 2.7-2.8 Å<sup>65</sup>, a w analogicznych amidach kwasu tiokwadratowego (obydwa atomy tlenu zastąpione atomami siarki) około 2.5 Å<sup>61</sup> (Rysunek 12).



**Rysunek 12.** Porównanie odległości pomiędzy atomami wodoru donorów wiązania wodorowego pochodnych mocznika, tiomocznika, amidu kwasu kwadratowego oraz tiokwadratowego.

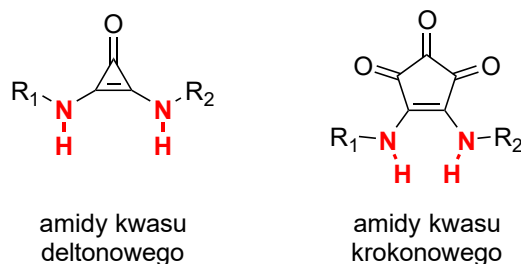
### Inne donory wiązania wodorowego

Strukturalnie zbliżoną do pochodnych mocznika i tiomocznika grupą donorów wiązania wodorowego są pochodne guanidyny. Sama guanidyna posiada właściwości zasadowe ze względu na stabilizację utworzonego ładunku dodatniego poprzez delokalizację, jednakże pochodne zawierające wyciągającą elektrony grupę funkcyjną części iminowej wykazują większą kwasowość protonów.<sup>66</sup> Chiralne pochodne guanidyny są szeroko stosowaną klasą katalizatorów w asymetrycznych reakcjach.<sup>67</sup> Innym przykładem donorów wiązania wodorowego o strukturze podjednostki zbliżonej do moczników są związki wywodzące się od metylenodiaminometanu. Wprowadzenie wyciągających elektrony grup funkcyjnych we fragmencie metylenowym zwiększa polaryzację wiązań N-H, przez co aminowe atomy wodoru stają się dobrymi donorami wiązania wodorowego. Przykładem są pochodne diaminometylidenomalononitrylu, które znalazły zastosowanie w enancjoselektywnych reakcjach Michaela.<sup>68-70</sup> Jeszcze wyższą kwasowością grupy N-H charakteryzują się metylenowe pochodne z grupami sulfonowymi, których efekt indukcyjny dodatkowo jest zwiększony poprzez fluorowane grupy alkilowe. Wykorzystanie chiralnego katalizatora o takiej strukturze w krzyżowej reakcji aldolowej pozwoliło na stereoselektywne otrzymanie produktów z wysokimi wydajnościami.<sup>71</sup>



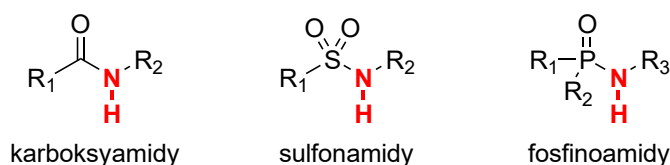
**Rysunek 13.** Struktury pochodnych guanidyny i metylenowych pochodnych diaminometanu.

Do grona związków z dwoma donorami wiązań wodorowych należą również pochodne kwasów „deltonowego” i „krokonowego” z zastąpionymi grupami hydroksylowymi grupami aminowymi. Podobnie do amidów kwasu kwadratowego wykazują one właściwości kwasowe<sup>57</sup> i są także nazywane amidami. W przeciwieństwie do amidów kwasu kwadratowego nie są jednak powszechnie stosowanymi związkami i dotychczas zbadano ich możliwości w tworzeniu kompleksów z jonami chlorkowymi<sup>72</sup>, a w przypadku amidu kwasu krokonowego jako katalizator w reakcji tetrahydropiranolowania fenoli.<sup>73</sup>



**Rysunek 14.** Struktury amidów kwasu deltonowego oraz krokonowego.

Poza związkami zawierającymi podjednostkę złożoną z dwóch donorów wiązania wodorowego należy również wspomnieć o tych zawierających tylko jeden, do których zalicza się amidy. Mimo braku dodatkowego elementu stabilizującego stan przejściowy, katalizatory z pojedynczym donorem w karboksamidach wykazywały wysoką aktywność w asymetrycznych reakcjach.<sup>74,75</sup> Również chiralne pochodne sulfonamidów w porównaniu do strukturalnie podobnych innych donorów wiązania wodorowego charakteryzowały się dużą selektywnością.<sup>76,77</sup> Do grona amidów jako skutecznych donorów wiązania wodorowego należy także zaliczyć organiczne fosfinoamidy.<sup>78</sup> Jednakże fosforamidy, ze względu na silną kwasowość, wykorzystywane są w katalizie kwasowej, nie jako donory wiązania wodorowego.<sup>79-81</sup>

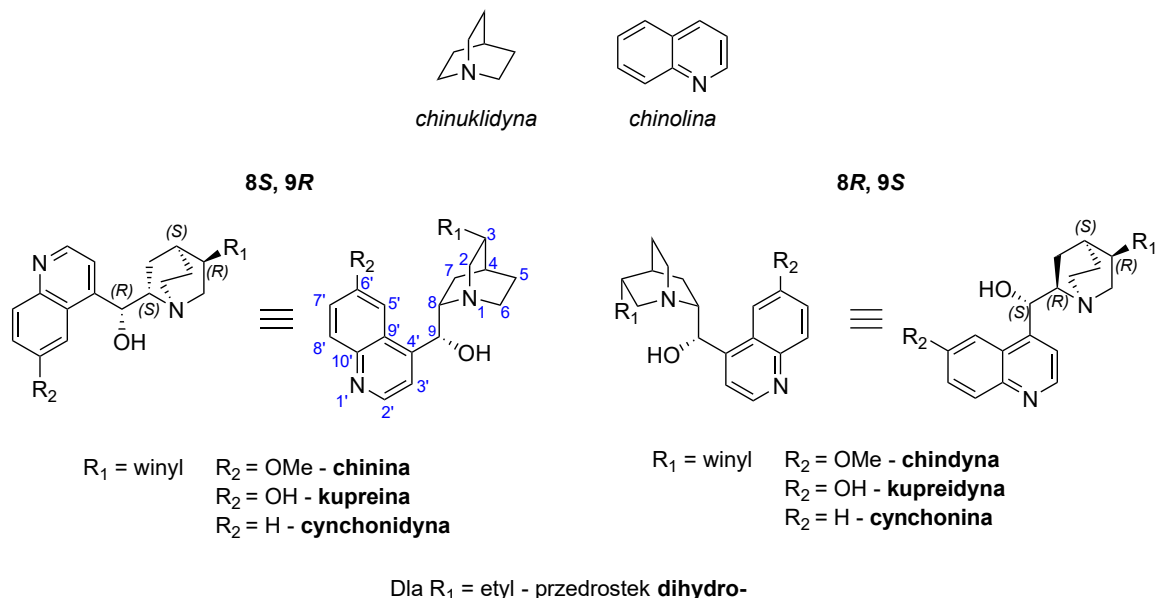


**Rysunek 15.** Struktury amidów kwasu karboksylowego, sulfonowego oraz fosfinowego.

### **Chiralne 1,2-diaminy – pochodne alkaloidów drzewa chinowego oraz *trans*-1,2-diaminocykloheksanu**

Od wieków cywilizacje Południowej Ameryki wykorzystywały lecznicze właściwości kory drzew chinowych, której ekstrakt stosowano w leczeniu gorączki związanej z malarią. W XVI wieku do Europy trafiły pierwsze sprowadzane przez Hiszpan próbki kory stając się powszechnym lekiem przeciwko zimnicy. Jednakże dopiero na początku XIX wyekstrahowano mieszaninę składników czynnych w postaci krystalicznej, a następnie z sukcesem otrzymano czyste alkaloidy odpowiedzialne za działanie medyczne. Po około stu latach od wyizolowania P. Rabe określił strukturę wybranych związków alkaloidowych drzewa chinowego<sup>82,83</sup>, a w połowie XX wieku V. Prelog określił ostateczną ich

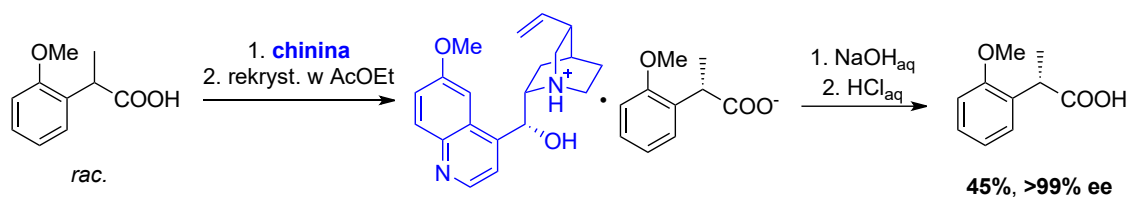
stereochemię.<sup>84</sup> Głównymi alkaloidami izolowanymi z rodziny drzew *Rubiaceae*, zwłaszcza z rodzaju *Cinchona*, są związki złożone z dwóch części – chinuklidynowej i chinolinowej, które różnią się konfiguracją na atomach węgla C-8 i C-9 oraz podstawnikami przy atomach C-3 i C-6'. Kolejną wspólną cechą alkaloidów jest grupa hydroksylowa przy at. C-9. Ogólną strukturę wraz z nazwami poszczególnych związków przedstawiono na Rysunku 16.



**Rysunek 16.** Główne wyodrębnione alkaloidy drzewa chinowego. Przedstawiono przyjętą numerację atomów.

Dodatkowo zgodnie z przyjętą nomenklaturą do nazwy alkaloidu, u którego jeden podstawnik ma przeciwną konfigurację przy zachowanych pozostałych dodaje się przedrostek *epi* wraz z numerem atomu o zmienionej konfiguracji. Oprócz podstawowych alkaloidów wyodrębniono również szereg pochodnych z rozerwanym wiązaniem N-1 – C-8 (chincynol, cynchonicynol) oraz z grupą karbonylową zamiast hydroksylowej (chincyna, cynchonicyna), jak również szereg pochodnych produktów pośrednich biosyntezy.

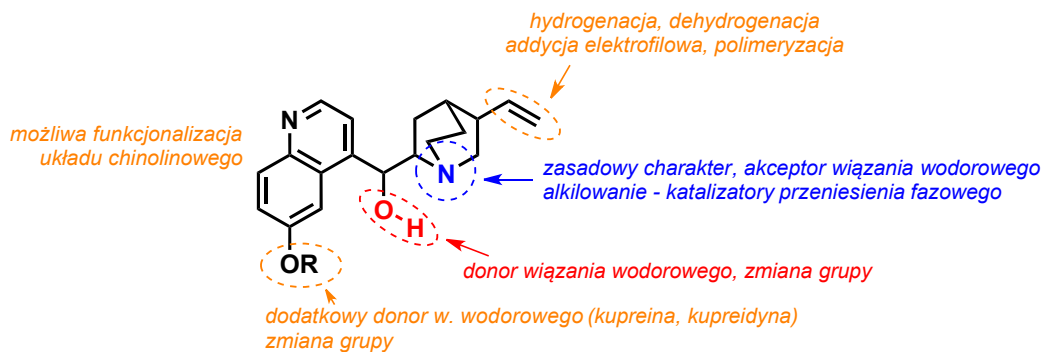
Jednym z pierwszych zastosowań pozamedycznych alkaloidów drzewa chinowego był rozdział racemicznego kwasu winowego na enancjomery za pomocą wytrącania diastereomerycznych soli wykonany przez L. Pasteura w 1853. Ze względu na cenę surowców oraz dostępność, alkaloidy wykorzystywane są również w rozdzielach racemicznych mieszanin innych kwasów karboksylowych<sup>85,86</sup> oraz kwasów fosforowych<sup>87,88</sup> i innych związków fosforoorganicznych.<sup>89</sup> Modyfikacje struktury alkaloidów drzewa chinowego pozwoliły również na uzyskanie odczynników do kompleksowania czystych atropoizomerów 1,1'-binaftylo-2,2'-diolu.<sup>90</sup>



**Schemat 11.** Przykładowa reakcja rozdzielu mieszaniny racemicznej kwasu 2-(2-metoksyfenylo)propionowego poprzez wytrącanie diastereomerycznej soli z chininą i następcze alkaizowanie.<sup>85</sup>



Pierwszą asymetryczną reakcją z alkaloidami drzewa chinowego w roli katalizatora było otrzymywanie  $\alpha$ -cyjanohydryn z 1912 w wykonaniu G. Brediga i P. S. Fiske, jednakże uzyskano niską czystość optyczną produktów.<sup>91</sup> Ze względu na obecność grup funkcyjnych oraz na możliwości wprowadzania nowych szkielet alkaloidów drzewa chinowego jest szeroko wykorzystywanym motywem w syntezie organicznej, także w katalizie.<sup>92,93</sup>

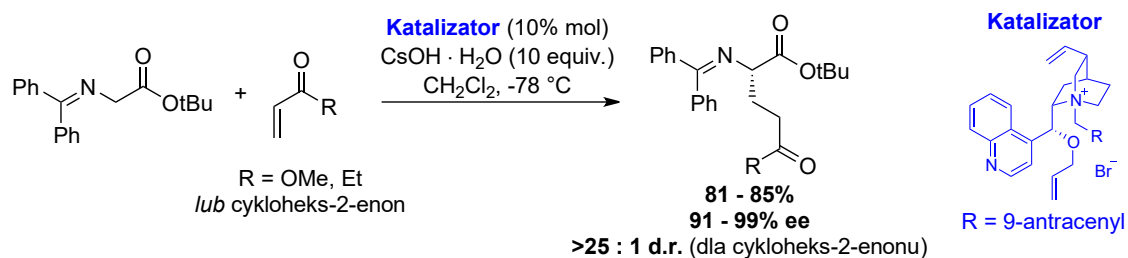


**Rysunek 17.** Główne komponenty alkaloidów drzewa chinowego z ich właściwościami oraz możliwymi transformacjami w kierunku otrzymania związków o określonej funkcji.

Ubogi w elektrony pierścień chinolinowy ogranicza możliwe funkcjonalizacje w pozycjach C-2' na drodze substytucji nukleofilowej<sup>94</sup> lub C-5' w substytucji elektrofilowej.<sup>95,96</sup> Podstawnik hydroksylowy w pozycji C-6' z kolei może zostać zalkilowany lub przekształcony w grupę aminową na drodze reakcji Buchwalda-Hartwiga otwierając drogę do pochodnych alkaloidów z donorem wiązania wodorowego w pozycji C-6'.<sup>97</sup>

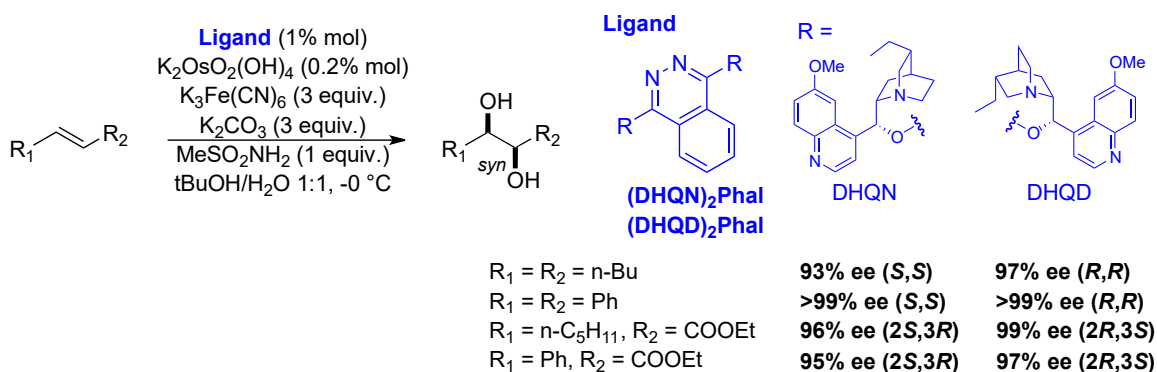
Wiązanie podwójne obecne w niektórych alkaloidach drzewa chinowego stanowi ważny element ze względu na możliwości transformacji, przykładowo poprzez utlenianie<sup>98</sup>, metatezę<sup>99</sup> lub addycję<sup>100</sup> oraz włączenie alkaloidów w strukturę polimerów.<sup>101</sup> Reakcja dehydrogenacji przekształca grupę winylową w etynylową, co pozwala na przyłączanie innych grup w reakcji Sonogashiry<sup>102</sup>, jak również immobilizację na złożu stałym poprzez reakcję typu *click* (1,3-dipolarnej cykloadycji Huisgena).<sup>103</sup>

Alkilowanie chinuklidynowego atomu azotu prowadzi do otrzymania czwartorzędowych soli amoniowych. Jonowy charakter pochodnych alkaloidów pozwala na przeprowadzanie reakcji katalitycznych na granicy faz (PTC) ułatwiając transfer reagentów między nimi. Na selektywność katalizatorów można mieć wpływ poprzez wybór grupy alkilowej, jak również modyfikacje pozostałych fragmentów alkaloidu, które wykorzystywano w epoksydacji olefin<sup>104,105</sup>, addycji Michaela<sup>106,107</sup> czy substytucji w pozycji  $\alpha$  związków karbonylowych.<sup>108</sup>



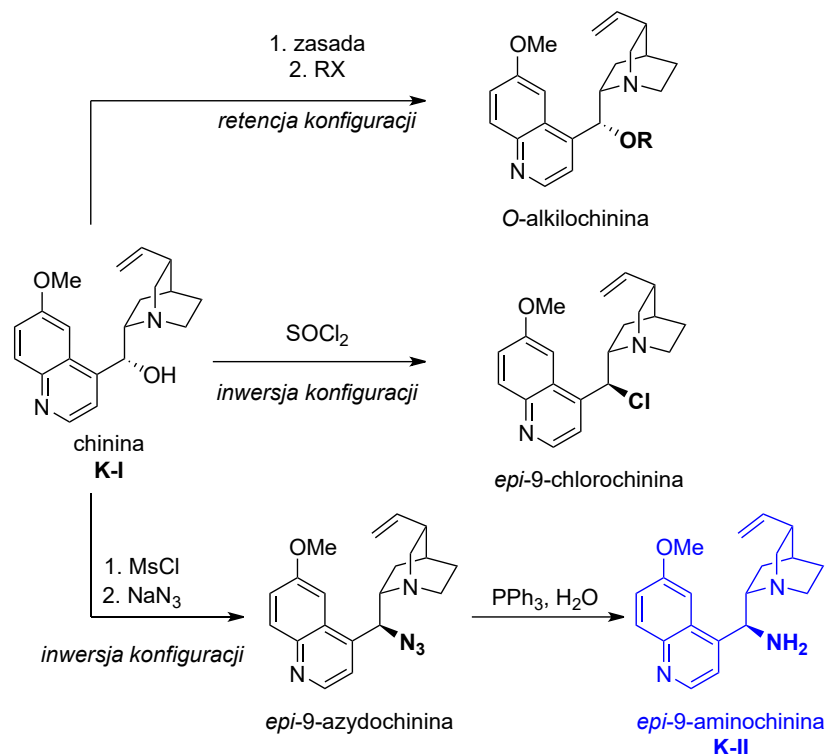
**Schemat 12.** Przykładowa reakcja z wykorzystaniem pochodnej alkaloidów drzewa chinowego jako katalizatora przeniesienia fazowego w addycji Michaela metylenowej pochodnej iminy do  $\alpha,\beta$ -nienasyconych związków karbonylowych.<sup>106</sup>

Atom azotu ponadto jest doskonałym miejscem koordynacyjnym w kompleksach z metalami, m. in. z osmem. Bisalkaloidowe pochodne ftalazyny wykorzystuje się w enancjoselektywnej dihydroksylacji olefin, co zostały po raz pierwszy opisane przez B. Sharplessa.<sup>109</sup> Rolą części ftalazynowej jest utworzenie chelatu wokół atomu osmu poprzez łączenie dwóch fragmentów alkaloidowych oraz udostępnienie drogi podjęcia alkenu do metalu z odpowiedniej strony. Oprócz pochodnych ftalazyny wykorzystywano również pochodne 2,5-pirazyny<sup>110</sup> i antrachinonu.<sup>111</sup>



**Schemat 13.** Przykładowa reakcja enancjoselektywnego *syn*-dihydroksylowania alkenów za pomocą ligandów pochodnych alkaloidów drzewa chinowego (ligandy Sharplessa).<sup>109</sup>

Grupa hydroksylowa w pozycji C-9 także może być przekształcona w grupę alkoksyłową z retencją konfiguracji na drodze substytucji nukleofilowej w halogenkach alkilowych. Wymiana na grupę halogenową za pomocą chlorku tonylu lub pięciochlorku fosforu ze względu na mechanizm reakcji zachodzi z pełną inwersją konfiguracji dając *epi*-9-produkty. Także w reakcji substytucji nukleofilowej za pomocą azydku sodu w estrze metanosulfonowym alkaloidu zachodzi inwersja konfiguracji na at. C-9. Powstały azydek w reakcji Staudingera można przekształcić w I-rzędową grupę aminową tworząc prekursora do syntezy katalizatorów z podjednostką donora wiązania wodorowego, jak moczniki, tiomoczniki, amidy kwasu kwadratowego lub sulfonamidy (Schemat 14).

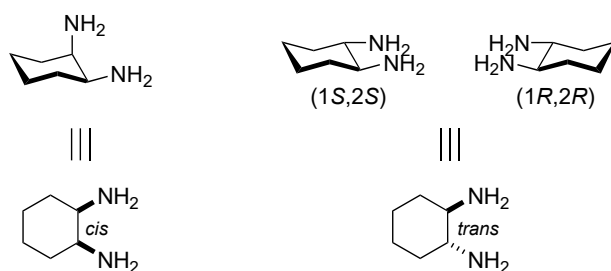


**Schemat 14.** Modyfikacje grupy hydroksylowej w pozycji 9 alkaloidów drzewa chinowego na przykładzie chininy **K-I** wraz ze schematem syntezy epi-9-aminochininy **K-II** na drodze reakcji  $\text{S}_{\text{N}}2$  i następczej reakcji Staudingera.

Przykładowe enancjoselektywne reakcje (zwłaszcza addycje Michaela) z wykorzystaniem pochodnych alkaloidów drzewa chinowego z podjednostką donora wiązania wodorowego zostały opisane w podrozdziale „Dwufunkcyjność katalizatorów” oraz w Części I.

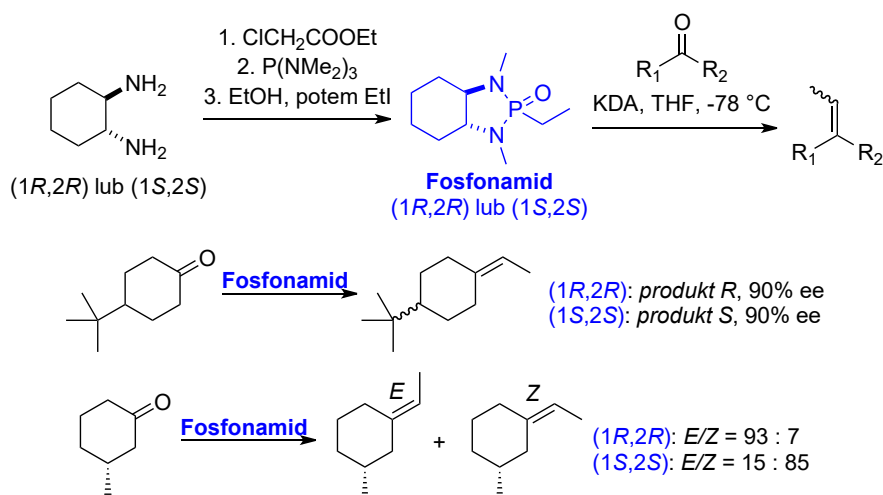
Pomimo znacznych rozmiarów części chinuklidynowej i chinolinowej, rotacje wokół wiązań C-8 – C-9 oraz C-9 – C-4' umożliwiają elastyczne utworzenie konformerów, których geometria będzie promowała podejście substratów z odpowiedniej strony zapewniając skuteczny transfer chiralności.<sup>112</sup> Jednakże w niektórych przypadkach może to być przeszkodą w stabilizacji stanu przejściowego ze względu na większą liczbę stopni swobody. W tym celu możliwy jest wybór innego chiralnego szkieletu 1,2-diaminowego, którego zmniejszona swoboda konformacyjna utworzy bardziej stabilną strukturę stanu przejściowego.

1,2-Diaminocykloheksan (DACH) to produkt uboczny syntezy 1,6-diaminoheksanu będącego substratem w produkcji polimerów, m. in. nylonu 6,6.<sup>113</sup> Techniczny DACH jest mieszaniną izomerów *cis* i racemicznego *trans*. Rozdział na enancjomery wykonuje się poprzez wytrącanie diastereoizomerycznych soli z optycznie czynnym kwasem winowym<sup>114</sup>, co sprawia, że synteza czystych enancjomerów DACH-u charakteryzuje się niską ceną. Oba podstawniki przyjmują pozycje ekwatorialne ze względu na stabilizację struktury wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym. Bliska odległość obu grup wpływa również na silną zasadowość, którą również można wytłumaczyć stabilizacją poprzez utworzenie wiązań wodorowych.<sup>115</sup>



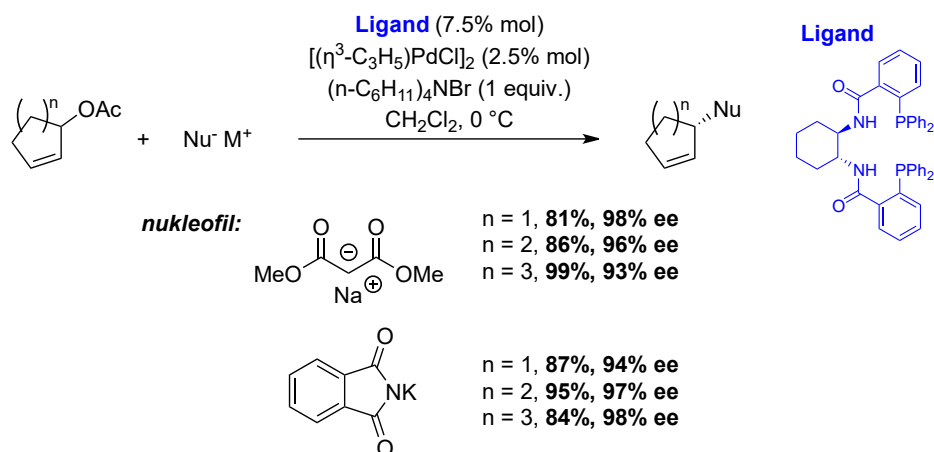
**Rysunek 18.** Struktura 1,2-diaminocykloheksanu jako dwóch izomerów *cis* (lewo) i *trans* (prawo).

*trans*-1,2-Diaminocykloheksan wykorzystywano jako chiralny substrat w syntezie olefin z pochodnych cykloheksanonu. W reakcji diaminy z chlorooctanem etylu, tris(dimetyloamino)fosfiną oraz jodkiem etylu otrzymano chiralne cykliczne fosfonoamidy, które w następczej deprotonacji w pozycji  $\alpha$  grupy alkilowej zachowywały się jak nukleofile w addycji do grupy karbonylowej z jednoczesną cyklizacją [2+2], by w ostatnim etapie eliminacji prowadzić do otrzymania olefin z satysfakcjonującymi nadmiarami enancjomerycznymi. Zastosowanie DACH-u o przeciwnej konfiguracji skutkowało otrzymaniem przeciwnego izomeru, jednakże stosunek izomeryczny zależał od substratu<sup>116</sup> (Schemat 15).



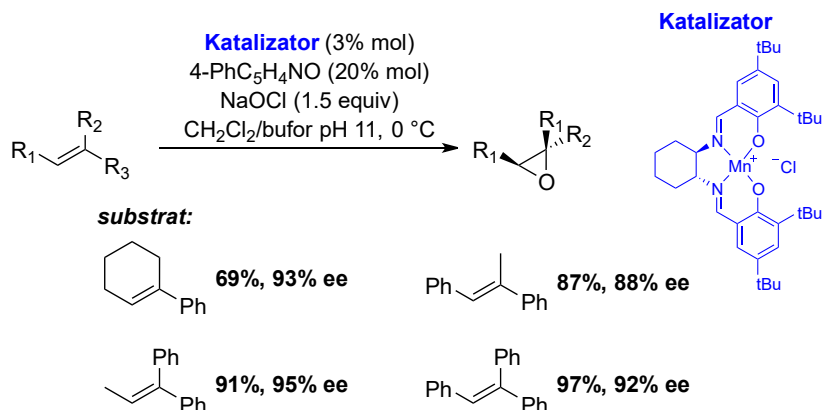
**Schemat 15.** Synteza olefin z ketonów z wykorzystaniem chiralnych fosfonoamidów pochodnych *trans*-1,2-diaminocykloheksanu.

Reakcja Tsuji-Trosta to katalizowana palladem substytucja nukleofilowa w pozycji allilowej. Regioselektywność reakcji jest kontrolowana poprzez aspekty elektronowe substratu, twardość nukleofila oraz geometrię utworzonego kompleksu  $\pi$ -allilowego promującą podejście nukleofila od odpowiedniej strony. Zastosowanie ligandów fosfinowych zwiększa selektywność układu katalitycznego, a w połączeniu z chiralnym szkieletem pozwala również na otrzymanie produktów o wysokiej czystości optycznej. Jedną z klas takich ligandów są ligandy Trosta oparte o strukturę *trans*-1,2-diaminocykloheksanu charakteryzujące się wysoką selektywnością przy doborze odpowiednich podstawników części fosfinowych.<sup>117-119</sup>



**Schemat 16.** Przykładowa reakcja allilowej substytucji nukleofilowej katalizowanej kompleksem palladu z ligandem Trosta o szkieletcie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu.<sup>120</sup>

Pierwotne ligandy o szkieletcie Salenu syntezowano w reakcji kondensacji aldehydu salicylowego z etylenodiaminą tworząc iminy zdolne do kompleksowania metali przejściowych ułatwiając wprowadzanie ich do fazy organicznej. Kompleksy charakteryzują się dużą trwałością, co sprawia że należą one do klasy uprzywilejowanych struktur katalitycznych w syntezie organicznej. Ligandy można również otrzymać z innych diamin, jak *o*-fenylenodimania. Produkty reakcji z chiralnym *trans*-1,2-diaminocykloheksanem umożliwiają asymetryczną katalizę kwasami Lewisa. Selektywność kompleksu będącego katalizatorem reakcji można modulować poprzez wprowadzanie odpowiednich grup funkcyjnych części salicylowej oraz wymianę atomu centralnego. Układy chiralnych katalizatorów salenowych wykorzystywano w wielu reakcjach<sup>121</sup>, m. in. asymetrycznej epoksydacji<sup>122,123</sup> czy reakcji Dielsa-Aldera.<sup>124</sup>



**Schemat 17.** Przykładowa reakcja epoksydacji olefin katalizowana chiralnym kompleksem salenu i manganu.<sup>123</sup>

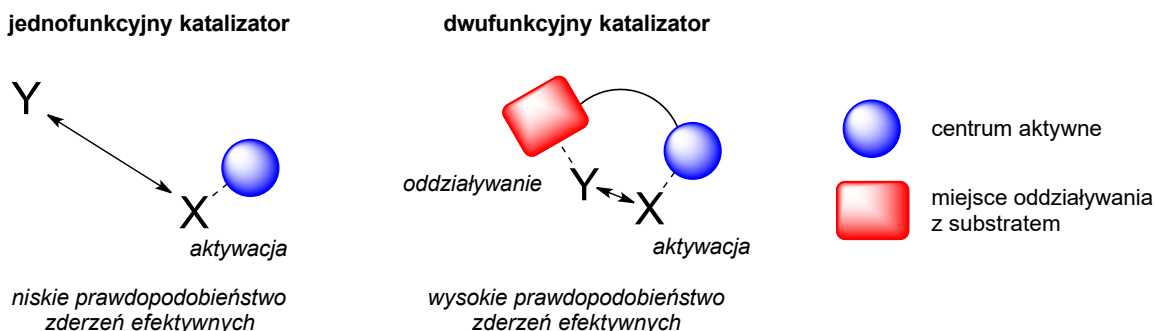
Wiele pochodnych *trans*-1,2-diaminocykloheksanu w roli nośników chiralności bądź dwufunkcyjnych katalizatorów z podjednostką donora wiązania wodorowego wykorzystywano również w innych asymetrycznych reakcjach.<sup>125,126</sup> Wybrane przykłady przedstawiono bardziej szczegółowo w podrozdziale „Dwufunkcyjność katalizatorów” oraz w Części I.

## Dwufunkcyjność katalizatorów

Przemiany chemiczne mogą opierać się nie tylko na jednym cyklu katalitycznym, ale na dwóch i więcej, w których substraty przekształcane są w konkretne indywidua zdolne do dalszej reakcji. Kokataliza to proces oparty o wykorzystanie dwóch lub więcej katalizatorów wchodzących w skład różnych, ale powiązanych ze sobą cykli katalitycznych.

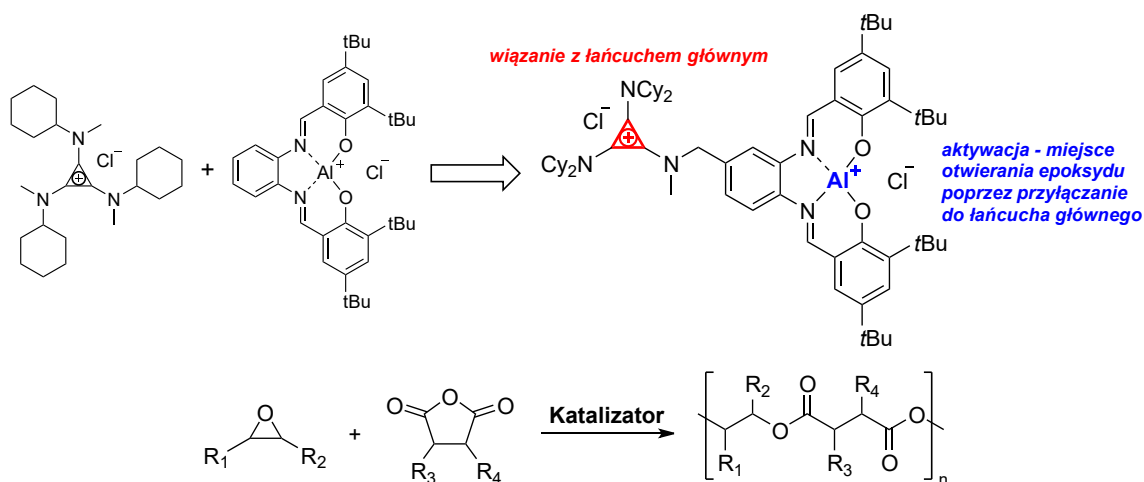
W technologii chemicznej pod pojęciem dwufunkcyjnej katalizy kryją się reakcje stosujące heterogeniczny układ dwóch katalizatorów do przemian. Przykładowo nanoszony tlenek indu (III) na powierzchnię zeolitów pozwolił na konwersję mieszaniny dwutlenku węgla i wodoru w węglowodory o krótkich łańcuchach, poprzez utworzenie metanolu na tlenku, a następnie konwersję w alkanany w porach zeolitu.<sup>127</sup> Innym przykładem jest produkcja odnawialnego paliwa lotniczego z izoeugenolu za pomocą bimetalicznego platynowo-renowego katalizatora.<sup>128</sup>

Jednakże w chemii organicznej katalizatorem dwufunkcyjnym nazywany jest związek zawierający dwie grupy o różnej funkcji, które biorą udział w syntezie. W zdecydowanej większości przypadków rolą jednej grupy jest utworzenie kompleksu z substratem, natomiast druga grupa aktywuje substrat związany lub inny. Bliskość obu elementów katalizatora zwiększa prawdopodobieństwo zajścia reakcji ze względu na lokalne duże stężenie substratów, co pozwala na obniżenie ilości użytego katalizatora.



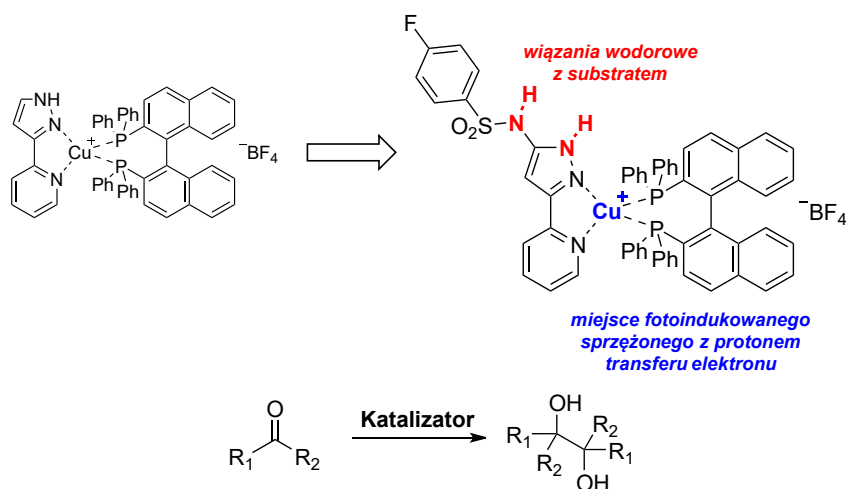
**Schemat 18.** Porównanie struktury i działania katalizatora jednofunkcyjnego oraz dwufunkcyjnego.

Oddziaływania katalizator-substrat mogą mieć naturę jonową lub wiązania wodorowego. Przykładowo w kopolimeryzacji z otwarciem pierścienia epoksydów i bezwodników kwasowych zastosowanie dwufunkcyjnego katalizatora o szkielecie Salenu z kwasem Lewisa wraz z przyłączonym kationem cyklopropanowym pozwoliło na selektywną polimeryzację nawet przy zmniejszeniu stężenia katalizatora. Zastosowanie pary kokatalizatorów kwasu Lewisa oraz kationu nie wykazywało tak dużej aktywności przy zmniejszonej ilości w stosunku do substratów<sup>129</sup> (Schemat 19).



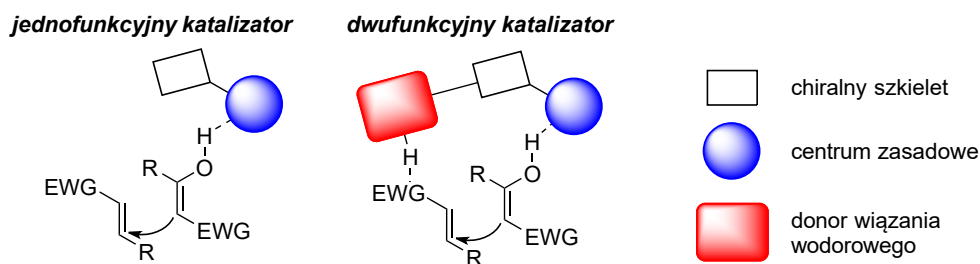
**Schemat 19.** Kataliza dwufunkcyjna wychodząca pierwotnie z kokatalizy: katalizator w kopolimeryzacji z otwarciem pierścienia epoksydów i bezwodników kwasowych.<sup>129</sup>

Z kolei zwiększoną aktywność katalityczną zaobserwowano również w katalizowanym kompleksem miedzi (I) fotochemicznym sprzężeniu typu pinakolowego, gdy do struktury katalizatora przyłączono dodatkową grupę będącą donorem wiązania wodorowego. Element sulfonamidu stanowił doskonały motyw utworzenia kompleksu z aromatycznym ketonem, który po następczym fotoindukowanym sprzężonym z protonem transferze elektronu tworzył wiązanie C-C z kolejną cząsteczką. Reakcja syntezy dioli okazała się równie skuteczna dla serii aromatycznych aldehydów<sup>130</sup> (Schemat 20).



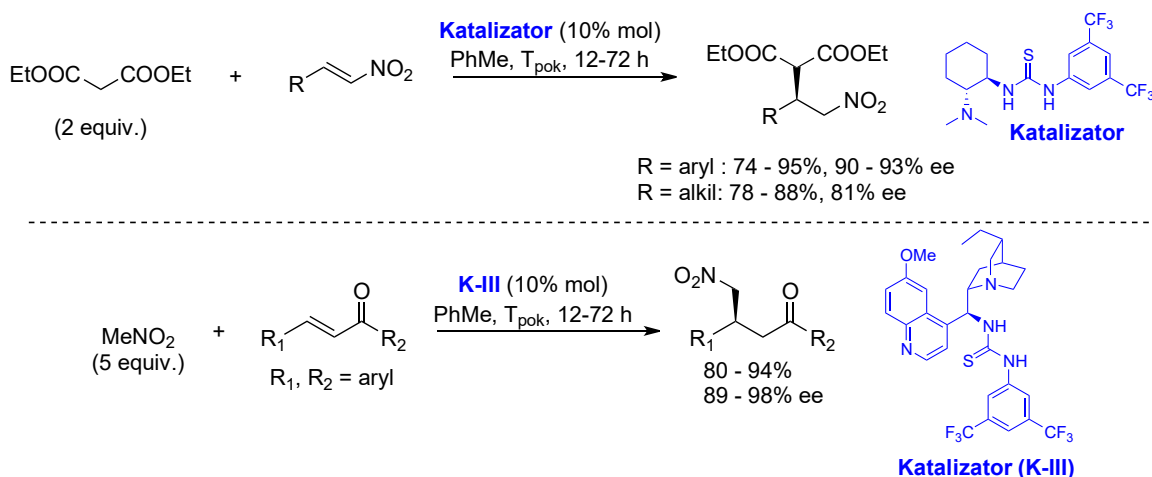
**Schemat 20.** Kataliza dwufunkcyjna wychodząca pierwotnie z katalizy jednofunkcyjnej: katalizator w fotoindukowanym sprzężeniu typu pinakolowego.<sup>130</sup>

Asymetryczna addycja Michaela to duży i wciąż eksplorowany obszar syntezy związków chiralnych. Popularnymi chiralnymi katalizatorami były i wciąż są kompleksy metali<sup>131,132</sup>, jednakże dopiero na przełomie XX i XXI wieku rozwinął się obszar asymetrycznej organokatalizy, w tym organokatalizy dwufunkcyjnej. W przypadku addycji Michaela, katalizatory te w swojej strukturze zawierają centrum zasadowe oraz podjednostkę donora wiązania wodorowego. Przewagę nad innymi układami katalitycznymi zyskano dzięki możliwości tworzenia oddziaływań jednocześnie z oboma substratami, a bliskość obu centrów umożliwia większą kontrolę nad transferem chiralności w stanie przejściowym.



**Schemat 21.** Porównanie struktury i działania jednofunkcyjnego oraz dwufunkcyjnego chiralnego katalizatora w reakcjach addycji Michaela.

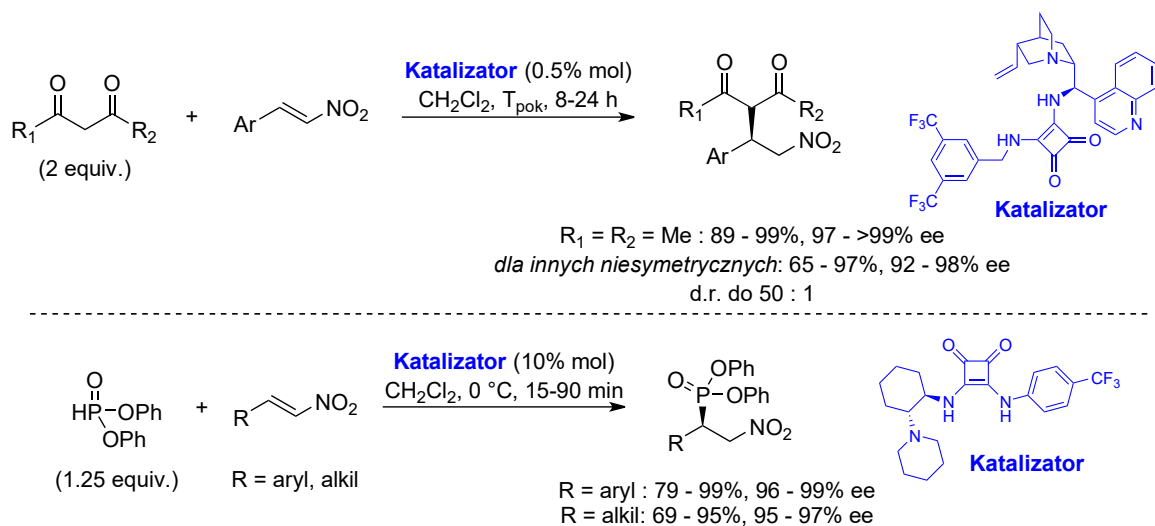
Jednym z pierwszych przykładów zastosowania dwufunkcyjnego katalizatora z centrum zasadowym oraz donorem wiązania wodorowego było zastosowanie alkaloidów drzewa chinowego w addycji sulfa-Michaela pochodnych tiofenolu do cyklicznych  $\alpha,\beta$ -nienasyconych ketonów<sup>133</sup>, ale dopiero na początku XXI wieku gałąź dwufunkcyjnej organokatalizy znacznie bardziej się rozwinęła. Wtedy to otrzymano nową klasę dwufunkcyjnych katalizatorów z podjednostką tiomocznika wykorzystanych w reakcjach addycji Michaela.<sup>134,135</sup>



**Schemat 22.** Addycja Michaela malonianu dietylu do pochodnych nitroetenu katalizowana tiomocznikiem o szkielecie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu<sup>134</sup> oraz addycja Michaela nitrometanu do pochodnych chalkonu katalizowana tiomocznikiem o szkielecie *epi*-9-aminodihydrochininy (**K-III**).<sup>135</sup>

Z kolei pionierskie badania nad wykorzystaniem dwufunkcyjnych katalizatorów z podjednostką amidu kwasu kwadratowego wykonała grupa badawcza V. Rawala, które z powodzeniem zastosowano w asymetrycznej addycji Michaela związków 1,3-dikarbonylowych do pochodnych nitroetenu<sup>65</sup> (Schemat 23, Góra) lub addycji fosfa-Michaela difenylofosfonianu także do pochodnych nitroetenu<sup>136</sup> (Schemat 23, Dół). Katalizatory wykazywały się wysoką aktywnością oraz selektywnością w szerokim zakresie pochodnych nitroetenu.





**Schemat 23.** Addycja Michaela związków 1,3-dikarbonylowych do pochodnych nitroetenu katalizowana amidem kwasu kwadratowego o szkieletcie *epi-9-aminocynchoniny*<sup>65</sup> oraz addycja fosfa-Michaela difenylofosfonianu do pochodnych nitroetenu katalizowana tiomocznikiem o szkieletcie *epi-9-aminodihydrochininy*.<sup>136</sup>

## Cel pracy

Celem niniejszej pracy naukowej była synteza nowych dwufunkcyjnych katalizatorów zawierających podjednostkę donora wiązania wodorowego. W szczególności opracowano ścieżki syntezy nowych związków oraz badano ich efektywność katalityczną w wybranych enancjoselektywnych bądź regioselektywnych reakcjach. Ze względu na precedensy i doniesienia literaturowe zdecydowałem się w pierwszej kolejności na badania nad efektywnością struktur z podjednostką amidu kwasu kwadratowego lub tiomocznika.

W Części I pracy przedstawiłem ścieżki otrzymywania nowych chiralnych katalizatorów o symetrii osiowej  $C_2$  i  $C_3$  w celu wykazania możliwości kooperatywnej katalizy pomiędzy poszczególnymi podjednostkami katalitycznymi oraz porównania ich aktywności katalitycznej z wybranymi znanymi strukturami w asymetrycznych reakcjach addycji Michaela. Kolejną klasą katalizatorów, które zostały zsyntezowane były katalizatory zawierające dodatkową podjednostkę donora wiązania wodorowego umożliwiającą zwiększenie liczby interakcji katalizatora z substratami w stanie przejściowym w celu jego efektywniejszej stabilizacji. Nowe związki zostały wykorzystane w asymetrycznej addycji Michaela dotąd mało poznanej klasy *S*-tioestrów o charakterze nukleofili do wybranych akceptorów.

W Części II pracy zaprezentowałem metody syntezy dwufunkcyjnych templatów z podjednostką donora wiązania wodorowego zawierające ugrupowanie nakierowujące insercję metalu w odpowiednią pozycję podczas C-H aktywacji wybranych związków aromatycznych. Porównałem aktywność katalityczną struktur zawierających podjednostkę amidu kwasu kwadratowego, tiomocznika i mocznika oraz ugrupowanie nitrylowe bądź pirydylowe do kierowania atomu metalu.

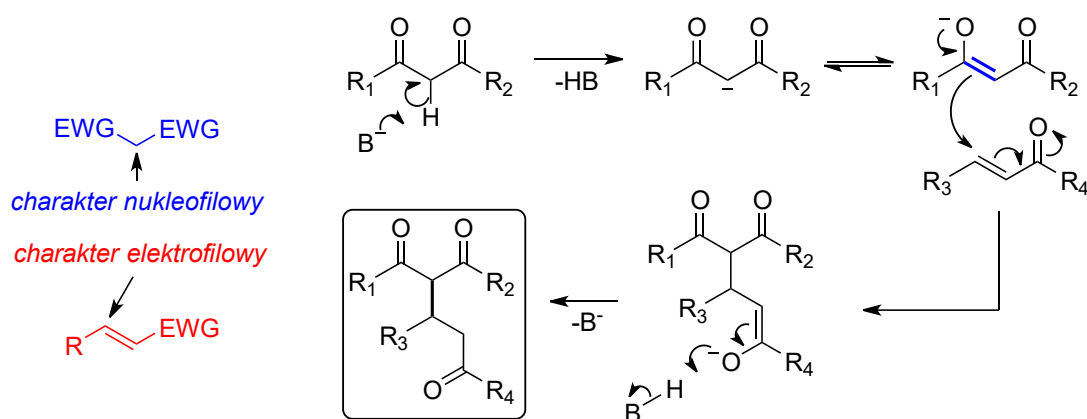
W Części III pracy przedstawiłem badania o odmiennej tematyce, jednakże zawierające w swoich założeniach wykorzystywanie związków z podjednostką donora wiązania wodorowego. Przy współpracy z innymi zespołami badawczymi opracowałem ścieżkę syntezy podjednostki mającej potencjalne zastosowanie w kontroli struktury peptydu. Kolejnym celem były badania nad fotoindukowaną cyklizacją [2+2], w której potencjalne zastosowanie mogą mieć związki z donorem wiązania wodorowego.



# Część I – Donory wiązania wodorowego w reakcjach addycji Michaela

## Addycja Michaela

Addycja Michaela to szczególny rodzaj 1,4-addycji nukleofilowej do wiązania podwójnego. Po raz pierwszy zaobserwowana w 1883 roku przez T. Komnesos'a została dokładniej poznana przez A. Michaela w 1887 roku, kiedy to zaprezentował addycję estru dietylowego kwasu malonowego do cynamonianu etylu katalizowaną etanolanem sodu. W pierwszym etapie zasada deprotonuje donora tworząc stabilny anion enolanowy. Powstały nukleofil tworzy wiązanie C-C z akceptorem będącym ubogim w elektrony układem wiązania  $\alpha,\beta$ -nienasyconego z grupami wyciągającymi elektrony. Powstały nowy anion enolanowy, będący silniejszą zasadą od alkoholu, przyjmuje proton tworząc enol, który poprzez tautomeryzację przechodzi w produkt końcowy.



**Schemat 24.** Mechanizm addycji Michaela donora 1,3-dikarbonylowego do  $\alpha,\beta$ -nienasyconego karbonylowego akceptora.

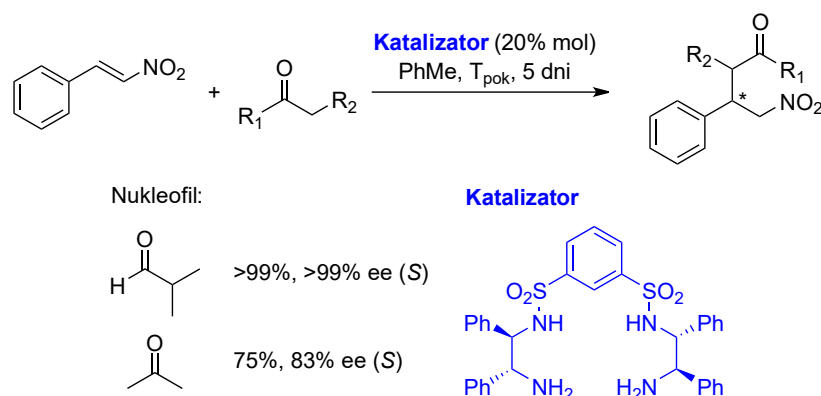
Rolę donora w reakcji mogą pełnić związki z protonem  $\alpha$  o tzw. kwasowym charakterze, czyli ketony, estry, związki z grupą nitrową i nitrylową, natomiast akceptora związki nienasycone z grupą wyciągającą elektrony w pozycji winylowej. Donorami mogą być również związki o charakterze nukleofilowym, jak związki z atomem azotu (aza-Michael), fosforu (fosfa-Michael), tlenu (oksa-Michael) lub siarki (sulfa-Michael).

## Kataliza kooperatywna w strukturach z wieloma podjednostkami donora

Jedynym elementem symetrii, który mogą posiadać chiralne cząsteczki jest właściwa oś symetrii C<sub>n</sub>. Ze względu na swoje właściwości przestrzenne chiralne cząsteczki wykorzystywane w katalizie o symetrii osiowej C<sub>2</sub><sup>137</sup> lub C<sub>3</sub><sup>138</sup> ograniczają liczbę możliwych interakcji z substratami i tym samym wykazują większą selektywność od swoich chiralnych odpowiedników bez właściwej osi. Katalizatory posiadające więcej niż jedno centrum katalityczne mogą wykazywać podobieństwa do enzymów posiadających wiele wnek katalitycznych. Nie tylko pozwala to na zwiększenie szybkości reakcji poprzez umożliwienie przeprowadzenia reakcji w wielu centrach bez konieczności zwiększenia stężenia katalizatora, ale również poprzez odpowiednie projektowanie struktury

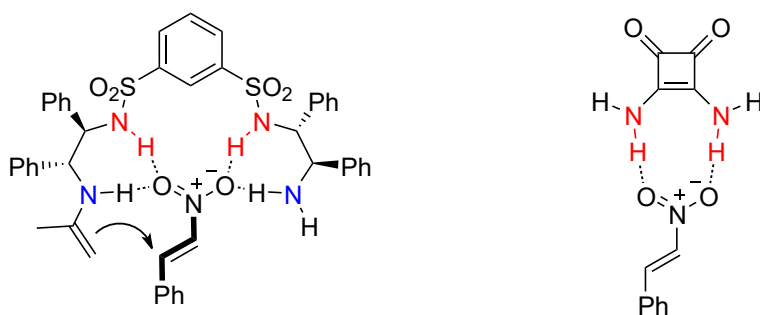
katalizatorów wielocentrowych umożliwia lepszą stabilizację stanu przejściowego lub wytworzenie kooperatywności poszczególnych centrów. Należy również brać pod uwagę kształt całego katalizatora ograniczający możliwe struktury stanu przejściowego i tym samym zmniejszający prawdopodobieństwo utworzenia drugiego enancjomeru lub niepożądanego diastereoizomeru. Względna prostota syntezy sprawiła, że w organokatalizie wykorzystywano z sukcesem wiele dwufunkcyjnych katalizatorów z podjednostką donora wiązania wodorowego o symetrii osiowej C<sub>2</sub> oraz C<sub>3</sub>.

Na wysoką aktywność oraz selektywność układów osiowosymetrycznych mogą mieć wpływ dwa możliwe aspekty. Pierwszy z nich to bliska odległość od siebie dwóch i więcej podjednostek donora wiązania wodorowego w strukturze, co pozwala na zwiększenie liczby możliwych wiązań wodorowych substratu z katalizatorem i tym samym większą stabilizację stanu przejściowego reakcji. Również bliska odległość centrów zasadowych występujących w rzeczonych strukturach promuje podejście nukleofila z preferowanej strony do elektrofila. W addycji Michaela związków karbonylowych do β-nitrostyrenu dużą enancjoselektywnością charakteryzował się katalizator bissulfonamidowy pochodna (1*R*,2*R*)-1,2-difenyloetylenodiaminy (DPEN) z kwasem benzeno-1,3-disulfonowym jako elementem C<sub>2</sub>-symetrycznym.<sup>139</sup> W reakcji aldehydu izomasłowego z β-nitrostyrenem otrzymano produkt z wysoką wydajnością i doskonałym nadmiarem enancjomerycznym. Z kolei z acetonem uzyskano produkt z nieznacznie niższą wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym.



**Schemat 25.** Addycja Michaela związków karbonylowych do β-nitrostyrenu z wykorzystaniem katalizatora bissulfonamidowego o symetrii osiowej C<sub>2</sub>.

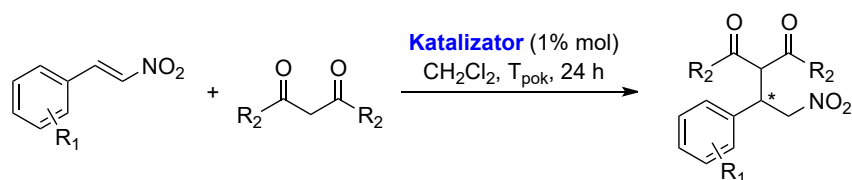
Obecność pierwszorzędowej grupy aminowej okazała się być kluczowa do przeprowadzenia reakcji. Zamiana części chiralnej na pochodną amidu (*R*)-fenyloglicyny w strukturze katalizatora skutkowałą całkowitym zahamowaniem aktywności katalitycznej, co wykazało konieczność jednoczesnej aktywacji enaminowej oraz wiązanie akceptora przez podjednostki sulfonamidowe. Postulowany stan przejściowy zakładał występowanie wiązań wodorowych pomiędzy podjednostkami sulfonamidowymi i grupami aminowymi, a grupą nitrową akceptora, co pozwoliło to na większą stabilizację stanu przejściowego (Rysunek 19, Lewo). Podobny mechanizm utworzenia wielocentrowego wiązania wodorowego z akceptorem zaobserwowano również w innych katalizatorach o symetrii osiowej C<sub>2</sub>, jak bistiomocznikowych<sup>140</sup> oraz z dwoma podjednostkami amidu kwasu kwadratowego.<sup>141,142</sup>



**Rysunek 19. Lewo:** Proponowany stan przejściowy addycji Michaela acetonu do  $\beta$ -nitrostyrenu z wykorzystaniem katalizatora bissulfonamidowego o symetrii osiowej  $C_2$ . Kolorem czerwonym zaznaczono donory wiązania wodorowego, kolorem niebieskim zaznaczono atom azotu części zasadowej katalizatora. Zaczerpnięto z publikacji Servín i inni.<sup>139</sup>  
**Prawo:** kompleks  $\beta$ -nitrostyrenu z amidem kwasu kwadratowego na podstawie badań Klare i inni.<sup>143</sup>

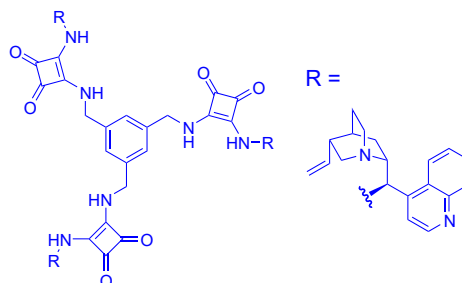
Obliczenia kwantowo-mechaniczne wykazały znaczne podobieństwa struktury kompleksu akceptora z katalizatorem do kompleksu z amidem kwasu kwadratowego, którego dane znane są z literatury (Rysunek 19, Prawo).<sup>143</sup> Długości wiązań wodorowych są bardzo zbliżone (2.07 Å dla sulfonamidu i 2.11 Å dla amidu kwasu kwadratowego), jak również ich energie (8.8 kcal/mol oraz 8.3 kcal/mol odpowiednio). Znaczną różnicą charakteryzowały się jedynie kąty pomiędzy atomami N-H $\cdots$ O, które dla kompleksu z bissulfonamidem wynosiły 168° i 170°, a dla kompleksu z amidem kwasu kwadratowego wynosiły 177° i 179°. Dalsze obliczenia z wykorzystaniem innego katalizatora o symetrii  $C_2$  pochodnej kwasu 4,4'-bifenylodisulfonowego wykazały, że odległość pomiędzy podjednostkami sulfonamidowymi jest zbyt duża do wiązania pojedynczego akceptora, ale odpowiednia do przeprowadzania reakcji addycji Michaela przez oba ramiona katalizatora niezależnie.

Drugim aspektem, który może mieć duży wpływ na skuteczność katalityczną jest możliwość kooperatywnej katalizy pomiędzy poszczególnymi podjednostkami katalizatora. Jednym z przykładów, gdzie postulowano taki mechanizm, była addycja związków 1,3-dikarbonylowych do  $\beta$ -nitrostyrenu z wykorzystaniem  $C_3$ -symetrycznych katalizatorów o chiralnym szkielecie *epi*-9-aminocynchoniny z amidami kwasu kwadratowego jako podjednostkami donora wiązania wodorowego i z 1,3,5-tris(aminometylo)benzenem jako centralnym elementem nadającym symetrię.<sup>144</sup> Zastosowanie katalizatora pozwoliło na otrzymanie produktu addycji acetyloacetonu do  $\beta$ -nitrostyrenu z dobrą wydajnością i doskonałym nadmiarem enancjomerycznym przy niskim stężeniu katalizatora. Bardzo dobre wyniki osiągnęto również dla innych pochodnych  $\beta$ -nitrostyrenu podstawionych w pierścieniu aromatycznym, jak również dla 1,3-difenylopropano-1,3-dionu w roli nukleofila (Schemat 26).



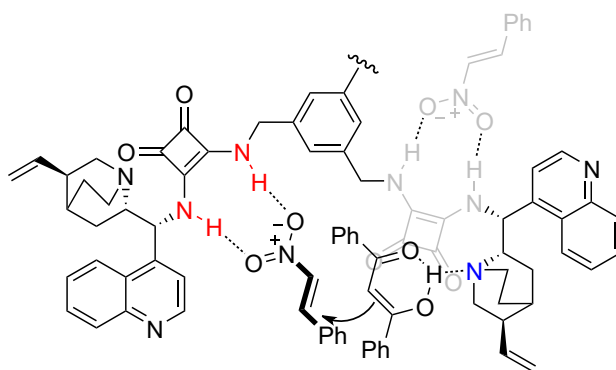
R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Me: 93%, 97% ee  
 R<sub>1</sub> = 2-Br, R<sub>2</sub> = Me: 88%, 93% ee  
 R<sub>1</sub> = 4-Br, R<sub>2</sub> = Me: 94%, 90% ee  
 R<sub>1</sub> = 2-OMe, R<sub>2</sub> = Me: 83%, 92% ee  
 R<sub>1</sub> = 4-OMe, R<sub>2</sub> = Me: 89%, 90% ee  
 R<sub>1</sub> = 2,4-Cl<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = Me: 87%, 95% ee  
 R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Ph: 92%, 91% ee

**Katalizator**



**Schemat 26.** Addycja Michaela związków 1,3-dikarbonylowych do pochodnych  $\beta$ -nitrostyrenu z wykorzystaniem katalizatora trisamidu kwasu kwadratowego o symetrii osiowej C<sub>3</sub>. Przedstawiono wybrane wyniki z publikacji.<sup>144</sup>

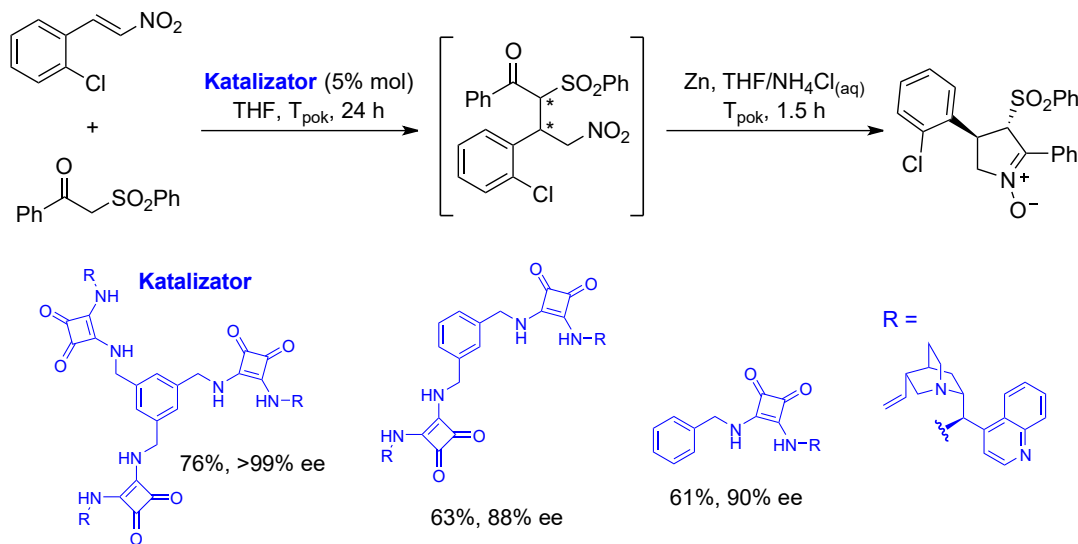
Wymiana jednostki centralnej katalizatora na tris(2-aminoetylo)aminę spowodowała obniżenie wartości nadmiaru enancjomerycznego produktu addycji acetyloacetonu do  $\beta$ -nitrostyrenu do 82% ee. Z kolei katalizator z wprowadzonymi trzema grupami metylowymi do centralnej struktury tris(aminometylo)benzenu wykazał jeszcze mniejszą selektywność w porównaniu do pierwotnego katalizatora (63% ee). Otrzymane wyniki stanowiły potwierdzenie zakładanej teorii o kooperatywności jednostek katalitycznych całego katalizatora, gdzie wymagana jest zachowana sztywność struktury, jak i wolna przestrzeń do odpowiedniej stabilizacji stanu przejściowego. Podjednostka donora wiązania wodorowego jednej części katalizatora tworzy kompleks z akceptorem. Następnie chinuklidynowy fragment pochodnej alkaloidu drzewa chinowego z drugiej części katalizatora stabilizuje formę enolową nukleofila i poprzez wytworzenie zawady sterycznej nakierowuje go na jedną stronę akceptora (Rysunek 20).



**Rysunek 20.** Proponowany stan przejściowy addycji Michaela 1,3-difenylopropan-1,3-dionu do  $\beta$ -nitrostyrenu z wykorzystaniem katalizatora trisamidu kwasu kwadratowego o symetrii osiowej C<sub>3</sub>. Kolorem czerwonym zaznaczono donory wiązania wodorowego, kolorem niebieskim zaznaczono atom azotu części zasadowej katalizatora. Zaczerpnięto z publikacji Min i inni.<sup>144</sup>

Grupa badawcza wykorzystała ten sam katalizator o symetrii osiowej C<sub>3</sub> w addycji Michaela  $\beta$ -ketosulfonu do pochodnych  $\beta$ -nitrostyrenu i następczej reduktywnej cyklizacji otrzymując cykliczne nitrony z dobrymi wydajnościami i wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi.<sup>145</sup> Zastosowanie katalizatora o symetrii C<sub>2</sub> z centralnym elementem

1,3-bis(aminometylo)benzenu lub katalizatora bez symetrii osiowej doprowadziło do otrzymania produktów z wyraźnie niższymi nadmiarami enancjomerycznymi, co potwierdziło wcześniejsze przypuszczenia o występowaniu zjawiska kooperatywności (Schemat 27).



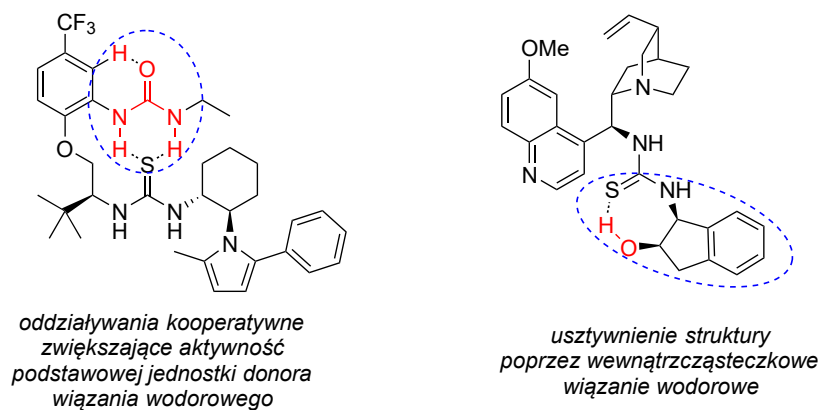
**Schemat 27.** Addycja Michaela β-ketosulfonu do pochodnej β-nitrostyrenu i następcza reduktywna cyklizacja z wykorzystaniem katalizatora trisamidu kwasu kwadratowego o symetrii osiowej C<sub>3</sub>, bisamidu kwasu kwadratowego o symetrii osiowej C<sub>2</sub> oraz amidu kwasu kwadratowego bez symetrii osiowej.

### Katalizatory z dodatkową podjednostką donora wiązania wodorowego

Kluczowym elementem w enancjoselektywnej organokatalizie jest odpowiednia stabilizacja stanu przejściowego reakcji. Zbyt słaba prowadzi do otrzymania w najlepszym przypadku mieszaniny enancjomerów, z kolei zbyt silne oddziaływania katalizatora z substratem mogą całkowicie uniemożliwić przyłączenie drugiego substratu. Wśród katalizatorów z podjednostkami donora wiązania wodorowego często obserwowany jest trend zwiększenia selektywności katalizatora wraz ze wzrostem kwasowości protonu donora, jednakże nie jest to warunek wystarczający.<sup>146</sup>

Wprowadzenie dodatkowego elementu będącego donorem wiązania wodorowego może w różny sposób wpływać pozytywnie na aktywność katalizatora. Utworzenie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego pomiędzy drugorzędowym donorem a pierwszorzędowym może zwiększyć siłę wiązań wodorowych pomiędzy katalizatorem a substratem, a także usztywnić strukturę obniżając wkład entropowy w utworzenie stanu przejściowego<sup>147,148</sup> (Rysunek 21, Lewo). Istnieje także możliwość utworzenia wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego w celu usztywnienia struktury katalizatora i tym samym wyeliminowanie konformacji stanu przejściowego prowadzących do niepożądanych produktów<sup>149</sup> (Rysunek 21, Lewo).

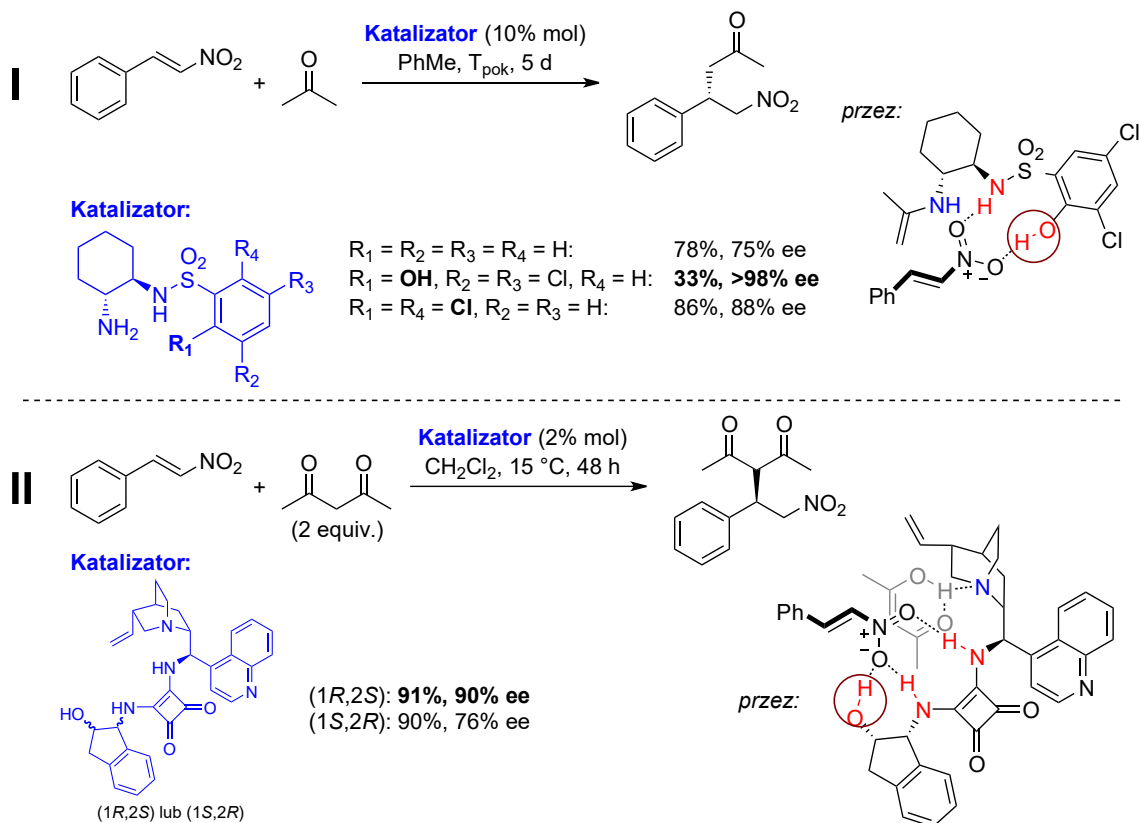




**Rysunek 21.** Wpływ dodatkowego elementu donora wiązania wodorowego na działanie katalizatora.

Ostatecznie wprowadzony nowy element donujący wiązanie wodorowe może mieć wkład w stabilizację struktury stanu przejściowego poprzez utworzenie międzycząsteczkowego wiązania wodorowego z substratem. Grupa badawcza pod przewodnictwem J. A. Romero<sup>150</sup> wykazała, że wprowadzenie grupy hydroksylowej do pierścienia aromatycznego katalizatora sulfonamidowego pochodnej DACH-u w addycji Michaela acetonu do  $\beta$ -nitrostyrenu znacznie zwiększa jego selektywność, ale obniża aktywność w warunkach reakcji. Natomiast grupa halogenowa także pozytywnie wpłynęła na wynik nadmiaru enancjomerycznego produktu, tylko w mniejszym stopniu, przy jednoczesnym zwiększeniu wydajności. Obliczenia kwantowo-mechaniczne wykazały występowanie dodatkowego międzycząsteczkowego wiązania wodorowego lub halogenowego stabilizującego strukturę stanu przejściowego (Schemat 28, Reakcja I).

Innym przykładem wprowadzenia dodatkowego elementu donora wiązania wodorowego jest szkielet 1-aminoindano-2-olu, który posiada alkilową grupę hydroksylową o mniejszej kwasowości od arylowej. Dong i współpracownicy otrzymali dwufunkcyjne katalizatory o głównym chiralnym szkielecie *epi*-9-aminocynchoniny z podjednostką amidu kwasu kwadratowego i dodatkowym elementem donującym wiązanie wodorowe w postaci jednego z enancjomerów *trans*-1-aminoindan-2-olu, które wykorzystywano w addycji Michaela acetyloacetonu do  $\beta$ -nitrostyrenu.<sup>151</sup> Kluczowe okazało się odpowiednie dobranie enancjomeru drugiej chiralnej podjednostki w celu uzyskania dopasowania chiralnego i tym samym najlepszej stabilizacji struktury stanu przejściowego. Dla szkieletu *epi*-9-aminocynchoniny najlepsze wyniki osiągnięto z (1*R*,2*S*)-1-aminoindan-2-olem, a wyraźnie niższe nadmiary enancjomeryczne produktu uzyskano z enancjomerem. Z kolei w zastosowaniu katalizatora o szkielecie *epi*-9-aminocynchonidyny, będącej pseudo-enancjomerem *epi*-9-aminocynchoniny, wyższe nadmiary enancjomeryczne produktu uzyskano z (1*S*,2*R*)-1-aminoindan-2-olem, co potwierdza konieczność dopasowania chiralnego w osiągnięciu wyższej selektywności katalizatora (Schemat 28, Reakcja II).



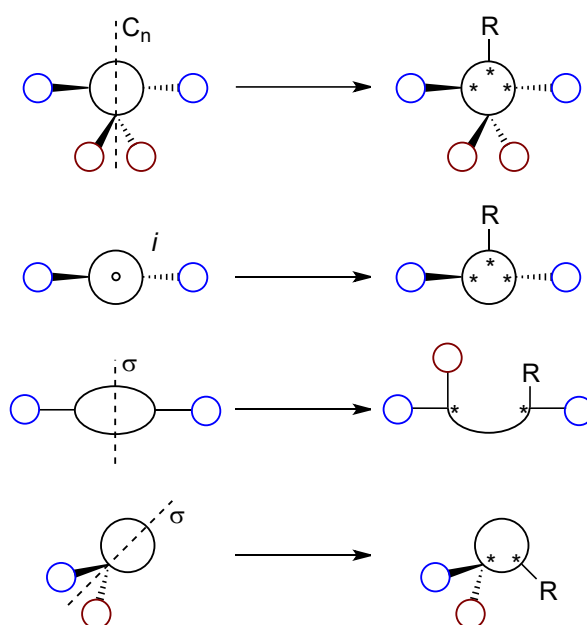
**Schemat 28.** Addycja Michaela acetonu do  $\beta$ -nitrostyrenu z wykorzystaniem dwufunkcyjnego katalizatora sulfonamidowego o szkieletcie DACH-u (**Reakcja I**) oraz acetyloacetonu do  $\beta$ -nitrostyrenu z wykorzystaniem dwufunkcyjnego katalizatora amidu kwasu kwadratowego o szkieletcie *epi*-9-aminocynchoniny (**Reakcja II**). Czerwonym okręgiem zaznaczono dodatkowy element donora wiązania wodorowego.

1-Aminoindan-2-ol jest powszechnie stosowanym szkieletem chiralnych dwufunkcyjnych katalizatorów w reakcjach Friedla-Craftsa<sup>152,153</sup>, Michaela<sup>149,154</sup> i Henry'ego.<sup>155</sup>

## 1.1. Desymetryzacja 5-podstawionych cykloheksano-1,3-dionów

Do metod syntezy asymetrycznej, w szczególności w której tworzy się nowe centrum stereogeniczne, zalicza się proces wymiany grupy funkcyjnej (substytucja), przyłączanie grupy do wiązania podwójnego (addycja do alkenów, grupy karbonylowej, iminowej itp.) oraz desymetryzacja (na drodze substytucji bądź addycji).

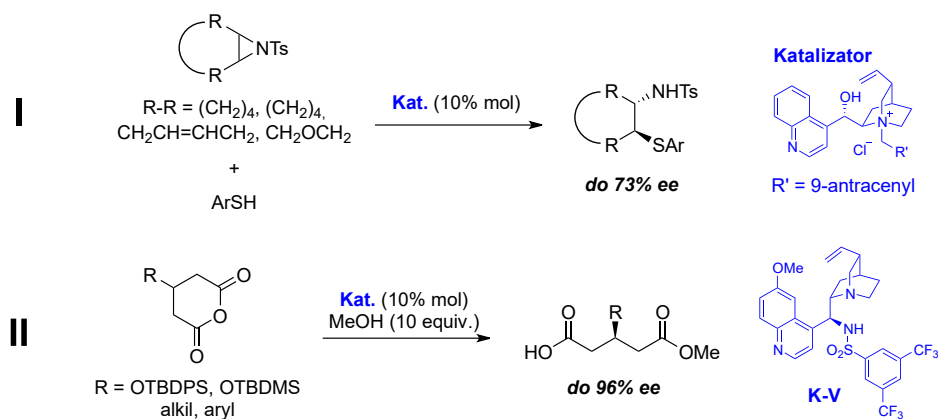
Desymetryzacją nazywamy proces, w którym tworzone są nowe centra stereogeniczne w cząsteczce posiadającej oś symetrii, środek inwersji lub płaszczyznę symetrii na drodze przyłączania nowej grupy i tym samym złamania symetrii, przy czym płaszczyzna nie może zawierać wszystkich atomów danej cząsteczki. Do takich struktur zalicza się prochiralne związki oraz te posiadające już centra chiralne w formie *meso*. Konsekwencją złamania symetrii jest powstanie więcej niż jednego centrum stereogenicznego w cząsteczce.



**Rysunek 22.** Przykłady złamania symetrii cząsteczek na drodze desymetryzacji: z właściwą osią symetrii  $C_n$ , środkiem inwersji, z płaszczyzną symetrii na drodze otwarcia pierścienia i z płaszczyzną symetrii na drodze addycji.

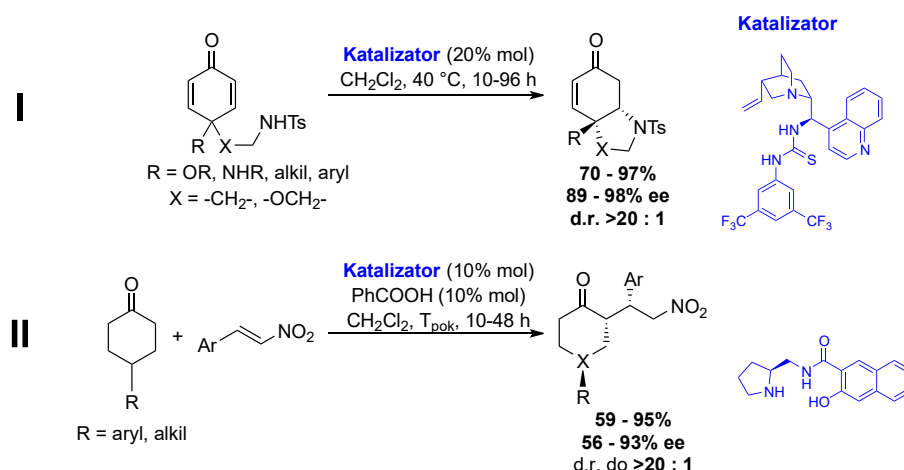
Desymetryzację cząsteczek z płaszczyzną symetrii można podzielić na reakcje z acyklicznymi i cyklicznymi związkami. Przykładami tego typu reakcji z acyklicznymi związkami jest funkcjonalizacja bis-*N,N'*-fenylopropylenodiamin na drodze aminacji związkami diazowymi z wykorzystaniem chiralnego kwasu fosforowego<sup>156</sup> (Schemat 29, Reakcja I), addycja Michaela do dibenzylidenoacetonu katalizowana amidami kwasu kwadratowego o strukturze alkaloidów drzewa chinowego<sup>157</sup> (Schemat 29, Reakcja II) lub wewnątrzcząsteczkowa addycja aza-Michaela bis-enonowych amin przeprowadzana poprzez aktywację solami iminiowymi<sup>158</sup> (Schemat 29, Reakcja III).





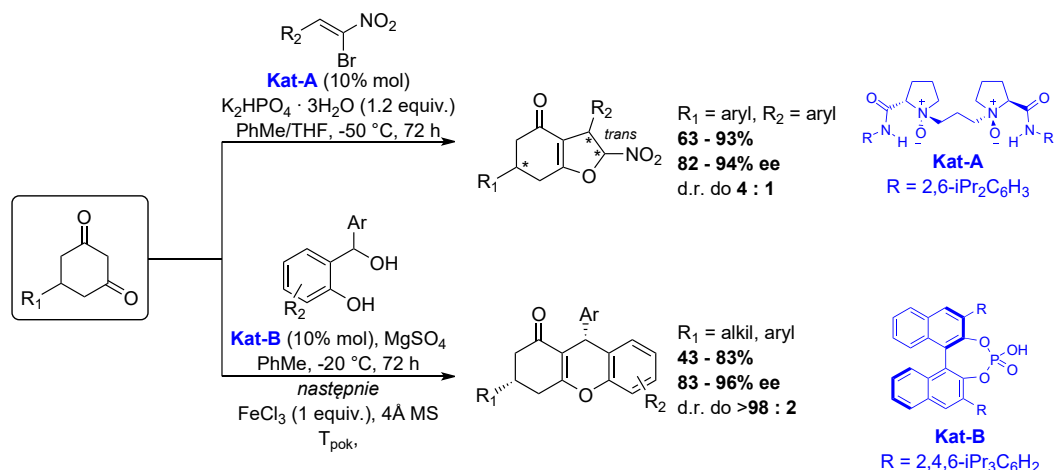
**Schemat 30.** Przykładowe reakcje desymetryzacji z otwarciem pierścienia. **Reakcja I:** enancjoselektywne otwarcie azyrydyny z wykorzystaniem katalizatora przejścia międzyfazowego.<sup>160</sup> **Reakcja II:** enancjoselektywna metanoliza prochiralnych bezwodników kwasowych za pomocą sulfonamidu pochodnej *epi*-9-aminochininy **K-V**.<sup>162</sup>

Wśród prochiralnych cyklicznych związków biorących udział w reakcjach addycji Michaela zdolnych do desymetryzacji dużym zainteresowaniem cieszą się pochodne cykloheksanodienonu, które ze względu na obecność dwóch wiązań podwójnych mogą być przedmiotem dalszych transformacji.<sup>163,164</sup> Również znane są reakcje desymetryzacji cyklicznych ketonów z wykorzystaniem dwufunkcyjnych katalizatorów z podjednostką donora wiązania wodorowego.<sup>165–167</sup>



**Schemat 31.** Przykładowe reakcje desymetryzacji cyklicznych ketonów. **Reakcja I:** enancjoselektywna wewnątrzcząsteczkowa addycja Michaela pochodnej cykloheksanodionu z wykorzystaniem katalizatora tiomocznikowego o szkieletcie *epi*-9-aminocynchoniny.<sup>168</sup> **Reakcja II:** enancjoselektywna addycja Michaela pochodnych 4-podstawionego cykloheksanonu z wykorzystaniem katalizatora amidowego pochodnej L-prolinolu.<sup>165</sup>

Z kolei desymetryzacje cyklicznych 1,3-diketonów znacznie ograniczają się do 2-mono oraz 2,2-dwupodstawionych pochodnych<sup>169</sup> zostawiając tylko pojedyncze przypadki złamania symetrii cząsteczki w oddalonej pozycji od grup karbonylowych.<sup>170,171</sup> W świetle tych danych addycja 5-podstawionych cykloheksano-1,3-dionów do estrów kwasu benzylidenopirogronowego otwiera nową drogę do wysoce enancjoselektywnego otrzymania chiralnych związków z wieloma centrami stereogenicznymi. Dalsze transformacje pozwalają na otrzymanie optycznie czynnych związków ze szkieletami heterocyklicznymi o znaczeniu biologicznym.

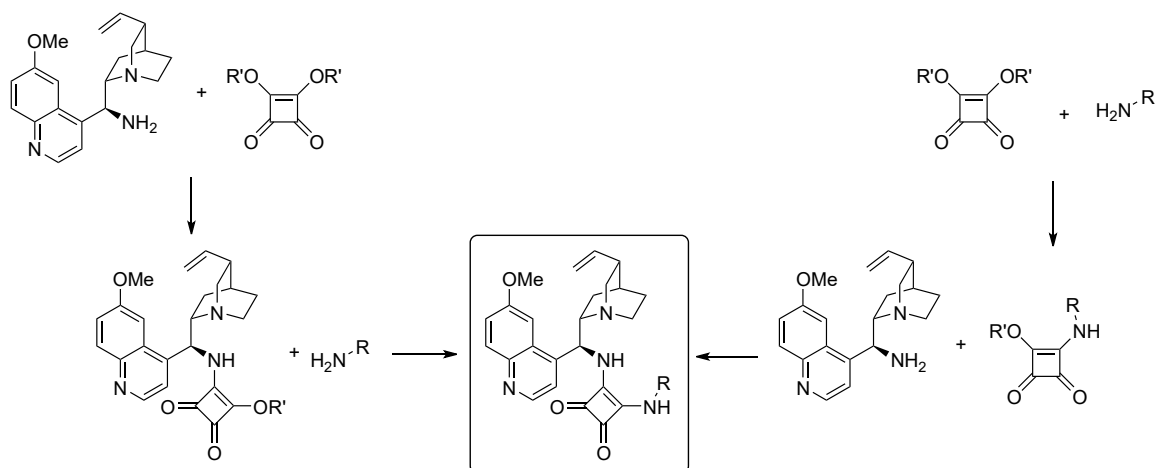


**Schemat 32.** Desymetryzacja 5-podstawionych cykloheksano-1,3-dionów w reakcji addycji Michaela/cyklizacji z pochodnymi bromonitroetenu wykorzystując **Kat-A**<sup>171</sup> oraz w reakcji addycji Michaela do tworzonych *in situ* metidów *ortho*-chinonu wykorzystując **Kat-B**.<sup>170</sup>

### 1.1.1. Synteza katalizatorów – struktury o symetrii C<sub>2</sub> i C<sub>3</sub>

Na podstawie precedensów literaturowych do badania aktywności katalitycznych katalizatorów o symetrii osiowej C<sub>2</sub> lub C<sub>3</sub> zdecydowałem się w pierwszej kolejności na wykorzystanie jednej ze struktur alkaloidów drzewa chinowego, czyli chininy. Ze względu na dostępność i aktywność chemiczną jest jednym z wiodących motywów przewodnich w organokatalizie.

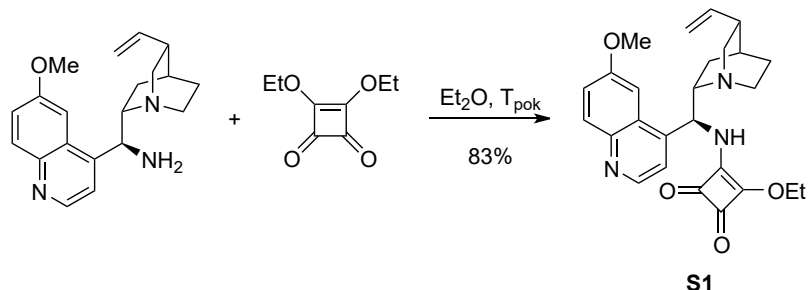
Jako donor wiązania wodorowego w katalizatorach wybrałem strukturę amidu kwasu kwadratowego. Utworzenie końcowego katalizatora może odbyć się na drodze bezpośredniej reakcji 9-*epi*-aminochininy z monoestrem kwasu kwadratowego, który posiada już jeden podstawnik amidowy lub sprzężenie monoamidu kwasu kwadratowego zawierającego podstawnik alkaloidowy.



**Schemat 33.** Ścieżki syntezy organokatalizatorów pochodnych amidów kwasu kwadratowego o szkieletcie 9-*epi*-aminochininy.

Na początku zdecydowałem się na reakcję wykorzystującą aminoalkaloid z estrem kwasu kwadratowego. W literaturze bardzo często występuje ester etylowy jako substrat ze

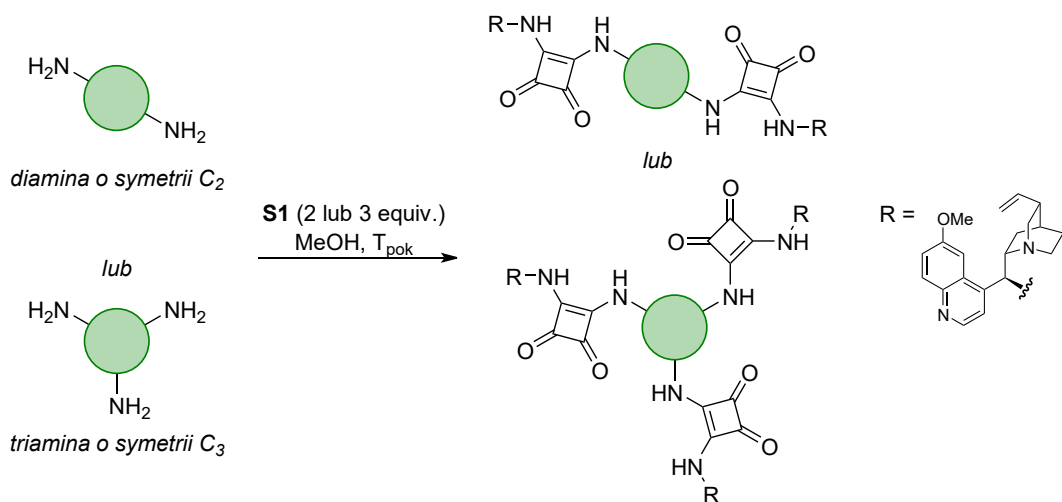
względu na dostępność surowcową, a co za tym idzie również dostępność handlową. Utworzenie monoamidu **S1** przebiegało w eterze dietylowym jako doskonałym rozpuszczalnikiem dla substratów. Dodatkowo bardzo słaba rozpuszczalność w nim produktu powoduje, że wytrącał się w postaci białego osadu, który wykorzystałem w dalszym etapie bez oczyszczania.



**Schemat 34.** Synteza monoamidu kwasu kwadratowego **S1** z motywem 9-*epi*-aminochininy.

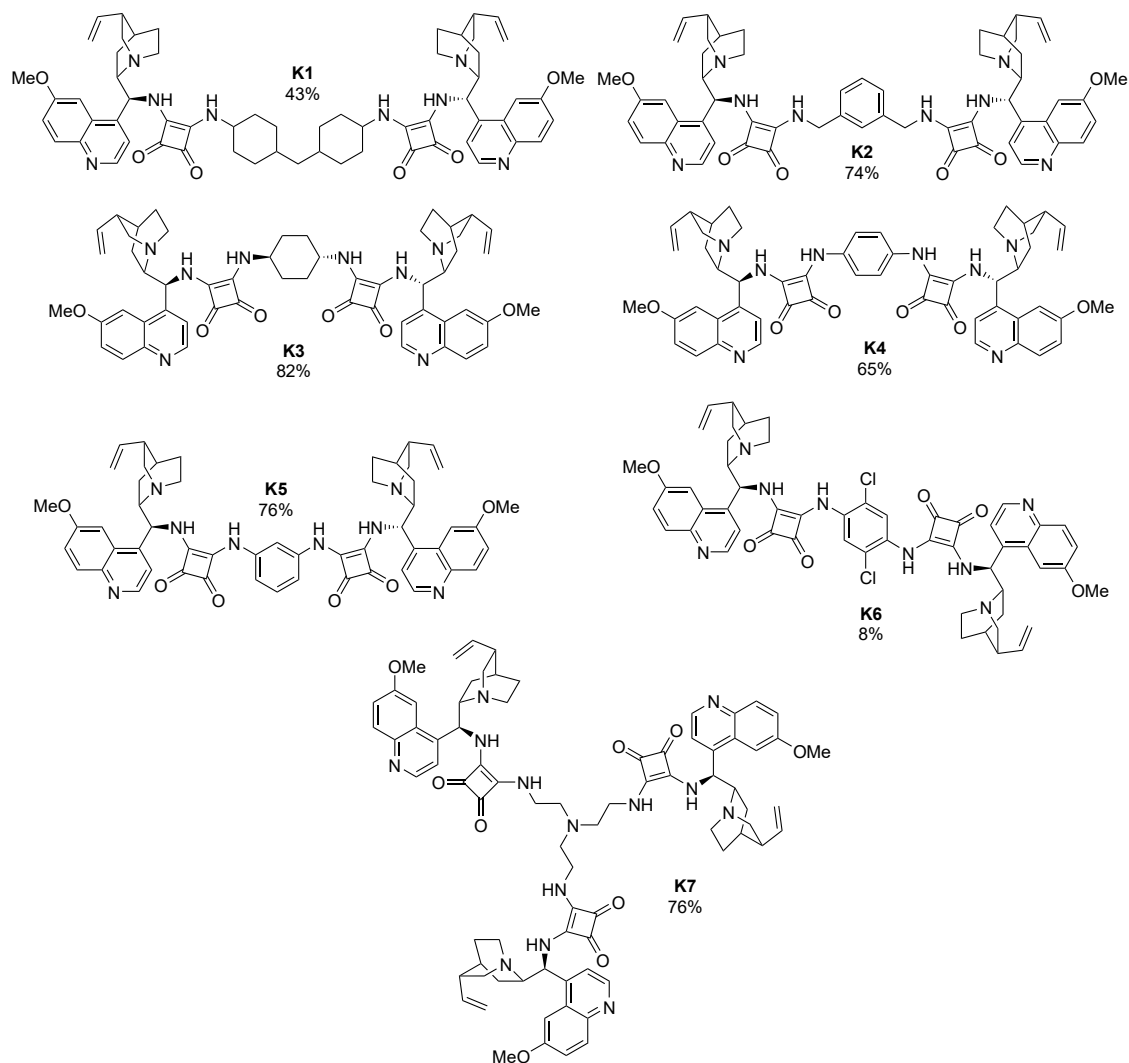
Reakcja charakteryzowała się dobrą wydajnością (dla różnych prób od 61% do 83%), a czystość produktu została potwierdzona przez analizy  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR. Następnie przystąpiłem do wprowadzenia drugiej grupy amidowej.

Syntezę katalizatorów o symetrii  $\text{C}_2$  i  $\text{C}_3$  zaczerpnąłem z literatury.<sup>144</sup> Do roztworu **S1** w metanolu powoli dodawałem roztwór aminy w metanolu. Reakcja była prowadzona w temperaturze pokojowej przez noc, co doprowadziło do otrzymania końcowych katalizatorów w formie nierozpuszczalnego osadu.



**Schemat 35.** Ogólny schemat syntezy katalizatorów o symetrii  $\text{C}_2$  i  $\text{C}_3$  wychodząc od di- lub triamin o odpowiadającej symetrii.

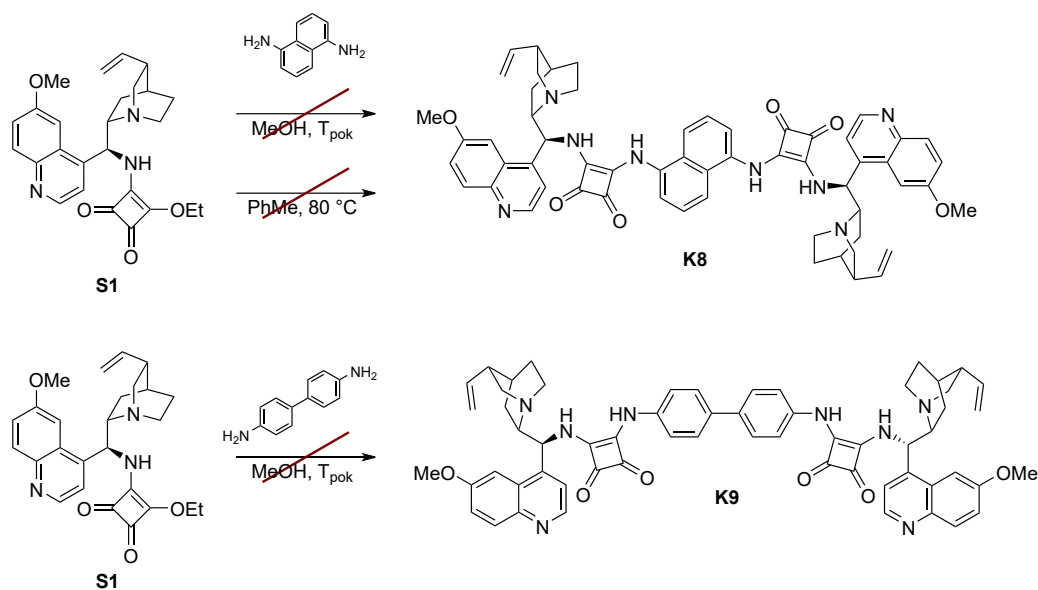
Tą drogą otrzymałem z dobrymi wydajnościami szereg nowych katalizatorów. Dla pochodnej 4,4'-metylenobis(cykloheksyloaminy) wydajność była wyraźnie niższa (**K1**, 43%). Powodem mogła być większa zawada steryczna grupy cykloheksylowej w stosunku do innych alkilowych pochodnych, jak i pierścienia aromatycznego w pozostałych przypadkach. Również katalizator powstały z reakcji 2,5-dichloro-p-fenylenodiaminy z **S1** został otrzymany w małej ilości, co też można wytłumaczyć obecnością dużego atomu chloru w pozycji 2 do reaktywnej grupy aminowej utrudniając utworzenie amidu (**K6**, 8%).



**Rysunek 23.** Otrzymane katalizatory o symetrii  $C_2$  i  $C_3$  w reakcji ze Schematu 35. Podano wydajności otrzymywania według literaturowych warunków reakcji.<sup>144</sup>

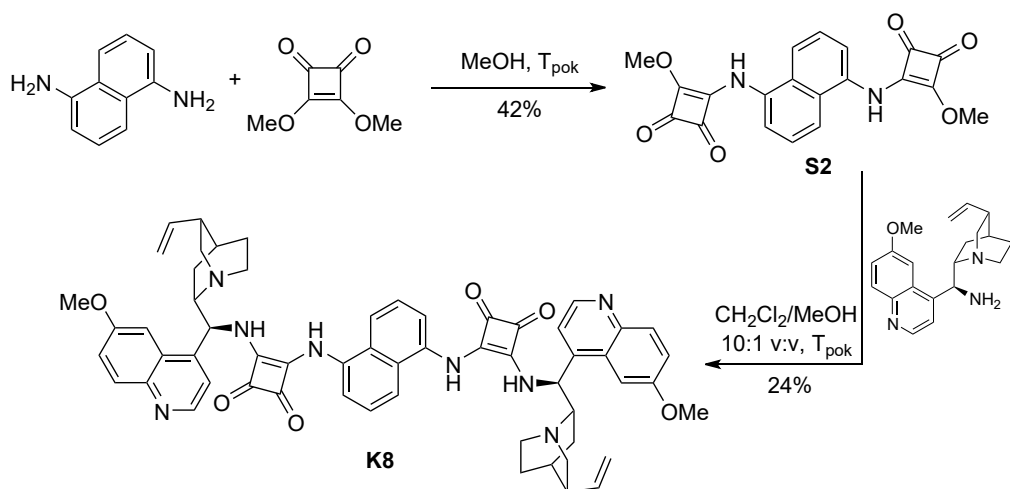
Jednakże stosowana procedura okazywała się nieskuteczna w przypadku reakcji z naftylodiaminą oraz benzydynam (4,4'-diaminobifenylem). Zmiana rozpuszczalnika i zastosowanie wyższej temperatury również nie dało pozytywnego wyniku dla katalizatora naftylodiaminowego.





**Schemat 36.** Nieudane próby otrzymywania katalizatorów o symetrii  $C_2$ .

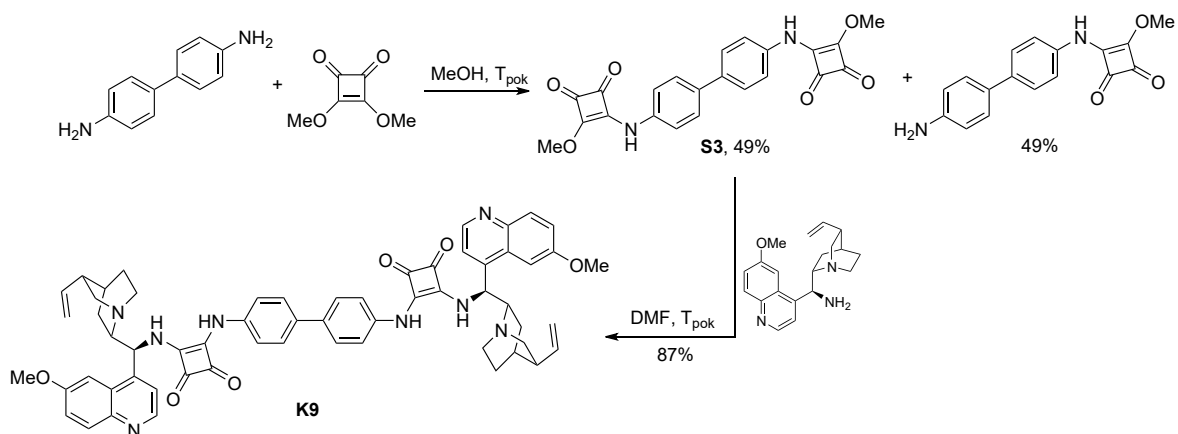
Dla tych dwóch trudnych przypadków zdecydowałem się na obranie drugiej drogi otrzymywania amidów kwasu kwadratowego przedstawionej na Schemacie 33. W pierwszej kolejności diaminę sprzęgałem z estrem dimetylowym kwasu kwadratowego w metanolu, ale tylko próba syntezy z naftylodiaminą dała zadowalający wynik.



**Schemat 37.** Schemat otrzymywania katalizatora naftylodiaminowego **K8**.

W kolejnym etapie wykorzystałem 9-*epi*-aminochininę do utworzenia dwóch pozostałych grup amidowych otrzymując końcowy katalizator z niską wydajnością (24%).

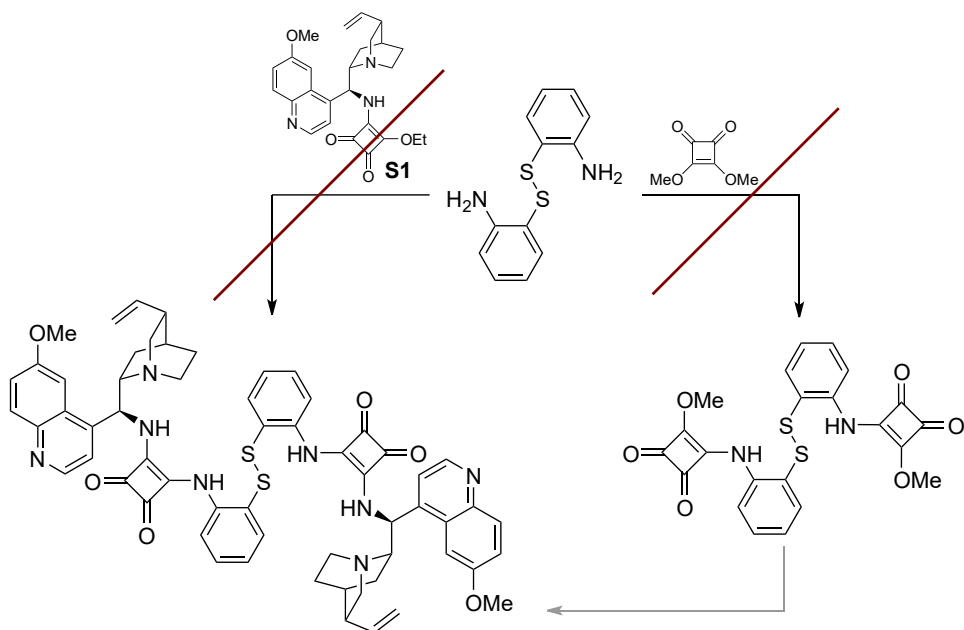
Reakcja estru z benzydynam dała mieszaninę produktu bisamidowego i monoamidowego w stosunku 1:1 molowo. Mimo to zdecydowałem się wykorzystać ją w dalszej syntezie. Ze względu na obawę o bardzo złą rozpuszczalność substratu bisamidowego zamieniono mieszaninę dichlorometanu i metanolu na polarny i aprotyczny dimetyloformamid. Po wytrąceniu produktu za pomocą eteru dietylowego otrzymałem katalizator końcowy zawierający pewną ilość monoamidu. Maceracja w gorącym metanolu pozwoliła na otrzymanie znacznie czystszy produktu z dobrą wydajnością (87%).



**Schemat 38.** Schemat otrzymywania katalizatora benzydynowego **K9**.

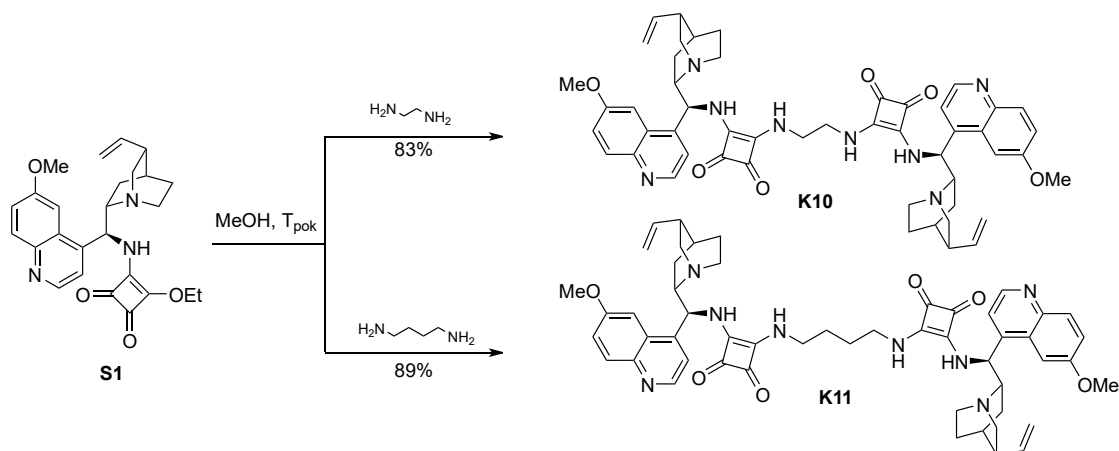
Przeprowadziłem również próbę otrzymania katalizatora **MD-334** o symetrii osiowej  $C_2$  i strukturze disiarczku 2-aminofenyłu zgodnie z pierwszą metodą syntez (Schemat 33). Analiza TLC wykazała niewielki postęp reakcji, ponieważ wciąż były obecne w mieszaninie oba substraty. Odparowanie rozpuszczalnika i maceracja w różnych rozpuszczalnikach (EtOH, Et<sub>2</sub>O, AcOEt) doprowadziła do otrzymania amorficznego osadu o skomplikowanym widmie NMR.

Po niepowodzeniu przystąpiłem do syntezy katalizatora zaczynając od otrzymania wpierr bis(monoamidu kwasu kwadratowego) disiarczku 2-aminofenyłu. Analiza MS surowej mieszaniny w formie oleju wykazała obecność zakładanego produktu podwójnego amidowania, jednakże przeróbka spowodowała całkowity jego rozpad, ponieważ w końcowych frakcjach osadów nie zaobserwowano ponownie pierwotnych jonów na analizie MS. Po kolejnym niepowodzeniu zaniechałem dalszych prób nad syntezą katalizatora.



**Schemat 39.** Próba otrzymania katalizatora  $C_2$ -symetrycznego o strukturze disiarczku 2-aminofenyłowego.

Otrzymałem również dwa dodatkowe katalizatory o symetrii C<sub>2</sub>, które nie zostały jeszcze wykorzystane w asymetrycznych reakcjach. Jako szkielet osiowosymetryczny wybrałem etylenodiaminę i putrescynę (1,4-diaminobutan). W ich przypadku skuteczne okazało się wybranie pierwszej drogi syntezy (Schemat 33, Lewo).

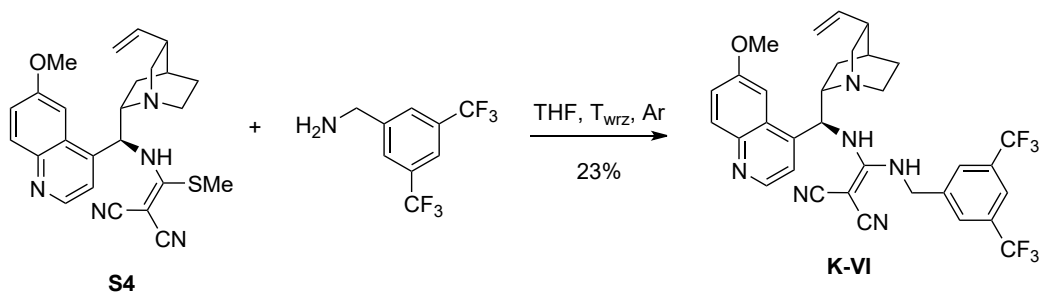


Schemat 40. Synteza katalizatorów o symetrii C<sub>2</sub> o szkielecie liniowej diaminy.

### 1.1.2. Synteza pozostałych katalizatorów

Oprócz katalizatorów o symetrii osiowej z podjednostką amidu kwasu kwadratowego jako donorem wiązania wodorowego zdecydowałem się też na zbadanie możliwości katalitycznych katalizatorów o rzadko spotykanej w organokatalizie podjednostce diaminometylenomalononitrylowej.<sup>68-70</sup>

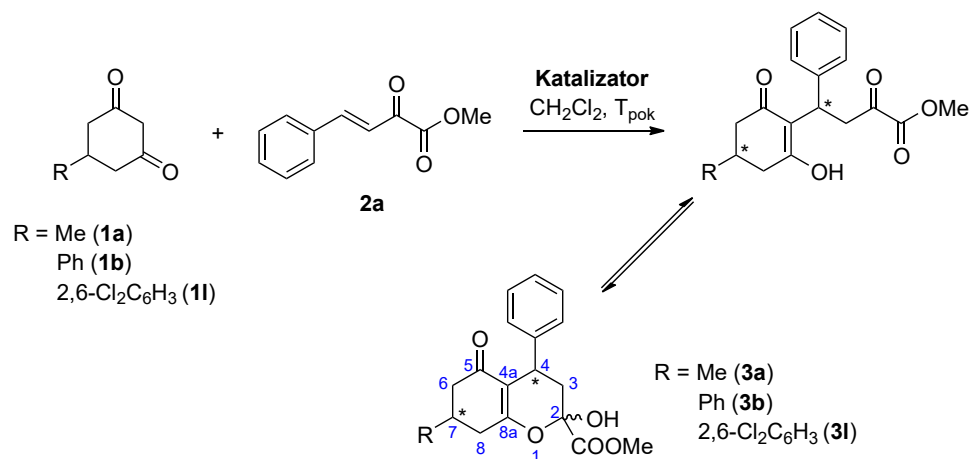
Syntezę katalizatora o szkielecie *epi*-9-aminochininy z podjednostką diaminometylenomalononitrylu **K-VI** przeprowadziłem w reakcji dostępnego w laboratorium merkaptanu **S4** z 3,5-bis(trifluorometylo)benzyloaminą.<sup>69</sup> Mieszałem pod chłodnicą zwrotną w atmosferze gazu obojętnego, by po 48 godzinach i oczyszczeniu chromatograficznym uzyskać katalizator **K-VI** z niską 23% wydajnością.



Schemat 41. Synteza katalizatora **K-VI** z podjednostką diaminometylenomalononitrylową jako donorem wiązania wodorowego.

### 1.1.3. Ocena efektywności katalitycznych - otrzymywanie wewnątrzcząsteczkowych hemiacetali

Otrzymane katalizatory, jak i inne dostępne w laboratorium katalizatory z podjednostką amidu kwasu kwadratowego, tiomocznika i sulfonamidu wykorzystałem w reakcji desymetryzacji 5-podstawionych cykloheksano-1,3-dionów z benzylidenopirogronianem metylu w addycji Michaela. Powstały addukt ulegał następnie wewnątrzcząsteczkowej hemiacetalizacji prowadząc do nietrwałego termodynamicznie układu heksahydrochromenowego będącego w równowadze z formą otwartą.



**Schemat 42.** Addycja Michaela 5-podstawionych cykloheksano-1,3-dionów do benzylidenopirogronianu metylu połączona z wewnątrzcząsteczkową hemiacetalizacją. Podano numerację atomów w formie zamkniętej hemiacetalu. Warunki reakcji: donator 0.50 mmol (1 equiv.), akceptor 0.55 mmol (1.1 equiv.), katalizator 0.025 mmol (5% mol), 2.5 ml rozpuszczalnika.

Produkty powstałe przy wykorzystaniu katalizatora **K1** charakteryzowały się najwyższymi nadmiarami enancjomerycznymi spośród prób z katalizatorami o symetrii C<sub>2</sub>. Z **3b** uzyskano 91% ee, a z **3l** 97,8% ee. Pozostałe katalizatory o tej samej symetrii działały równie skutecznie. Dla **K2** najlepszy wynik osiągnięto z **3l**, 90% ee. Natomiast dla **3b** wynik był znacznie gorszy, ponieważ nadmiar enancjomeryczny wyniósł 69%. Ostatnim badanym katalizatorem z alifatycznym szkieletem C<sub>2</sub>-symetrycznym był **K3**, który także wykazał się dobrą selektywnością. Dzięki niemu uzyskano produkt **3b** z nadmiarem 92% ee, a produkt **3a** miał 93% ee. Wyniki dla katalizatorów C<sub>2</sub>-symetrycznych z alifatycznym szkieletem centralnym zestawiono w Tabeli 2.


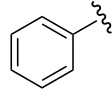
**Tabela 2.** Wyniki nadmiarów enancjomerycznych dla katalizatorów **K1**, **K2** i **K3** wykorzystanych w reakcji (Schemat 42). Zastosowano takie same warunki reakcji jak na Schemacie 42.

Katalizator	R =		
	Me	Ph	2,6-Cl <sub>2</sub> Ph
<b>K1</b>	- <sup>a</sup>	91% ee	98% ee
<b>K2</b>	- <sup>a</sup>	69% ee	90% ee
<b>K3</b>	93% ee	92% ee	- <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Nie przeprowadzano próby


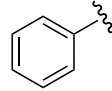
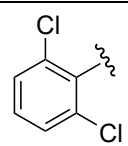
Dla katalizatorów z aromatycznym szkieletem osiowosymetrycznym również uzyskano dobre wyniki reakcji desymetryzacji diketonów. Katalizatory **K4**, **K8** i **K9** z diketonami **3a** i **3b** pozwalały na uzyskanie nadmiarów enancjomerycznych produktów powyżej 90% (Tabela 3).

**Tabela 3.** Wyniki nadmiarów enancjomerycznych dla katalizatorów **K4**, **K8** i **K9** wykorzystanych w reakcji (Schemat 42). Zastosowano takie same warunki reakcji jak na Schemacie 42.

<b>R =</b> <b>Katalizator</b>		
<b>K4</b>	97% ee	95% ee
<b>K8</b>	96% ee	96% ee
<b>K9</b>	96% ee	94% ee

Katalizator o symetrii  $C_3$  okazał się być najmniej skuteczny w tej reakcji. Nadmiary enancjomeryczne dla produktów **3b** i **3l** nie przekroczyły 28%. Jest to dość zaskakujący wynik zważywszy na to, że obecność trzech jednostek katalitycznych w bliskiej odległości powinna promować kooperatywność w katalizie. Duży wpływ na końcowy wynik mogła mieć jednak obecność dodatkowego centrum zasadowego katalizatora, jakim był układ tris(2-aminoetylo)aminy. Nie jest on tak sztywny, jak część chinuklidynowa, która swoją budową wymusza odpowiednie podejście substratu do centrum katalitycznego i tym samym kieruje reakcję w stronę otrzymania jednego enancjomeru. Kolejnym katalizatorem, który w tej reakcji osiągnął lepsze, jednakże przeciętne rezultaty, był **K-VI**, czyli z podjednostką diaminometylenomalononitrylową. Dla produktu **3a** uzyskano wynik 59% ee, a dla **3b** 55% ee. Wyniki dla katalizatorów **K7** i **K-VI** zebrano w Tabeli 4.

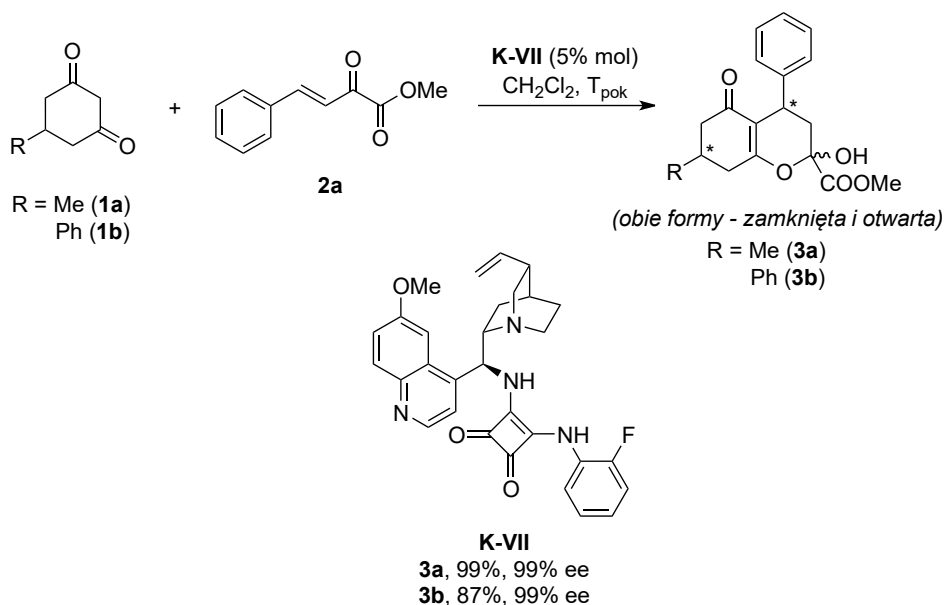
**Tabela 4.** Wyniki nadmiarów enancjomerycznych dla katalizatorów **K7** i **K-VI** wykorzystanych w reakcji (Schemat 42). Zastosowano takie same warunki reakcji jak na Schemacie 42.

<b>R =</b> <b>Katalizator</b>			
<b>K7</b>	- <sup>a</sup>	15% ee	28% ee
<b>K-VI</b>	59% ee	55% ee	- <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Nie przeprowadzono próby

Najlepsze wyniki spośród badanych katalizatorów posiadających alifatyczny szkielet centrowosymetryczny uzyskano z **K1**, natomiast z aromatycznym szkieletem najlepsze okazały się **K4**, **K8** i **K9**. **K1** w porównaniu do **K2** i **K3** charakteryzuje się większą swobodą konformacyjną przez co nie utrudnia dostępu substratów do wnęki katalitycznej. W przypadku katalizatorów **K4**, **K8** i **K9** podstawniki aromatyczne części amidowej zwiększają poprzez indukcję kwasowość protonów amidowych i tym samym obniżają energię stanu przejściowego promując katalizę.

Wczesniejsze badania wstępne z wykorzystaniem katalizatorów o chiralnym szkielecie z pojedynczymi podjednostkami tiomocznika oraz amidu kwasu kwadratowego wykazały, że katalizator pochodna alkaloidu drzewa chinowego z podjednostką amidu **K-VII** charakteryzował się największą selektywnością w reakcjach z oboma donorami, a nadmiary enancjomeryczne oraz wydajności produktów przewyższały wartości uzyskane w próbach z katalizatorami o symetrii osiowej. Ostatecznie do dalszych reakcji addycji innych 5-podstawionych cykloheksano-1,3-dionów do benzylidenopirogronianu metylu wybrałem katalizator **K-VII**.



**Schemat 43.** Addycja Michaela **1a** oraz **1b** do **2a** z wykorzystaniem katalizatora **K-VII**, który wykazywał największą selektywność i wydajność reakcji. Warunki reakcji jak na Schemacie 42.

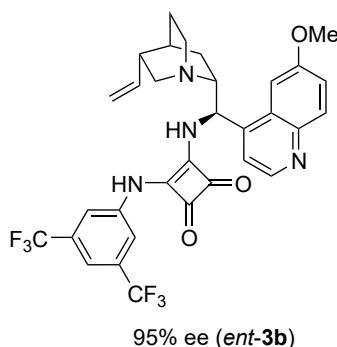
Katalizator **K-VII** okazał się być tak samo skuteczny w otrzymywaniu produktu **3b** w innych badanych rozpuszczalnikach. Jedynym wyjątkiem, gdzie zanotowano znaczący spadek selektywności był chloroform, dla którego nadmiar wyniósł 94% ee. Równie wysoki nadmiar enancjomeryczny co dla dichlorometanu zaobserwowano w 1,2-dichloroetanie, chlorobenzenie i octanie etylu, nieznacznie mniejsze wartości uzyskano w toluenie, fluorobenzenie,  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluenu i mieszaninie ksylenów. Jediną widoczną różnicą pomiędzy aktywnością katalityczną w rozpuszczalnikach był stopień konwersji. Najniższy, wynoszący 80% uzyskano w mieszaninie ksylenów, a najwyższy 96% w  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluenu. Pozostałe rozpuszczalniki charakteryzowały się podobną konwersją w przedziale 87 - 91%. Zwiększenie skali reakcji nie wpłynęło na zmianę nadmiaru enancjomerycznego produktu i pozwoliło na otrzymanie go w skali 5.0 mmol w dichlorometanie z wydajnością 98% i 99% ee, a w skali 2.5 mmol w octanie etylu z wydajnością 84% i 99% ee. W przypadku produktu **3a** zmiana rozpuszczalnika na octan etylu i jednocześnie zwiększenie skali doprowadziło także do dobrego wyniku 90% wydajności i 99% ee.

**Tabela 5.** Wyniki prób katalitycznych otrzymywania **3b** i **3a** w różnych rozpuszczalnikach. Warunki reakcji jak na Schemacie 42.

	Rozpuszczalnik	wydajność	ee [%]
<b>3b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	87%	99
	CHCl <sub>3</sub>	80% <sup>a)</sup>	94
	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	90% <sup>a)</sup>	99
	PhMe	90% <sup>a)</sup>	98
	PhCF <sub>3</sub>	96% <sup>a)</sup>	97
	PhF	91% <sup>a)</sup>	98
	PhCl	87% <sup>a)</sup>	99
	ksyleny (miesz.)	80% <sup>a)</sup>	98
	AcOEt	90% <sup>a)</sup>	99
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>b)</sup>	98%	99
	AcOEt <sup>c)</sup>	84%	99
<b>3a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99%	99
	AcOEt <sup>d)</sup>	90%	99

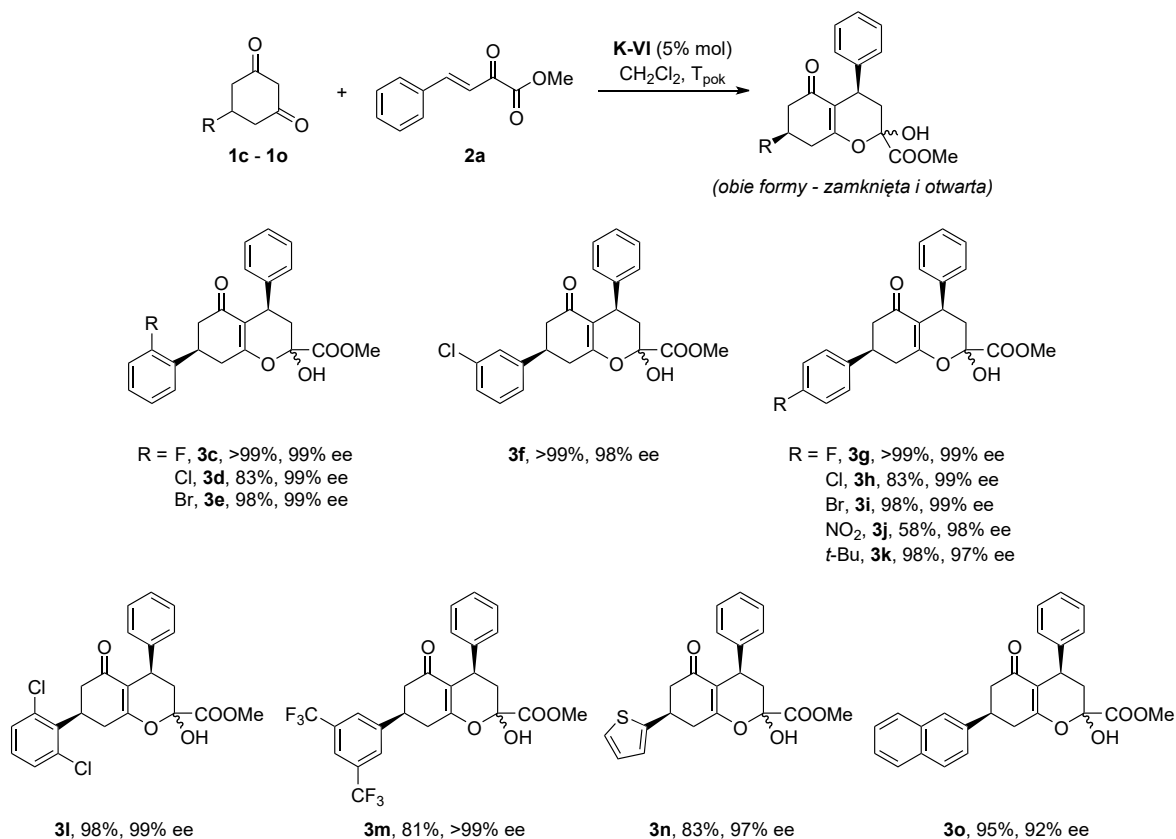
<sup>a)</sup> Konwersja na podstawie NMR; <sup>b)</sup> Próba w skali 5.0 mmol diketonu; <sup>c)</sup> Próba w skali 2.5 mmol diketonu; <sup>d)</sup> Próba w skali 3.0 mmol diketonu.

Ostatnim katalizatorem, który został zastosowany w reakcji addycji była pochodna *epi*-9-aminochinidyny z podjednostką amidu kwasu kwadratowego **K-VIII**. Posiada odwrotną konfigurację absolutną na atomach 8 i 9, nie jest zatem enancjomerem pochodnych *epi*-9-aminochininy. Mimo to, otrzymano dzięki niemu enancjomer produktu *ent*-**3b** z nadmiarem 95% ee.



**Rysunek 24.** Katalizator o szkielecie chinidyny z podjednostką amidu kwasu kwadratowego **K-VIII** oraz uzyskany nadmiar enancjomeryczny dla produktu *ent*-**3b**. Warunki reakcji jak na Schemacie 42.

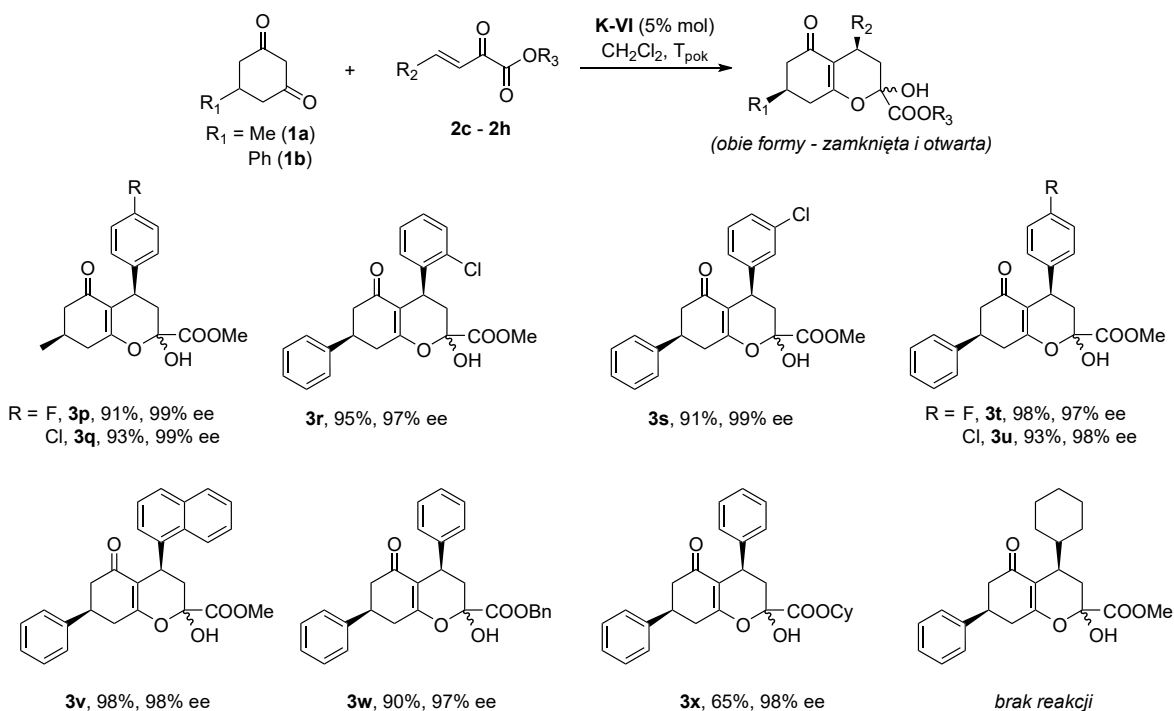
Następnie przystąpiłem do reakcji addycji innych 5-podstawionych cykloheksanodionów do estrów kwasu benzyldenopirogronowego. Donory Michaela otrzymałem zgodnie z procedurami literaturowymi<sup>172,173</sup>, jak również akceptory Michaela.<sup>174,175</sup> Na początku przeprowadziłem reakcje z donorami posiadającymi różne podstawniki arylowe w pozycji 5. Wyniki przedstawiono na Schemacie 44.



**Schemat 44.** Otrzymane produkty addycji Michaela 5-podstawionych cykloheksanodionów do **2a**. Podano wydajności oraz nadmiary enancjomeryczne. Warunki reakcji jak na Schemacie 42.

Produkty charakteryzowały się wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (97% do >99% ee). Dla pochodnych z podstawnikami w pozycjach *orto*, *meta* oraz *para* nie zaobserwowałem znaczących różnic w selektywności katalizatora **K-VII**. Był również skuteczny dla pochodnych 2,6-dichlorofenylowej, 3,5-bis(trifluorometylo)fenylowej, a nawet 2-tienylowej. Jedyne spadki w nadmiarze enancjomerycznym zanotowałem w pochodnej 2-naftylowej do 92% ee. Wydajności w większości przypadków były wysokie w przedziale 81 do >99%. Wyjątek stanowił **3j**, który otrzymałem z 58% wydajnością. Reakcja z tym donorem charakteryzowała się niepełną konwersją, sugerując że jest on zdecydowanie słabszym nukleofilem od pozostałych substratów. Kolejnym krokiem były syntezy adduktów Michaela z pochodnymi benzylidenopirogronianu metylu o innej grupie arylowej lub innej grupie estrowej. Jako akceptory wybrałem pięć estrów metylowych różniących się podstawnikami aryłowymi oraz dwa inne estry kwasu benzylidenopirogronowego – cykloheksylowy i benzylowy.

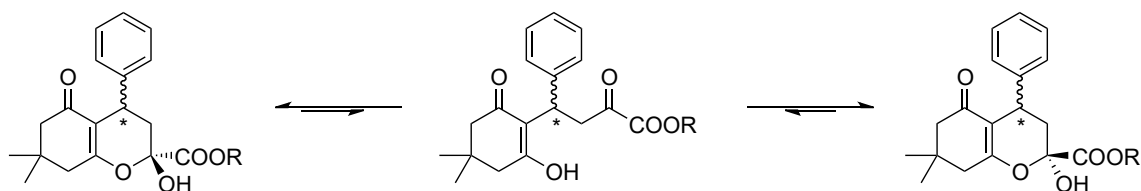




**Schemat 45.** Otrzymane produkty addycji Michaela **1a** i **1b** do pochodnych kwasu benzyldenopirogronowego **2c-2h**. Podano wydajności oraz nadmiary enancjomeryczne. Warunki reakcji jak na Schemacie 42.

Podstawienie i rodzaj pierścienia aromatycznego w akceptorze nie miała dużego wpływu na wysoką skuteczność katalizatora **K-VII**. Produkty otrzymałem z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi i bardzo dobrymi wydajnościami i tylko dla estru cykloheksyloвого **2h** zaobserwowałem spadek wydajności. Ostatnim badanym akceptorem był cykloheksyldenopirogronian metylu, który nie ulegał addycji w warunkach danej reakcji.

Występowanie produktu jako formy otwartej oraz dwóch form zamkniętych anomerycznych (hemiacetalu) zostało wcześniej zaobserwowane w literaturze dla produktu addycji dimedonu do estru metylowego<sup>176,177</sup> lub etylowego<sup>178</sup> kwasu benzyldenopirogronowego. Szybkość zmiany pomiędzy tymi formami była na tyle duża, że na chromatogramach HPLC niemożliwe było zaobserwowanie ich oddzielnie. Jednakże była na tyle powolna w domenie czasowej NMR, że na widmie były rejestrowane. W przewodzie występowały formy hemiacetalowe adduktu.

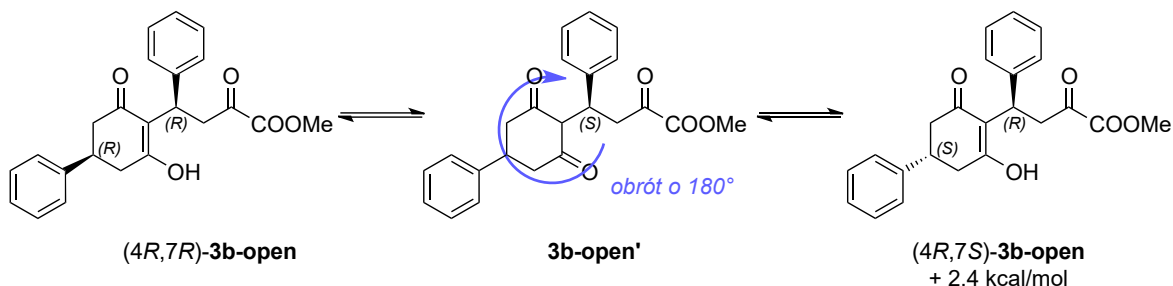


*widoczne wszystkie formy na widmie <sup>1</sup>H NMR*  
*brak rozróżnienia form na HPLC*

**Schemat 46.** Zaobserwowana równowaga form otwartej z dwoma anomerycznymi formami zamkniętymi adduktu dimedonu do estru kwasu benzyldenopirogronowego. Na podstawie doniesień literaturowych.<sup>176-178</sup>

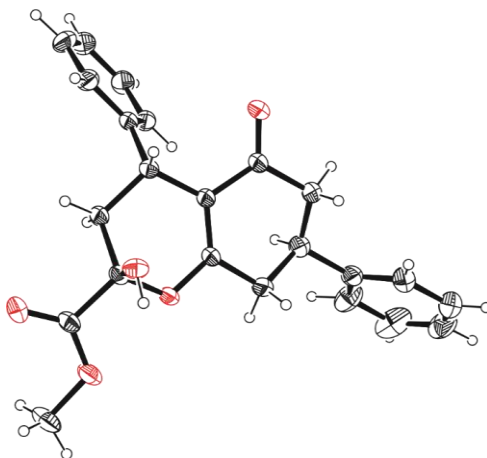
W reakcjach addycji 5-podstawionych cykloheksano-1,3-dionów tworzyło się dodatkowe centrum stereogeniczne na atomie węgla C7 (Schemat 42), co jest konsekwencją utraty symetrii w procesie desymetryzacji. Ze względu na istnienie form tautomerycznych w roztworze mogą występować dwa diastereoizomery różniące się konfiguracją na tym atomie węgla. Dodatkowo równowaga form otwartej i zamkniętej sprawia, że widma  $^1\text{H}$  NMR produktów addycji Michaela charakteryzowały się mnogością pasm i trudnością w interpretacji i przypisaniu sygnałów. Co ciekawe, różnicowanie diastereoizomerów nie było obserwowane podczas analiz HPLC.

Wykonałem obliczenia kwantowo-mechaniczne w metodzie teorii funkcjonału gęstości DFT B3LYP w modelu cc-PVTZ cząsteczek produktu **3b** w formie otwartej, które różniły się konfiguracją na atomie węgla C7. Optymalizacje struktur przeprowadzono w modelu ciągłym w dichlorometanie. Stereoizomer (4*R*,7*S*) wykazywał wyższą energię od (4*R*,7*R*) o 2.5 kcal/mol, sugerując ostateczną strukturę produktów addycji, co znalazło potwierdzenie również w dalszym etapie badań, w której przekształcano je w pochodne 1,4-dihydropirydyny (Podrozdział 1.1.4).



**Schemat 47.** Występowanie w równowadze dwóch diastereoizomerów **3b** w formie otwartej. Podano względną energię izomeru (4*R*,7*S*) na podstawie obliczeń w metodzie B3LYP/cc-PVTZ w modelu ciągłym w dichlorometanie.

W procesie powolnego odparowywania rozpuszczalnika z próbki **3b**, która została wykorzystana w eksperymencie  $^1\text{H}$  NMR otrzymałem kryształy. Zostały one poddane analizie rentgenografii strukturalnej wykonanej przez dra inż. Krzysztofa Koniecznego. Wykazała ona konfigurację na atomach węgla szkieletu chromenowego 4*R* oraz 7*S*.

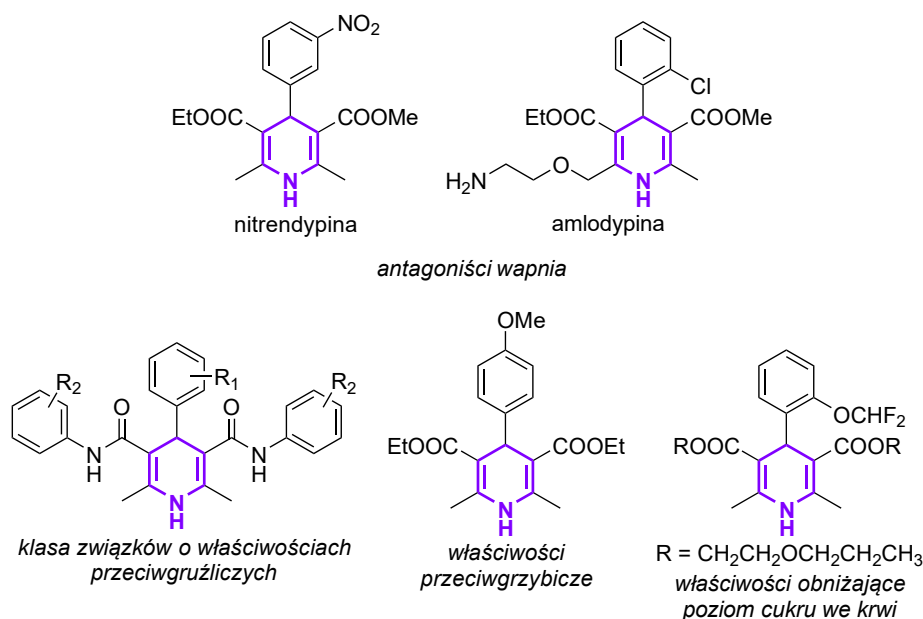


**Rysunek 25.** Uzyskana struktura **3b** w analizie rentgenografii strukturalnej. Parametry przemieszczenia atomowego narysowano z 30% prawdopodobieństwem.

#### 1.1.4. Reakcja aminolizy hemiacetali – otrzymywanie 1,4-dihydropirydyn

Ze względu na istnienie równowagi pomiędzy formami zamkniętymi hemiacetali, jak również diastereoizomerów wynikających z możliwości tautomeryzacji formy otwartej zdecydowałem się na przeprowadzenie otrzymanych produktów addycji Michaela w trwalsze termodynamicznie pochodne 1,4-dihydropirydyny na drodze aminolizy.

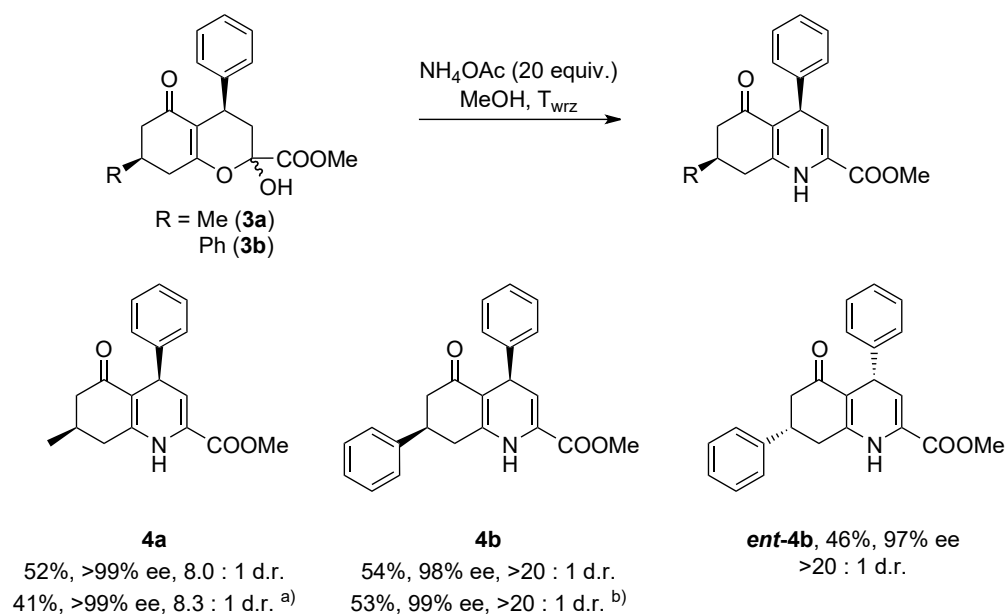
Pochodne 1,4-dihydropirydyny są powszechnie stosowaną klasą farmaceutyków. Wiele z nich stosowanych jest w leczeniu chorób naczyniowych i zaburzeń rytmu serca jako antagoniści wapnia.<sup>179</sup> Część z nich posiada właściwości przeciwegzuzlicze<sup>180</sup>, przeciwrzybicze<sup>181</sup> lub obniżające poziom cukru we krwi.<sup>182</sup>



Rysunek 26. Struktury farmakologicznie i biologicznie czynnych pochodnych 1,4-dihydropirydyny.

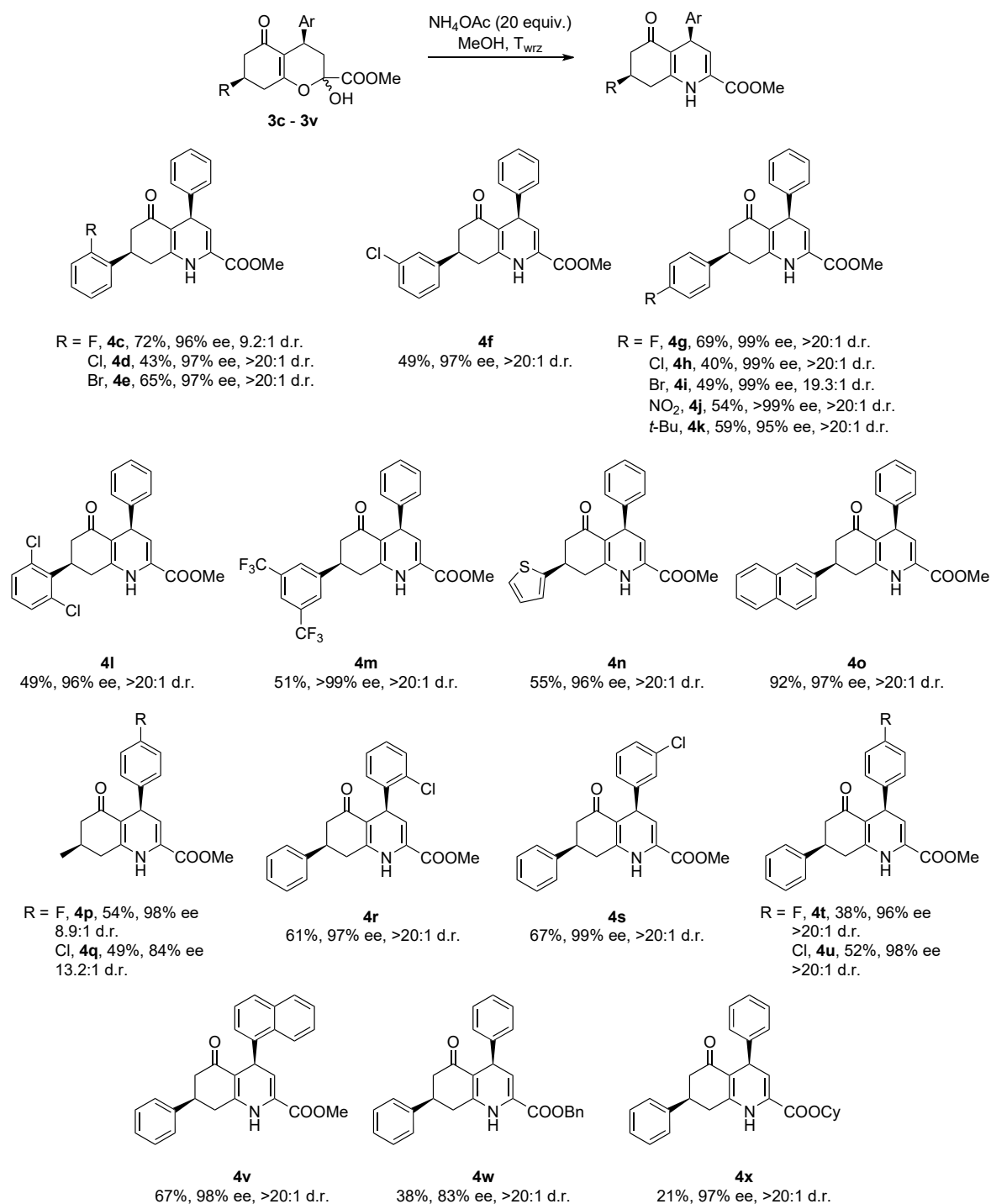
W literaturze istnieje wiele ścieżek otrzymywania pochodnych 1,4-dihydropirydyny, które najczęściej otrzymywano na drodze wieloskładnikowych reakcji typu „one-pot”<sup>183</sup>, jednakże enancjoselektywna synteza związków tego typu wciąż pozostaje mało zbadanym obszarem.<sup>184</sup>

W dalszej transformacji adduktów Michaela do pochodnych 1,4-dihydropirydyny zastosowałem nieznacznie zmienioną procedurę literaturową.<sup>185–187</sup> Do roztworu substratu w metanolu dodałem octan amonu i mieszaninę ogrzewałem pod chłodnicą zwrotną. Po obróbce i oczyszczeniu chromatograficznym otrzymałem dwie frakcje - główny diastereoizomer w postaci czystej oraz śladowe ilości drugiego diastereoizomeru, które zawierały dużo zanieczyszczeń i produkt utleniania pierścienia dihydropirydyny. Wyniki zebrano na Schemacie 48.



**Schemat 48.** Reakcja aminolizy adduktów Michaela w otrzymywaniu pochodnych 1,4-dihydropirydyny. Podano wydajności odnoszące się do substratów z reakcji addycji, nadmiary enancjomeryczne i stosunek diastereomeryczny produktu. Warunki reakcji: substrat 0.50 mmol (1 equiv.), octan amonu 10.0 mmol (10 equiv.), 7 ml rozpuszczalnika. <sup>a)</sup> Reakcja w skali 3.0 mmol; <sup>b)</sup> Reakcja w skali 5.0 mmol.

Pomimo przeciętnych wydajności w stosunku do początkowych substratów addycji, produkty końcowe charakteryzowały się doskonałymi nadmiarami enancjomerycznymi. Dodatkowo oczyszczanie chromatograficzne pozwoliło na otrzymanie dihydropirydyn w postaci czystych diastereoizomerów. W przypadku pochodnej **4a** stosunek diastereomeryczny był niższy ze względu na podobny współczynnik opóźnienia  $R_f$  dla diastereoizomerów. Pozostałe otrzymane we wcześniejszym etapie addukty Michaela **3c** do **3v** również przekształciłem w dihydropirydyny w takich samych warunkach. Dla **3w** zmieniłem medium reakcyjne na alkohol benzyłowy, a dla **3x** wykorzystałem zmodyfikowaną procedurę literaturową.<sup>188</sup>

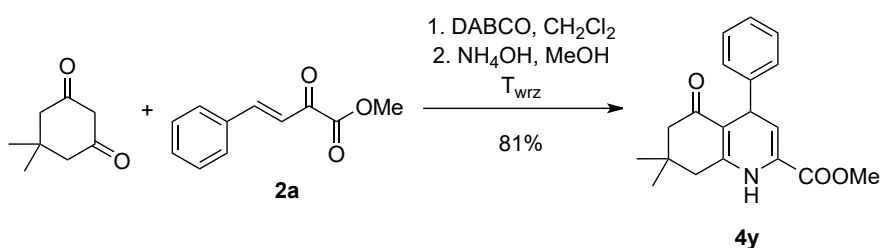


**Schemat 49.** Produkty reakcji aminolizy adduktów Michaela w otrzymywaniu pochodnych 1,4-dihydropirydyny. Podano wydajności odnoszące się do substratów z reakcji addycji, nadmiary enancjomeryczne i stosunek diastereomeryczny produktu. Warunki reakcji jak na Schemacie 48.

Wydajności produktów odnoszące się do substratów w reakcji addycji Michaela są równie przeciętne bądź nieznacznie lepsze, co dla **4a** i **4b**. Najniższy wynik zanotowałem dla **4x**, jednakże jest to spowodowane zastosowaniem nowej procedury, która nie została wcześniej wykorzystywana dla adduktów estrów kwasu benzylidenopirogronowego z 1,3-cykloheksanodionami, tylko z benzoiloacetonitrylem. Dodatkowo wbrew literaturze wymagała ogrzewania pod chłodnicą zwrotną, aby uzyskać pełną konwersję. W prawie wszystkich przypadkach nie zaobserwowałem znaczącego obniżenia nadmiaru

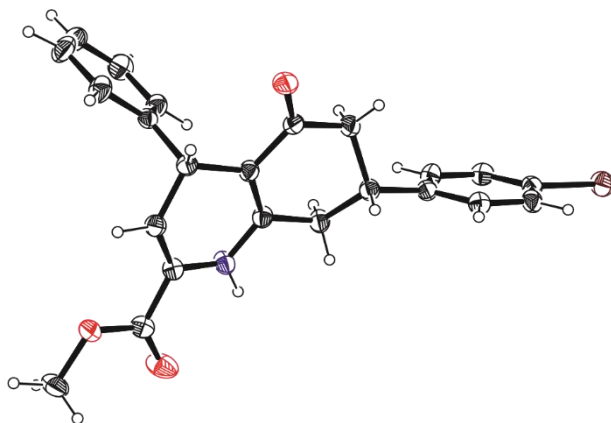
enancjomerycznego produktu w stosunku do adduktów Michaela. Jedynymi wyjątkami były **4q** (zmiana z 99% ee adduktu do 84% ee) oraz **4w** (zmiana z 97% ee adduktu do 83% ee). Zaskoczeniem okazał się również **4o**, dla którego zaobserwowałem wzrost wartości nadmiaru enancjomerycznego z 92% ee adduktu do 97% ee. Wzbogacenie enancjomeryczne można wytłumaczyć faktem różnych wartości współczynnika opóźnienia  $R_f$  dla mieszaniny racemicznej i czystej enancjomerycznie substancji, co nastąpiło podczas oczyszczania chromatograficznego. Końcowe produkty charakteryzowały się doskonałą czystością diastereomeryczną, z wyjątkiem tych pochodzących pierwotnie od **1a**, dla których także zaobserwowałem podobne współczynniki opóźnienia  $R_f$  obu diastereoizomerów.

Otrzymałem również racemiczną dihydropirydynę **4y**, którą zsyntezowałem w addycji Michaela dimedonu do benzylidenopirogronianu metylu w obecności DABCO i w następczej reakcji aminolizy. **4y** otrzymałem z 81% wydajnością.



**Schemat 50.** Synteza dihydropirydyny **4y**. Warunki reakcji: dimedon 3.6 mmol (1.0 equiv.), **2a** 4.0 mmol (1.1 equiv.), DABCO 0.18 mmol (5% mol), 35 ml dichlorometanu, potem octan amonu 72 mmol (20 equiv.), 50 ml metanolu.

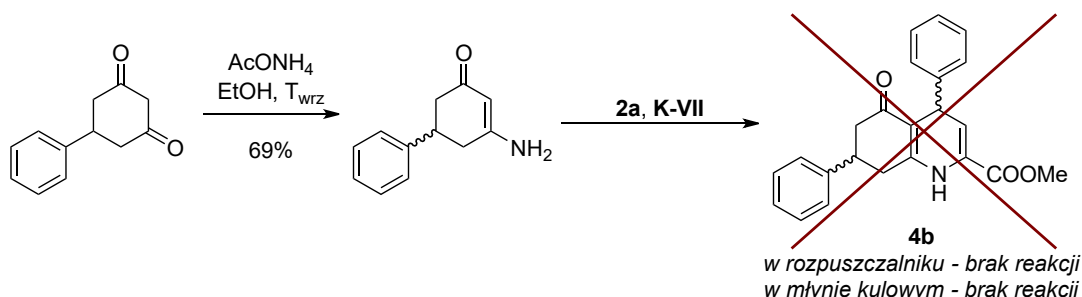
**4i** rekrytalizowałem we fluorobenzenie i pozwoliłem na powolne odparowywanie rozpuszczalnika otrzymując kryształy, które poddano analizie rentgenografii strukturalnej, wykonane przez dra inż. Krzysztofa Koniecznego (Rysunek 27). Analiza wykazała konfigurację (4*R*,7*R*), co jest zbieżne z wynikami obliczeń pokazanymi w poprzednim podrozdziale.



**Rysunek 27.** Uzyskana struktura **4i** w analizie rentgenografii strukturalnej. Parametry przemieszczenia atomowego narysowano z 30% prawdopodobieństwem.

Inną, teoretycznie możliwą ścieżką otrzymywania pochodnych 1,4-dihydropirydyn w reakcji addycji Michaela i następczej cyklizacji jest wykorzystanie enaminy utworzonej z pochodnej cykloheksanodionu. Uzyskuje się ją w reakcji transaminacji związku

1,3-dikarbonylowego za pomocą octanu amonu, które mogą być wykorzystane do syntezy pochodnych pirydyny.<sup>189</sup> Przeprowadziłem syntezę nukleofila enaminowego z **1b**, który otrzymano zgodnie z procedurą literaturową z wydajnością 69%.

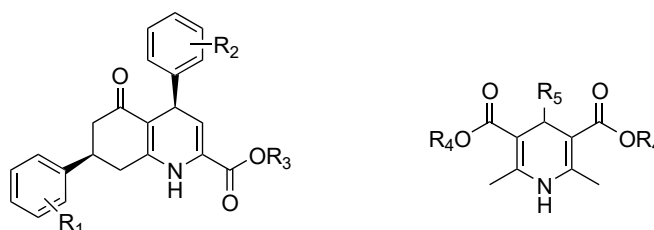


**Schemat 51.** Badana ścieżka syntezy **4b** za pomocą enaminy i **2a** w obecności **K-VII**.

W pierwszej kolejności zbadałem możliwość syntezy **4b** w obecności katalizatora **K-VII** w dichlorometanie. Niestety, enaminowy substrat charakteryzował się niską rozpuszczalnością i nie zaobserwowano podczas analizy TLC utworzenia produktu końcowego. Następnie zmieniłem rozpuszczalnik na 1,4-dioksan, który na gorąco rozpuszczał donor, ale i w tym przypadku reakcja zakończyła się porażką. Po próbach w roztworze zwróciłem się w stronę metody mechanochemicznej, czyli reakcji z wykorzystaniem młyna kulowego, która też zakończyła się niepowodzeniem.

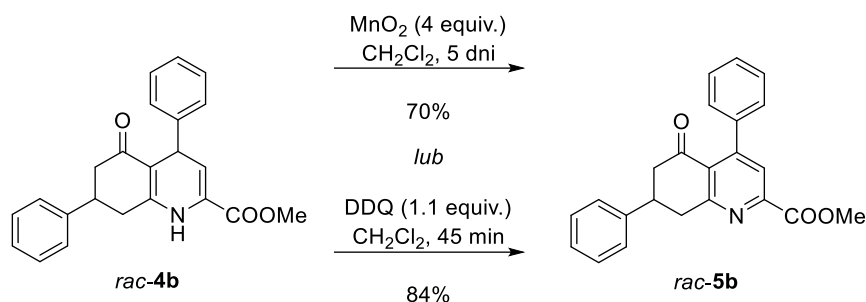
### 1.1.5. Dalsze transformacje 1,4-dihydropirydyn do pochodnych pirydyny i indoli

We frakcjach zanieczyszczeń po chromatografii surowych produktów otrzymywania 1,4-dihydropirydyn oraz po dłuższym przechowywaniu próbek w atmosferze powietrza zaobserwowałem pojawianie się poprzez zjawisko utleniania pochodnych pirydyny. Okazało się, że uzyskane dihydropirydyny posiadają właściwości redukujące i wykazują tym samym podobieństwo do estrów Hantzsch.<sup>190</sup>



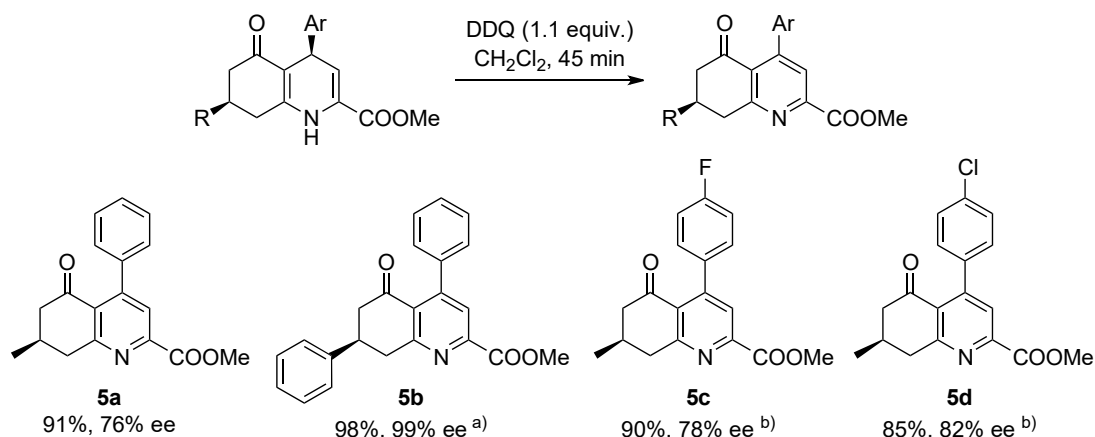
**Rysunek 28.** Struktura otrzymywanych pochodnych 1,4-dihydropirydyny oraz struktura estrów Hantzsch.

Niektóre pochodne pirydyny wykazują właściwości przeciwnowotworowe, antybakteryjne lub przeciwzapalne.<sup>191</sup> Możliwość utleniania pierścienia skłoniła do dalszych badań nad możliwościami syntetycznymi reakcji desymetryzacji 5-podstawionych cykloheksano-1,3-dionów. Zanim przekształciłem wybrane pochodne 1,4-dihydropirydyny, przeprowadziłem próby utleniania racemicznej *rac-4b*.



**Schemat 52.** Próby utleniania racemicznej dihydropirydyny *rac-4b* do racemicznej pirydyny *rac-5b* za pomocą tlenu manganu (II) lub DDQ.

Na początku wykorzystałem procedurę literaturową, w której utleniaczem był  $\text{MnO}_2$ .<sup>187</sup> Mimo zastosowania nadmiaru tlenu manganu (II) oraz długiego czasu (5 dni), reakcja charakteryzowała się niepełną konwersją i wydajnością 70%. Drugim badanym utleniaczem był DDQ. Natychmiast po dodaniu do roztworu *rac-5b* w dichlorometanie wypadł osad hydrochinonu, a analiza TLC po 15 minutach wykazała pełną konwersję. W pierwszej próbie uzyskałem wydajność 84%, a w następnych już z enancjomerycznymi dihydropirydynami wydajności oscylowały w granicach 85-98%.



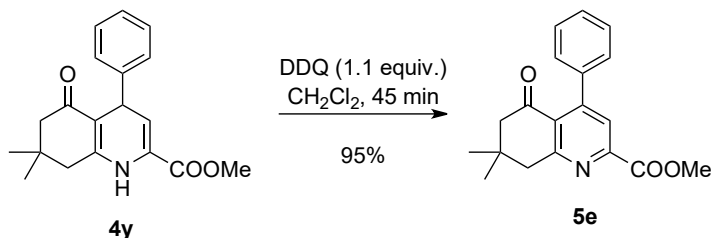
**Schemat 53.** Otrzymane pochodne pirydyny w reakcji utleniania 1,4-dihydropirydyn za pomocą DDQ. Warunki prowadzenia reakcji: substrat 1.1 mmol (1.0 equiv.), DDQ 1.2 mmol (1.1 equiv), 11 ml dichlorometanu. <sup>a)</sup> Reakcja w skali 2.5 mmol; <sup>b)</sup> Reakcja w skali 0.18 mmol.

**5b** otrzymałem z całkowitym zachowaniem czystości enancjomerycznej w stosunku do **4b**, nadmiar po reakcji utleniania wynosił 99% ee. Natomiast dla pochodnych z grupą metylową w pozycji 7 nadmiary enancjomeryczne były znacznie niższe w porównaniu do ich substratów. Podczas utleniania utracono jedno centrum przy czwartym atomie węgla, natomiast niezmienione pozostało przy siódmym. Po przekształceniu wartości nadmiarów enancjomerycznych w stosunki enancjomeryczne otrzymano następujące wartości: **5a** 7.3 : 1 e.r.; **5c** 8.1 : 1 e.r.; **5d** 10.1 : 1 e.r. Wartości liczbowo są zbliżone do nadmiarów diastereomerycznych wykorzystanych substratów, które wynosiły: **4a** 8.3 : 1 d.r.; **4p** 8.9 : 1 d.r.; **4q** 13.2 : 1 d.r. Wykazano zatem, że etap utleniania w bardzo niewielkim stopniu wpływa na konfigurację na atomie węgla C7 w układzie bicyklicznym i nadmiar enancjomeryczny końcowej pirydyny zależy od czystości diastereomerycznej dihydropirydyny. Pokazuje to także, że addycja Michaela zaszła z utworzeniem centrum



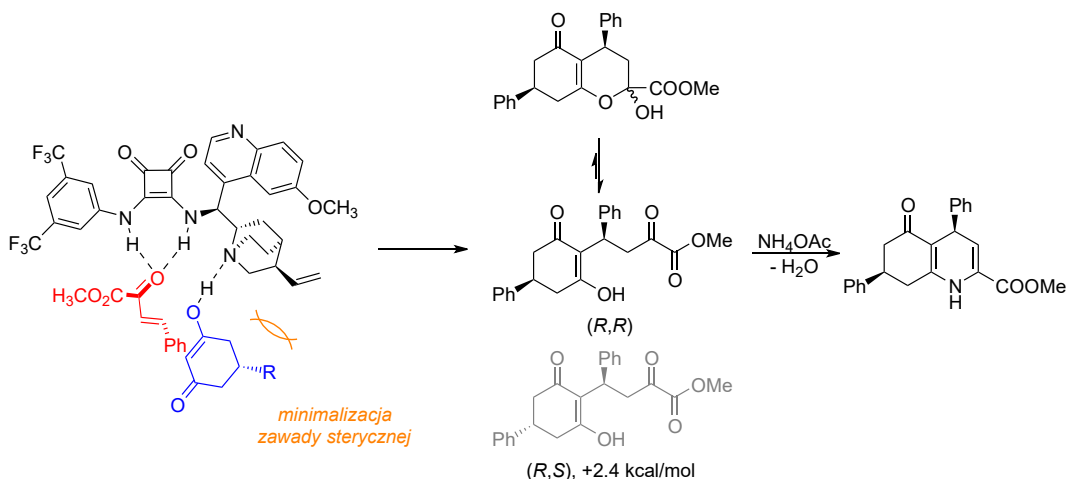
przy czwartym atomie węgla wysoce stereoselektywnie i to etap desymetryzacji odpowiadał za konfigurację w pozycji 7 i utworzenie drugiego diastereoizomeru.

Racemiczną dihydropirydynę **4y** również przekształciłem w pirydynę **5e** stosując taką samą procedurę otrzymując produkt z 95% wydajnością.



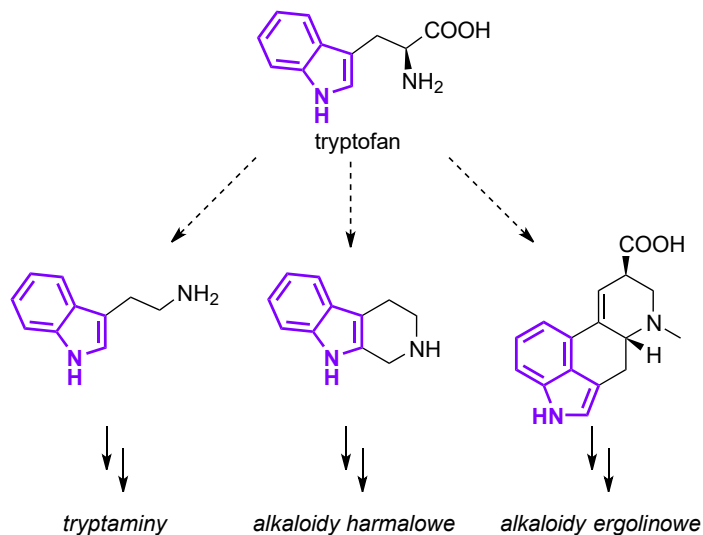
**Schemat 54.** Otrzymana achiralna pochodna pirydyny **5e** w reakcji utleniania **4y** za pomocą DDQ. Warunki prowadzenia reakcji: substrat 2.85 mmol (1.0 equiv.), DDQ 3.0 mmol (1.1 equiv.), 17 ml dichlorometanu.

Postulowany mechanizm zakłada utworzenie wiązania wodorowego tautomerycznego enolu diketonu z chinolidynowym atomem azotu katalizatora w sposób minimalizujący oddziaływania steryczne z grupą winylową mając udział w procesie desymetryzacji. Z kolei utworzone wiązania wodorowe podjednostki amidu kwasu kwadratowego z grupą karbonylową akceptora pozwala na atak nukleofilowy od strony *Re* wiązania podwójnego. Obserwowana szybka wymiana pomiędzy formami i zamkniętymi adduktu nie miała wpływu na końcową strukturę produktu po procesie aminolizy, która także nie powodowała racemizacji 1,4-dihydropirydyny. Utlenianie **4b** do **5b** pozwoliło na otrzymanie produktu o wysokiej czystości optycznej, co jest dowodem na wysoce stereoselektywne utworzenie wiązania C-C podczas addycji Michaela, natomiast proces deracemizacji w pozycji 7 był odpowiedzialny za powstanie drugiego diastereoizomeru dihydropirydyny.



**Schemat 55.** Postulowany stan przejściowy desymetryzacji 5-podstawionych cykloheksano-1,3-dionów w addycji Michaela katalizowanej dwufunkcyjnymi katalizatorami o szkieletcie *epi*-9-aminochininy i podjednostką amidu kwasu kwadratowego jako donorem wiązania wodorowego. Zaczerpnięto z publikacji opartej na badaniach własnych.<sup>192</sup>

Podjednostka indolu wchodzi w skład wielu związków biologicznie czynnych oraz alkaloidów, w których występują pochodne tryptaminy,  $\beta$ -karboliny lub kwasu lizergowego.<sup>193,194</sup> Pełnią one funkcje hormonów, neuroprzebieżników, ale również są insektycydami lub toksynami.

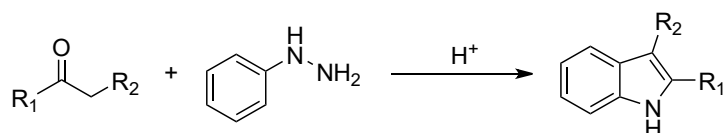


**Rysunek 29.** Indol w strukturze tryptofanu będącego substratem w biosyntezie tryptaminy,  $\beta$ -karboliny i kwasu lizergowego wykorzystywanych w dalszej syntezie biologicznie czynnych alkaloidów.

Niektóre z tych naturalnych lub podobnych strukturalnie alkaloidów indolowych otrzymano na drodze syntezy totalnej wychodząc od związków 1,3-dikarbonylowych.<sup>195–198</sup>

Indol oraz jego pochodne można otrzymywać na różne sposoby w zależności od pożądanej struktury końcowej. W reakcji 2-podstawionego nitro- lub nitrozobenzenu z pochodnymi winylowego odczynnika Grignarda (synteza Bartoliego) oraz w reakcji 2-jodoaniliny z alkinami w obecności katalizatora palladowego (synteza Larocka) można otrzymać pochodne indolu z grupami w pozycjach 2 i 3. Bromek fenacylu wobec nadmiaru pochodnych aniliny prowadzi do otrzymywania 2-arylopodstawionych indoli. Natomiast w reakcji benzochinonu z estrami kwasu  $\beta$ -aminokrotonowego (synteza Nenitzescu) uzyskuje się estry kwasu 5-hydroksyindolo-3-karboksylowego.

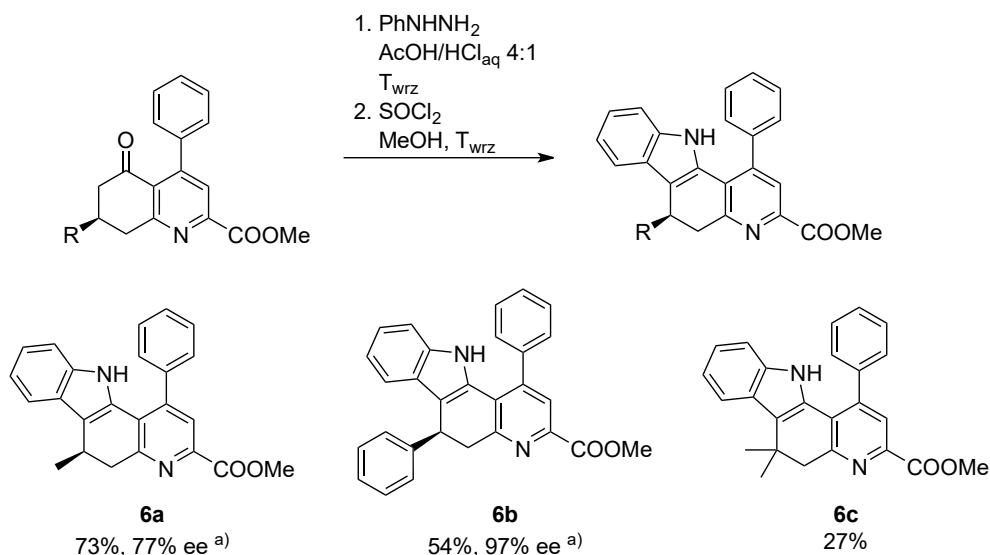
W metodzie Fischera ketony i aldehydy zawierające 2 protony w pozycji  $\alpha$  w warunkach kwasowych i obecności fenylohydrazyny przechodzą w odpowiednio 2,3-podstawione indole. Ze względu na obecność wolnych protonów w pozycji  $\alpha$  otrzymanych pochodnych pirydyny **5a**, **5b** i **5e** zdecydowałem się na próby otrzymania indoli, z których dwa były chiralne.



**Schemat 56.** Otrzymywanie indoli w syntezie Fischera.

Reakcję indolizacji Fishera przeprowadziłem stosując procedurę literaturową.<sup>195</sup> Warunki prowadzenia reakcji spowodowały kwasową hydrolizę grupy estrowej substratu,

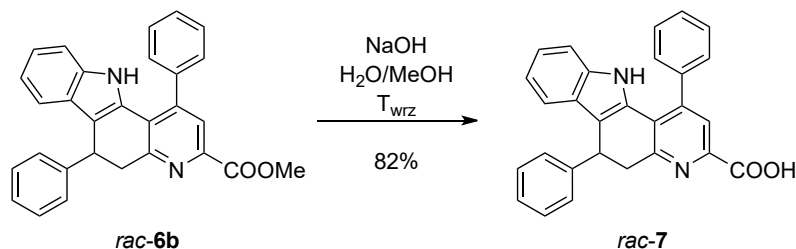
co zaobserwowałem w pierwszej próbie z **5e** uzyskując 3% produktu **6c**. Należało zatem po etapie indolizacji przeprowadzić reakcję estryfikacji wykorzystując chlorek tionylu. Pozwoliło to na otrzymanie produkty **6c** z 27% wydajnością. Taką samą procedurę zastosowano w otrzymaniu pochodnych **6a** i **6b**.



**Schemat 57.** Otrzymywanie pochodnych indolu w reakcji indolizacji Fischera i estryfikacji. Warunki prowadzenia reakcji: substrat 1.0 mmol (1.0 equiv), fenylohydrazyna 1.2 mmol (1.2 equiv.), 4 ml kwasu octowego oraz 1 ml 36% kwasu solnego, potem chlorek tionylu 2.0 mmol (2.0 equiv.), 10 ml metanolu. <sup>a)</sup> Reakcja w skali 0.5 mmol. Użyto 3 ekwiwalentów fenylohydrazyny.

Produkty enancjomeryczne otrzymałem z dobrymi wydajnościami. Nie zaobserwowałem znaczącej zmiany w nadmiarach enancjomerycznych.

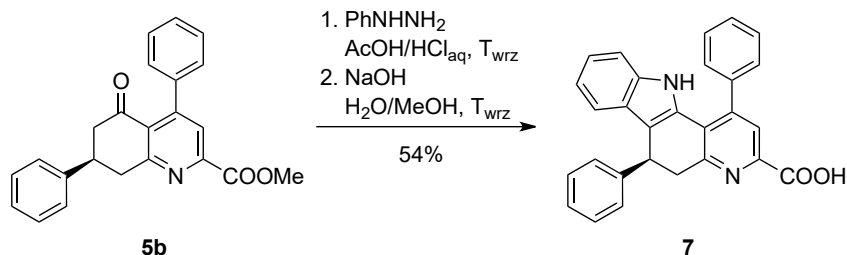
**6b** został wybrany przez dra inż. Marcina Skoreńskiego z Katedry Chemii Organicznej i Medycznej do badań biochemicznych. Cząsteczka miała wejść w strukturę polipeptydu na terminalnym N-końcu jako element aktywny. Aby tak się stało, należało wpięrw przeprowadzić hydrolizę estru do kwasu karboksylowego. Zdecydowałem się w pierwszej kolejności na hydrolizę racemicznego indolu *rac-6b* poprzez ogrzewanie go w mieszaninie wody i metanolu pod chłodnicą zwrotną w obecności wodorotlenku sodu. Po oczyszczeniu chromatograficznym otrzymałem produkt *rac-7* z 82% wydajnością.



**Schemat 58.** Hydroliza estru *rac-6b* prowadząca do kwasu karboksylowego *rac-7*.

Przygotowanie enancjomerycznego kwasu **7** wymagało ponownego otrzymywania indolu **6b**, ponieważ pierwotna ilość produktu była zbyt mała do badań biochemicznych. W tym celu, tak jak w poprzedniej procedurze otrzymywania indoli, przeprowadziłem tylko pierwszy etap indolizacji wykorzystując **5b** jako substrat. Następnie, po zneutralizowaniu

kwasu solnego i octowego mieszaninę ogrzewałem pod chłodnicą zwrotną w roztworze wodorotlenku sodu w metanolu i wodzie. Etap był konieczny ze względu na prawdopodobieństwo niecałkowitej hydrolizacji kwasowej grupy estrowej w produkcie. Produkt surowy wymagał oczyszczania, jednakże chromatografia pozwoliła tylko na wstępne pozbycie się zanieczyszczeń. Trudno rozpuszczalny kwas oczyszczałem zatem w aparacie Soxhleta mieszaniną 2-propanolu i wody w stosunku objętościowym 9:1. Pozwoliło to na otrzymanie czystego produktu **7**, ale z niską 5% wydajnością. Ługi po oczyszczeniu ekstrakcyjnym odparowałem, a pozostałości macerowałem na gorąco w octanie etylu otrzymując **7** z wydajnością 49%, dając łącznie 54% wydajności.

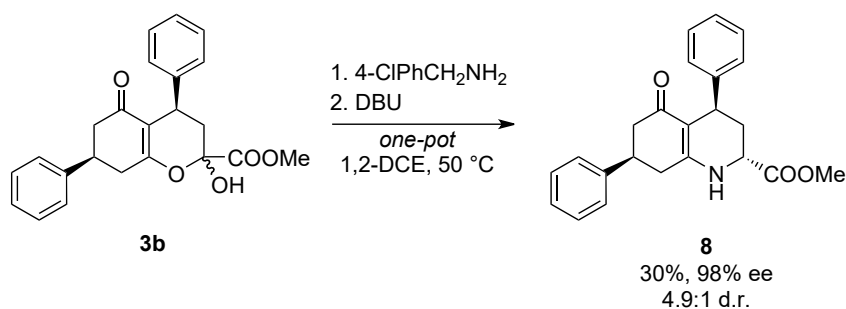


**Schemat 59.** Dwuetapowa reakcja prowadząca do kwasu karboksylowego **7**: indolizacja Fishera oraz hydroliza ewentualnie wciąż obecnego estru metylowego **6b**.

### 1.1.6. Inne reakcje desymetryzacji

Inną strukturą heterocykliczną o znaczeniu biologicznym jest tetrahydropirydyna oraz jej pochodne. Układ ten można znaleźć w związkach o znaczeniu farmaceutycznym.<sup>199</sup> Pochodne trzech możliwych izomerów tetrahydropirydyny otrzymywane są na wiele sposobów, z czego dużą popularnością cieszą się wieloskładnikowe reakcje w systemie „one-pot” prowadzące do wielopodstawionych produktów.<sup>200</sup> Metoda ta pozwala na zmniejszenie liczby etapów syntezy, w których konieczne jest oczyszczanie.

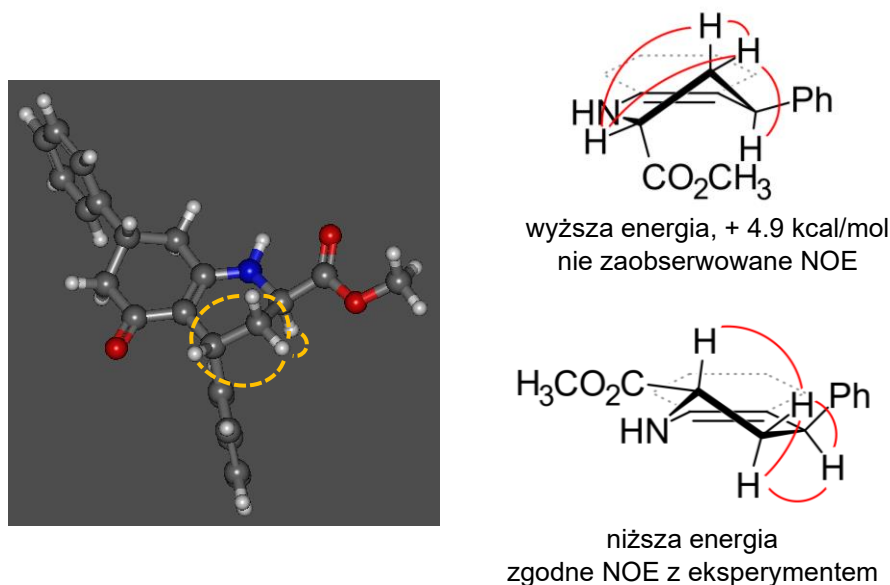
Jedną z metod wykorzystujących system „one-pot” jest znana w literaturze reakcja addycji Michaela cyklicznych związków 1,3-dikarbonylowych do estrów kwasu benzylidenopirogronowego i następczej aminolizy, która prowadzi do otrzymania chiralnych pochodnych 1,2,3,4-tetrahydropirydyny o wysokiej czystości enancjomerycznej i diastereomerycznej.<sup>201</sup> Procedurę zastosowałem do otrzymanego w reakcji desymetryzacji produktu **3b** i tym samym pominięto etap addycji. Przeprowadziłem bezpośrednio reakcję transaminacji z 4-chlorobenzylaminą, by następnie w jednym naczyniu wykonać etap przeniesienia protonu i cyklizacji katalizowanej DBU.



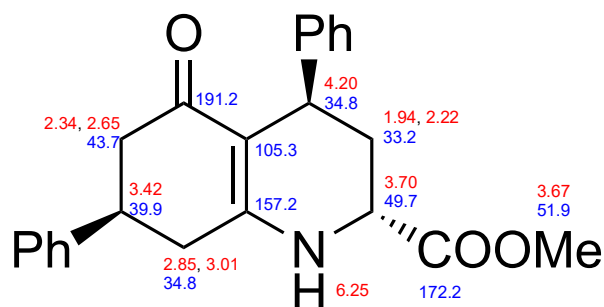
**Schemat 60.** Synteza chiralnej pochodnej 1,2,3,4-tetrahydropirydy **8** w reakcji transaminacji/cyklizacji.

Reakcja charakteryzowała się dość niską wydajnością 30%, jednakże nie zaobserwowałem racemizacji, zatem żaden z etapów nie wpływał znacząco na konfigurację atomu węgla C4 w układzie bicyklicznym. Stosunek diastereomeryczny produktu wyniósł 4.9 : 1. Zgodnie z precedensem literaturowym podstawniki fenylowy i karboksymetylowy powinny być w konformacji *trans* w stosunku do siebie, ale należało przeprowadzić pełną dyskusję nad ostateczną strukturą **8**. Znana była konfiguracja absolutna atomów węgla 4*R*, 7*R*, należało zatem określić konfigurację przy atomie 2. Niestety, produkt otrzymałem w postaci amorficznego osadu uniemożliwiającego badania rentgenograficzne. Poza tym mały stosunek diastereomeryczny prowadziłby do otrzymania wyników analizy o niskiej jakości. Odwołałem się do metod spektroskopii NMR, mianowicie metod heterojądrowej korelacji przejść wielokwantowych (HMQC) i heterojądrowej korelacji dalekiego zasięgu (HMBC) oraz jądrowego efektu Overhausera (NOESY). Widma korelacyjne pozwoliły na identyfikację pasm protonów i jednoznaczne przypisanie ich do struktury **8**. Widmo NOESY wykazało sprzężenia homojądrowe w przestrzeni pomiędzy protonami  $^2\text{H}$ - $^{3a}\text{H}$ ,  $^{3a}\text{H}$ - $^{3b}\text{H}$ ,  $^{3a}\text{H}$ - $^4\text{H}$  i  $^{3b}\text{H}$ - $^4\text{H}$ .

Wykonałem również obliczenia kwantowo-mechaniczne DFT w metodzie B3LYP i bazie cc-pVTZ w fazie gazowej. Ze względu na nieszywną strukturę pierścienia tetrahydropirydynowego istnieją dwie możliwe struktury konformacyjne, gdzie w jednej wiązanie N1-C2 jest w płaszczyźnie, wiązania C2-C3 oraz C3-C4 są ponad nią, a w drugiej wiązanie C3-C4 jest w płaszczyźnie, wiązania N1-C2 oraz C2-C3 są ponad nią. Obliczenia przeprowadziłem niezależnie dla dwóch konformacji dwóch konfiguracji 2*S* i 2*R*. Dla obu konformerów konfiguracji 2*S* wystarczające odległości między protonami pozwalające na zaobserwowanie efektu Overhausera prowadziłyby do sprzężeń, albo H(2)-H(3a), H(3a)-H(3b), H(3a)-H(4), albo H(2)-H(3a), H(2)-H(3b), H(3a)-H(3b), H(3a)-H(4) i H(3b)-H(4), co jest niezgodne z wynikami eksperymentalnymi. Dla jednego konformera konfiguracji 2*R* uzyskana struktura pozwoliłaby na zaobserwowanie efektu NOE zgodnego z eksperymentem. Drugi konformer posiadał energię większą o 4.9 kcal/mol, w którym grupa karboksymetylowa znajduje się w pozycji aksjalnej, ogólnie charakteryzującej się większą energią od pozycji ekwatorialnej. Obserwacje z obliczeń i eksperymentów pokazano na Rysunku 30 i 31.

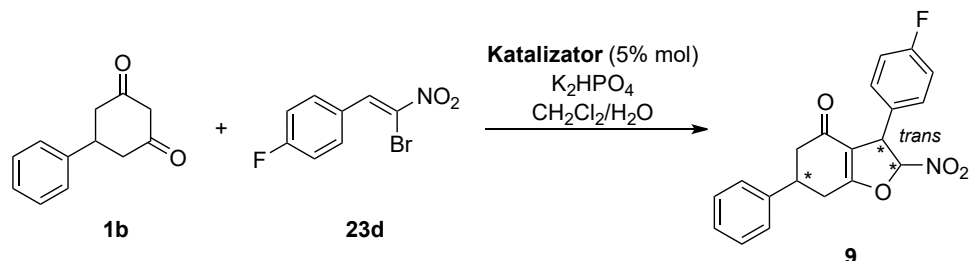


**Rysunek 30. Góra:** Najniższej energetyczny konformer diastereomeru 2*R*,4*R*,7*R* związku **8** na podstawie obliczeń DFT/B3LYP/CC-pVTZ. Linie przerywane wskazują odległość między atomami mniejszą niż 2.57 Å oraz zaobserwowany eksperymentalnie efekt Overhausera. **Dół:** Dwie możliwe konformacje pierścienia tetrahydropirydynowego diastereomeru 2*R*,4*R*,7*R* związku **8** i możliwe do obserwacji efekty Overhausera pomiędzy badanymi protonami.



**Rysunek 31.** Związek **8** wraz z przypisanymi przesunięciami chemicznymi protonów (czerwony) i atomów węgla (niebieski). Wyznaczono na podstawie eksperymentów  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR (APT), HMQC, HMBC i NOESY.

Przeprowadziłem również reakcje desymetryzacji **1b** w reakcjach addycji Michaela wykorzystując inne akceptory. Jednym z nich był  $\alpha$ -bromonitrostyren, który jest znanym elektrofilem w tworzeniu pochodnych 2,3-dihydrofuranu w kaskadowej reakcji addycji Michaela/S<sub>N</sub>2i<sup>202–208</sup> (syntezę innych pochodnych 2,3-dihydrofuranu na drodze podobnej reakcji opisano w podrozdziale 1.2.4).



**Schemat 61.** Otrzymywanie pochodnej 2,3-dihydrofuranu **9** na drodze reakcji kaskadowej addycji Michaela/S<sub>N</sub>2i. Warunki prowadzenia reakcji: **1b** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **23d** 0.10 mmol (1.0 equiv), katalizator 0.005 mmol (5% mol), 1 ml dichlorometanu, 0.5 ml 0.2M roztworu wodorofosforanu potasu.

Reakcje najczęściej prowadzone są w układach dwufazowych, gdzie w fazie organicznej następuje addycja Michaela oraz substytucja nukleofilowa. Faza wodna jest roztworem zasady neutralizującej tworzący się bromowodór, uniemożliwiając tym samym dezaktywację zasadowego centrum katalizatora zdolnego do utworzenia soli. Drugą fazą może być także trudno rozpuszczalna w fazie organicznej stała zasada, zdolna do wychwycenia ubocznego kwasu.

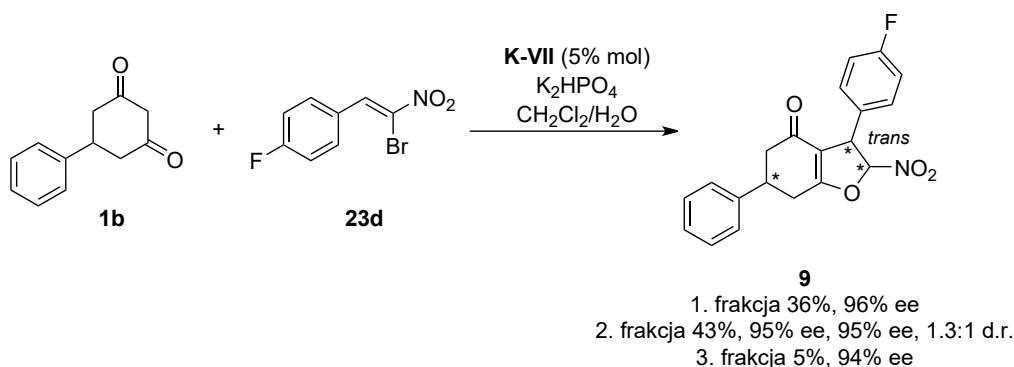
Przeprowadziłem reakcję desymetryzacji **1b** z **23d** w obecności dwufunkcyjnych katalizatorów **K1**, **K3**, **K4**, **K7** oraz **K8**. Medium reakcyjnym był układ dichlorometan/woda, a zasadą wodorofosforanu potasu K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (2 ekwiwalenty zasady). Wyniki zebrano w Tabeli 6.

**Tabela 6.** Próby katalityczne w reakcji kaskadowej addycji Michaela-cyklizacji. Warunki prowadzenia reakcji jak na Schemacie 61.

Katalizator	ee [%]	d.r. <sup>a)</sup>
<b>K1</b>	78, 76	1.8 : 1
<b>K3</b>	75, 70	1.7 : 1
<b>K4</b>	77, 73	1:8 : 1
<b>K7</b>	35, 21	1.9 : 1
<b>K8</b>	68, 63	1.7 : 1

<sup>a)</sup> Na podstawie HPLC

Katalizatory o symetrii C<sub>2</sub> wykazały się porównywalną selektywnością, jedynie dla **K8**, nadmiary enancjomeryczne dla obu diastereoizomerów były nieznacznie niższe. Natomiast katalizator **K7** o symetrii C<sub>3</sub> ponownie okazał się być mniej skutecznym od C<sub>2</sub>-symetrycznych. Stosunki diastereomeryczne określone za pomocą analizy HPLC są niskie dla każdego z badanych katalizatorów. Ostatecznie zbadałem jeszcze aktywność katalityczną **K-VII** w danej reakcji.

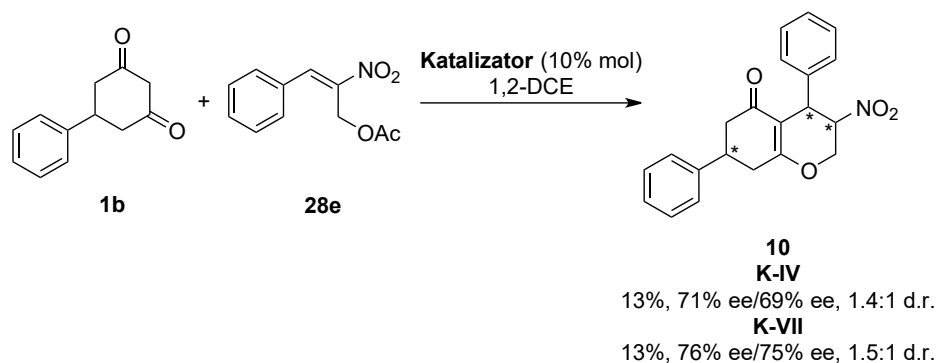


**Schemat 62.** Otrzymywanie pochodnej 2,3-dihydrofuranu **9** wykorzystując katalizator **K-VII**. Podano wydajności, nadmiary enancjomeryczne i stosunek diastereoemeryczny. Warunki prowadzenia reakcji: **1b** 0.25 mmol (1.0 equiv.), **23d** 0.25 mmol (1.0 equiv), **K-VII** 0.013 mmol (5% mol), 2.5 ml dichlorometanu, 1.3 ml 0.2M roztworu wodorofosforanu potasu.

Po oczyszczeniu chromatograficznym uzyskałem trzy frakcje produktu. Pierwsza z nich zawierała czysty pierwszy diastereoizomer **9** (wydajność 36%), druga była mieszaniną obu diastereoizomerów (43%), a trzecia czystym drugim diastereoizomerem (5%). W sumie całkowita wydajność była dobra, na poziomie 84%. Nadmiary enancjomeryczne we frakcjach wyniosły 96%, 95%/95% i 94%. Reakcja wykazała się większą enancjoselektywnością przy wykorzystaniu **K-VII**, niż katalizatorów o symetrii osiowej. Całkowity stosunek diastereoemeryczny na podstawie NMR wyniósł 1.9 : 1. Wytłumaczeniem takiego faktu może być duża szybkość reakcji  $S_N2i$ , która uniemożliwia osiągnięcie najniższej położonego energetycznie konformera odpowiadającego za skuteczną desymetryzację. Wysokie nadmiary enancjomeryczne obu diastereoizomerów wskazują na wysoce selektywny etap addycji, a w reakcjach z  $\beta$ -bromonitrostyrenem zawsze powstaje konformer *trans* jako najbardziej stabilny termodynamicznie, zatem to desymetryzacja decyduje o końcowym stosunku diastereoemerycznym.

Kolejną reakcją o charakterze kaskadowym addycja Michaela/ $S_N2i$  była desymetryzacja **1b** w obecności akceptora, jakim był octan 3-fenyl-2-nitroallilu (octan  $\beta$ -nitrocynamonylu, **28e**), produkt reakcji Mority-Baylis-Hillmana. W literaturze znane są skuteczne reakcje kaskadowych addycji Michaela-cyklizacji związków 1,3-dikarbonylowych z tym właśnie akceptorem.<sup>209,210</sup> Produkt strukturą przypominał badane wcześniej addukty Michaela z **2a**, ale układ heksahydrochromenowy był trwalszy ze względu na nieodwracalny etap substytucji nukleofilowej. W reakcji wykorzystałem katalizatory **K-IV** i **K-VII** do otrzymania produktu **10**.

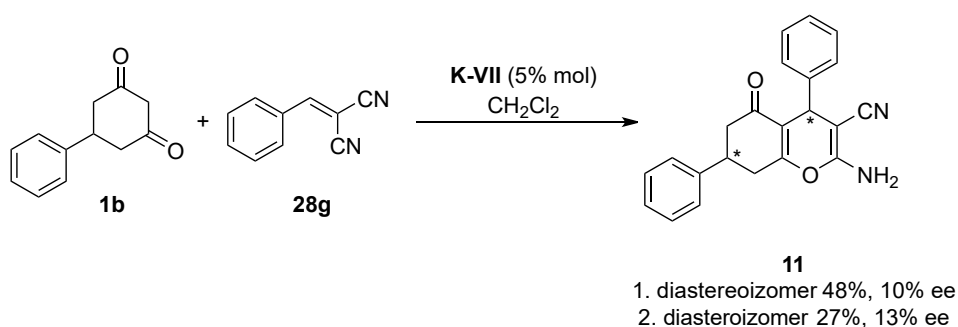




**Schemat 63.** Otrzymywanie pochodnej 2,3,5,6,7,8-4*H*-heksahydrochromeu **10** wykorzystując katalizatory **K-IV** i **K-VII**. Podano wydajności, nadmiary enancjomeryczne i stosunki diastereoemeryczne. Warunki prowadzenia reakcji: **1b** 0.25 mmol (1.0 equiv.), **28e** 0.25 mmol (1.0 equiv), katalizator 0.013 mmol (5% mol), 2.5 ml 1,2-dichloroetanu.

W obu przypadkach otrzymałem niewielkie ilości produktu **10** w postaci niemożliwych do rozdzielu diastereoizomerów. Nadmiary enancjomeryczne były przeciętne i oscylowały w granicach 70% dla obu diastereoizomerów. Również niskie stosunki diastereoemeryczne pokazały, że w danej reakcji desymetryzacji katalizatory okazały się nieskuteczne.

Ostatnią reakcją kaskadową, która została przeprowadzona z użyciem **1b** była addycja Michaela połączona z addycją nukleofilową do grupy nitrylowej wykorzystując benzylidenomalononitryl **28g** jako akceptor. Istnieje wiele metod syntezy pochodnych 2-amino-3-cyano-4*H*-piranu, między innymi w wieloskładnikowych reakcjach typu „one-pot”, jednakże ze względu na wysoką reaktywność benzylidenomalononitrylu oraz prawdopodobnie na utrudnione utworzenie stabilnego stanu przejściowego przez ukierunkowane pary elektronowe atomów azotu o hybrydyzacji sp, enancjoselektywna reakcja Michaela tego typu akceptora ze związkami 1,3-dikarbonyłowymi jest mało poznana. Znane są przykłady ich otrzymywania w reakcjach addycji Michaela z wykorzystaniem dwufunkcyjnych katalizatorów m.in. pochodnych tiomocznikowych<sup>211-213</sup>, amidów kwasu kwadratowego<sup>214-216</sup>, czy diaminometylenomalononitrylu.<sup>70</sup>



**Schemat 64.** Otrzymywanie pochodnej 5,6,7,8-4*H*-tetrahydrochromeu **11** wykorzystując katalizator **K-VII**. Reakcja w skali 0.25 mmol. Podano wydajności i nadmiary enancjomeryczne.

Otrzymałem produkt **11** z całkowitą wydajnością 75% jako dwie frakcje diastereoizomerów, które rozdzieliłem w procesie oczyszczania chromatograficznego. Jednakże nadmiary enancjomeryczne były bardzo niskie wykazując, że w danej reakcji **K-VII** nie jest ogólnie stereoselektywny, również ze względu na stosunek diastereoemeryczny wynoszący 1.8 : 1.

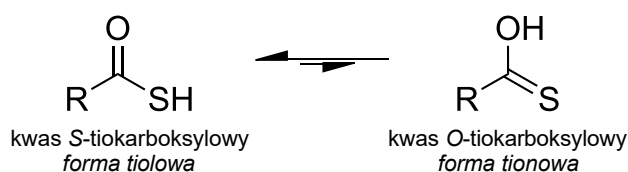
Część z przedstawionych wyżej badań została podsumowana w publikacji na łamach czasopisma *Advanced Synthesis & Catalysis* 30.07.2020, którą można znaleźć pod adresem [doi.org/10.1002/adsc.202000455](https://doi.org/10.1002/adsc.202000455).



## 1.2. Addycja Michaela niesymetrycznych tioestrów kwasu acetylotiooctowego i benzoilotiooctowego

Kolejną mało znaną grupą nukleofili w reakcjach addycji są pochodne *S*-tioestrów zawierające wolne protony w pozycji  $\alpha$ , które ze względów elektronowych charakteryzują się enolizacją w łagodniejszych warunkach w porównaniu do analogicznych estrów.

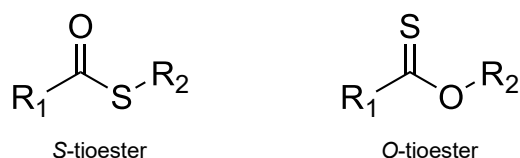
Kwasem chalkogenokarboksylowym nazywa się kwas karboksylowy, w którym jeden lub oba atomy tlenu zastąpione są atomami siarki, selenu lub telluru. Dla związku z zastąpionym jednym atomem na atom siarki (otrzymanego przykładowo z reakcji kwasu karboksylowego z odczynnikiem Lawesson<sup>217</sup>) stosuje się nazwę „kwas tiokarboksylowy”. Kwasy tiokarboksylowe występują w dwóch formach tautomerycznych – kwasu *S*-tiokarboksylowego lub kwasu *O*-tiokarboksylowego (tioksokarboksylowego), przy czym forma tiolowa jest w większości przypadków formą dominującą (Rysunek 32).



**Rysunek 32.** Dwie formy tautomeryczne kwasu tiokarboksylowego.

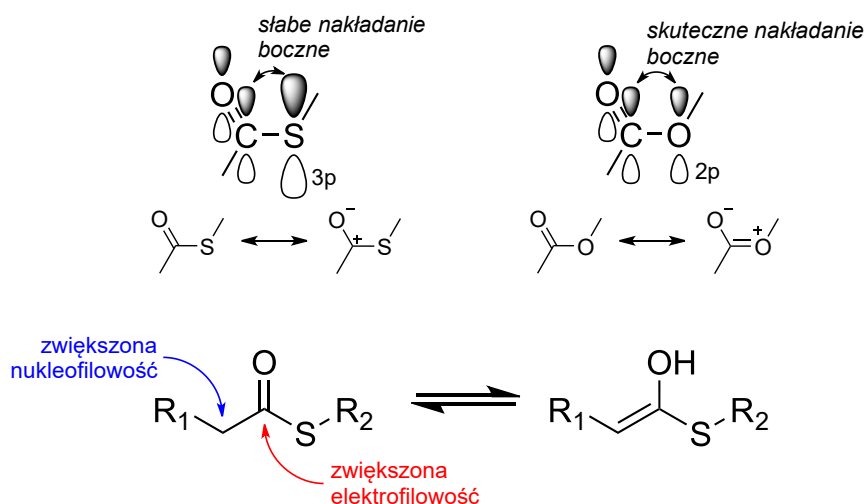
Kwasy tiokarboksylowe wykazują większą kwasowość od analogicznych kwasów karboksylowych. Ze względu na łatwą hydrolizę zostało wyznaczonych niewiele stałych dysocjacji, przykładowo dla kwasu tiooctowego  $\text{pK}_a$  w wodzie w 25°C wynosi 3.41<sup>218</sup> wobec 4.76 dla kwasu octowego, a dla kwasu tiobenzoesowego 2.48<sup>219</sup> wobec 4.20. W rozpuszczalnikach aprotycznych niepolarnych wyznaczono  $\text{pK}_a$  jako miarę transferu protonu wobec fioletu krystalicznego, przykładowo kwas tiobenzoesowy w benzenie  $\text{pK}_a$  -0.83<sup>220</sup> wobec 1.79 dla kwasu benzooesowego.

Kwasy tiokarboksylowe ze względu na podobieństwo do kwasów karboksylowych ulegają podobnym reakcjom dając analogiczne produkty. Jednym z nich są tioestry, które zgodnie z nomenklaturą IUPAC w zależności od pozycji grupy alkilowej lub arylovej dzieli się na *O*-tioestry i *S*-tioestry. Ze względu na prostotę otrzymywania, trwałość i obecność w wielu cyklach biologicznych *S*-tioestry i ich właściwości stanowią ważny dział chemii organicznej, niemniej jednak *O*-tioestry oraz pochodne kwasów *O*-tiokarboksylowych także cieszą się dużym zainteresowaniem.<sup>221</sup>



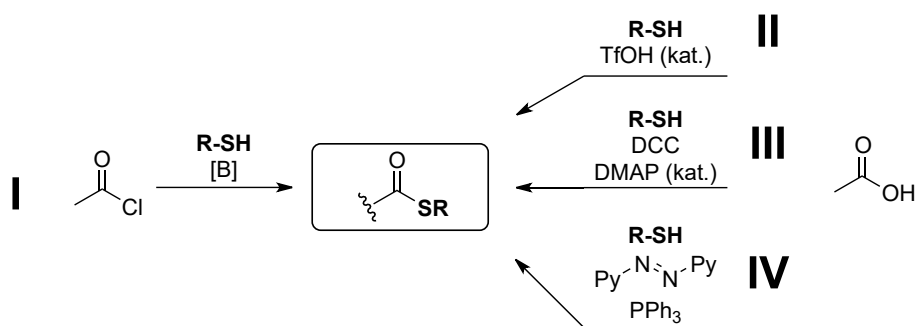
**Rysunek 33.** Wzór ogólny *S*-tioestrów oraz *O*-tioestrów.

Właściwości elektronowe atomu siarki w dużej mierze odpowiadają za charakter chemiczny *S*-tioestrów. Ze względu na słabe nakładanie się boczne orbitalu 3p atomu siarki z orbitalami antywiązącymi  $\pi^*$  wiązania podwójnego grupy karbonylowej dominującą strukturą rezonansową jest ta z ładunkiem dodatnim na atomie węgla. Dzięki temu grupa karbonylowa *S*-tioestrów jest znacznie bardziej podatna na atak nukleofilowy w porównaniu do estrów, gdzie cząstkowy ładunek dodatni występuje na atomie tlenu (Rysunek 34, Góra). Z kolei niższa elektroujemność atomu siarki sprawia, że gęstość elektronowa w *S*-tioestrze posiadającym wolne protony w pozycji  $\alpha$  jest bardziej skupiona wokół wiązania C=O i C-C( $\alpha$ ) stabilizując formę enolową i tym samym zwiększając nukleofilowy charakter atomu węgla w pozycji  $\alpha$  (Rysunek 34, Dół). Z tego względu *S*-tioestry stanowią lepszą alternatywę dla analogicznych estrów, które są mniej nukleofilowe.



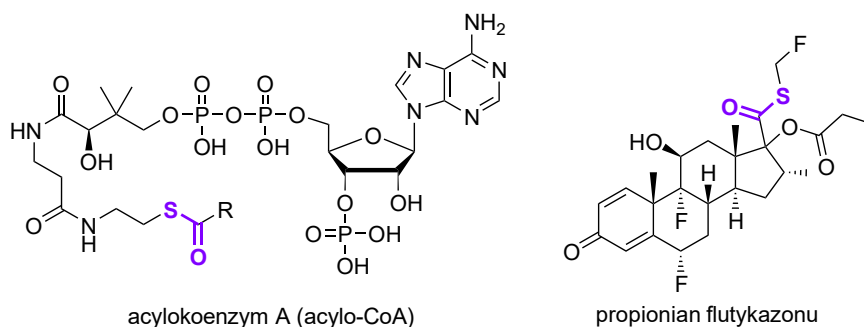
**Rysunek 34. Góra:** Porównanie efektywności nakładania boczne orbitali 3p atomu siarki grupy tioestrowej lub orbitalu 2p atomu tlenu z orbitalami  $\pi^*$  wiązania podwójnego grupy karbonylowej. **Dół:** Równowaga keto-enolowa *S*-tioestrów i wynikające z jej występowania oraz słabego nakładania boczne orbitalu 3p atomu siarki charakteru atomów węgla grupy karbonylowej oraz w pozycji  $\alpha$ .

Istnieje wiele ścieżek syntezy *S*-tioestrów. Od końca XIX-wieku otrzymywano je w reakcji merkaptanów z chlorkami acylowymi<sup>222–226</sup> i do dziś jest to powszechna metoda (Schemat 65, Reakcja I). Możliwe są też reakcje kondensacji tioli z kwasami karboksylowymi katalizowane kwasami Bronsteda<sup>227</sup> (Schemat 65, Reakcja II), w obecności odczynnika sprzęgającego<sup>228,229</sup> (Schemat 65, Reakcja III) lub w estryfikacji Mitsunobu<sup>230</sup> (Schemat 65, Reakcja IV). Oprócz tego jest wiele metod wykorzystujących aldehydy<sup>231</sup> lub inne związki karbonylowe katalizowanych metalami.<sup>232</sup> Duże zainteresowanie badaczy właściwościami *S*-tioestrów sprawiły, że wciąż odnajdywane są nowe ścieżki ich otrzymywania.<sup>233,234</sup>



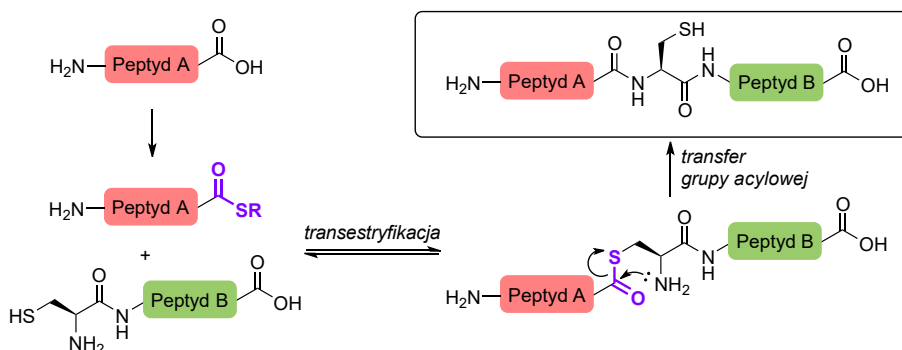
Schemat 65. Przykładowe metody otrzymywania *S*-tioestrów.

Związki zawierające ugrupowanie *S*-tioestrowe występują w przyrodzie przede wszystkim jako produkty pośrednie w syntezie innych biologicznie czynnych substancji. Wśród nich należy wyróżnić koenzym A będący nośnikiem grup acylowych, które przyłączają się do niego tworząc *S*-tioester. Z kolei w medycynie stosowany jest propionian flutykazonu w leczeniu astmy.<sup>235</sup>



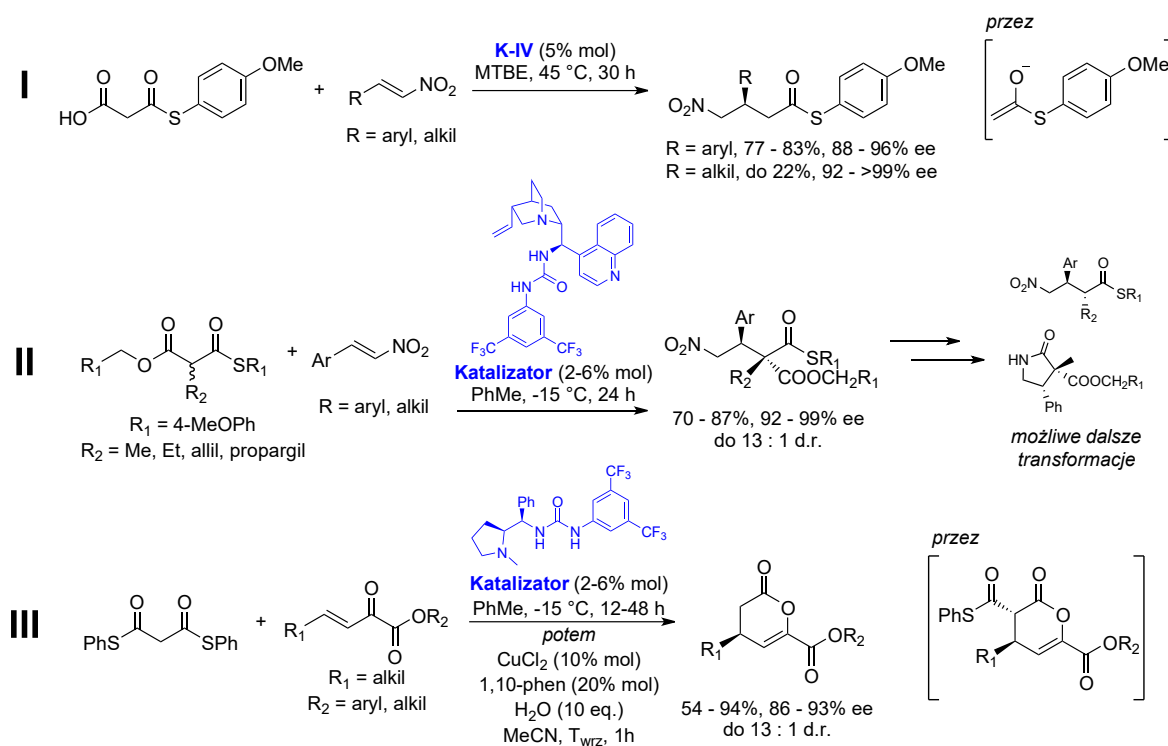
Rysunek 35. Struktury acylokoenzymu A oraz propionianu flutykazonu zawierające grupę *S*-tioestrową.

Ważnym aspektem w syntezie dłuższych łańcuchów peptydowych jest chemoselektywne sprzężenie dwóch oligopeptydów. W tym celu stosowane są zmodyfikowane na C-końcu oligopeptydy, które w odwracalnej i selektywnej transestryfikacji z drugim oligopeptydem z resztą cysteinową na N-końcu tworzą dłuższy łańcuch będący także *S*-tioestrem, by w ostatnim etapie nieodwracalnego transferu grupy acylowej prowadzić do otrzymania końcowych polipeptydów. Metoda nosi nazwę natywnej chemicznej ligacji (NCL – *native chemical ligation*) i wciąż jest szeroko eksploatowanym obszarem chemii bioorganicznej.<sup>236</sup>



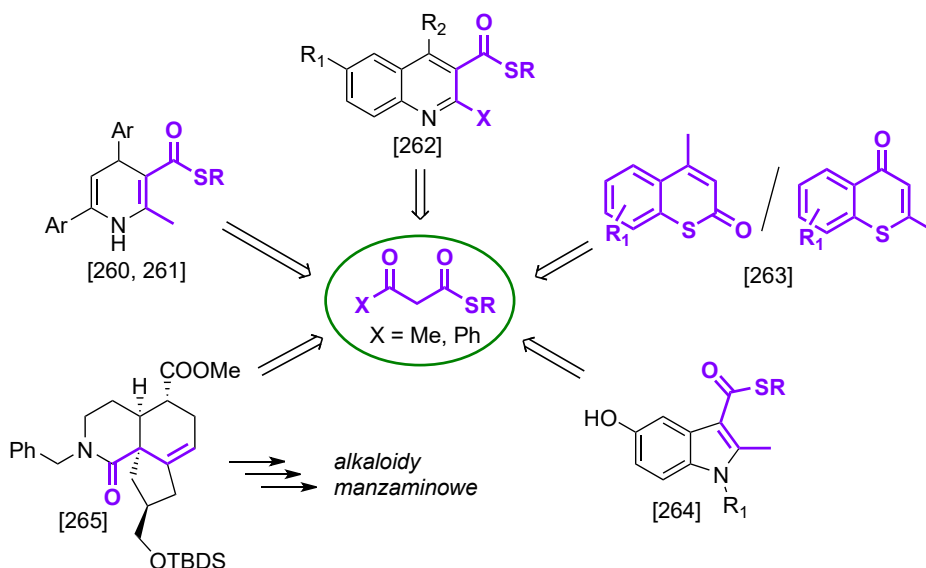
Schemat 66. Ogólny schemat procesu NCL w syntezie łańcuchów peptydowych.

Ze względu na swoje właściwości i reaktywność pochodne tioestrów wciąż są przedmiotem intensywnych badań, także w asymetrycznej syntezie.<sup>237</sup> Szczególną uwagę przykuły pochodne półtioestrów kwasu malonowego (MAHT – malonic acid half-thioester) będące substratami w dekarboksylatywnych reakcjach aldolowych<sup>238–240</sup>, Mannicha<sup>241–243</sup> czy Michaela.<sup>244–246</sup> Podobnym działaniem cechują się monotioestry monoestry kwasu malonowego (MTM – monothiomalonate), które w odpowiednich warunkach selektywnie hydrolizują grupę estrową i tym samym mogą stanowić podobny synton, co MAHT.<sup>247–249</sup> Klasę tioestrów kwasu malonowego zamykają ditioestry (DTM – dithiomalonate), także z sukcesem wykorzystywanych w reakcjach addycji Michaela<sup>250–254</sup>, w tym kaskadowych<sup>255,256</sup>, oraz Mannicha. Asymetryczne reakcje wykorzystujące inne pochodne *S*-tioestrów nie będących związkami 1,3-dikarbonyłowymi nie są tak znane, jak odpowiadające pochodnym kwasu malonowego, niemniej jednak istnieje kilka przykładów otrzymywania produktów o wysokiej czystości optycznej w addycji Michaela<sup>257,258</sup> lub reakcji Mannicha.<sup>259</sup>



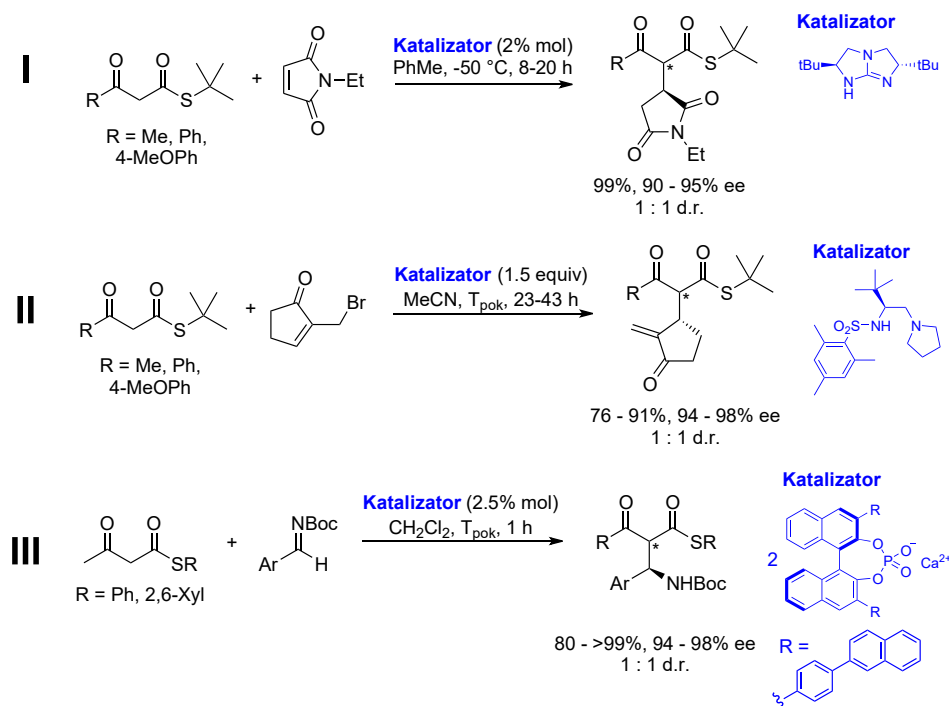
**Schemat 67.** Przykładowe asymetryczne reakcje addycji Michaela z wykorzystaniem pochodnych kwasu malonowego – MAHT<sup>244</sup> (**Reakcja I**), MTM<sup>248</sup> (**Reakcja II**) oraz DTM<sup>256</sup> (**Reakcja III**).

*S*-tioestry kwasu acetylotiooctowego lub benzoilotiooctowego wykorzystywano w syntezie biologicznie czynnych pochodnych 1,4-dihdropirydyn<sup>260,261</sup> lub chinoliny<sup>262</sup>. Służą także jako substraty do syntezy pochodnych tiokumaryny lub tiochromenonu<sup>263</sup> i w indolizacji Nenitzescu.<sup>264</sup> Oprócz produktów końcowych zawierających ugrupowanie tioestrowe lub heterocykliczne z atomem siarki otrzymywano również za ich pomocą ważne produkty pośrednie w syntezie alkaloidów<sup>265</sup> (Rysunek 36).



**Rysunek 36.** Wykorzystanie syntetyczne *S*-tioestrów kwasu acetylotioooctowego. Zaznaczono atomy związków wchodzących pierwotnie w skład substratu.

Mimo szerokiego spektrum stosowania, *S*-tioestry kwasu acetylotioooctowego lub benzoilooctowego w pojedynczych przypadkach były obiektem badań nad enancjoselektywnymi reakcjami, takimi jak addycja Michaela<sup>250,255</sup> (Schemat 68, Reakcja I i II) czy reakcja Mannicha<sup>266</sup> (Schemat 68, Reakcja III).

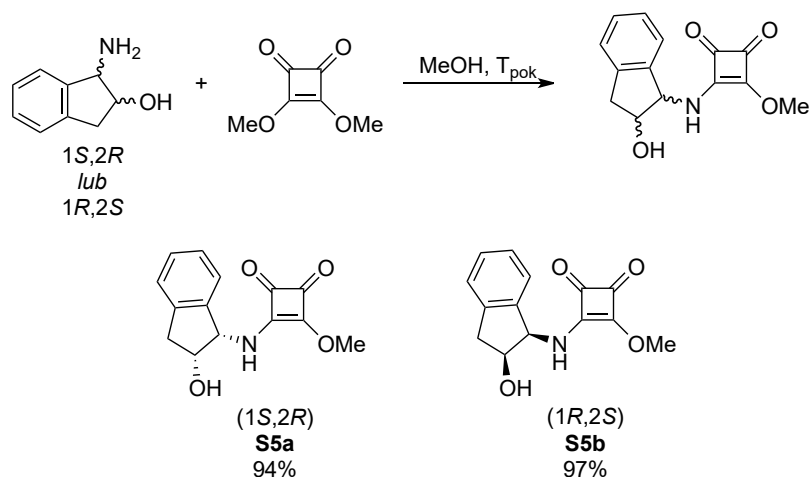


**Schemat 68.** Przykłady asymetrycznych reakcji addycji Michaela (**Reakcja I**), tandemowej addycji Michaela z eliminacją (**Reakcja II**) oraz reakcji Mannicha (**Reakcja III**) z wykorzystaniem *S*-tioestrów kwasu acetylotioooctowego i pochodnych kwasu benzoilooctowego.

### 1.2.1. Synteza katalizatorów – struktury z dodatkową podjednostką donora wiązania wodorowego

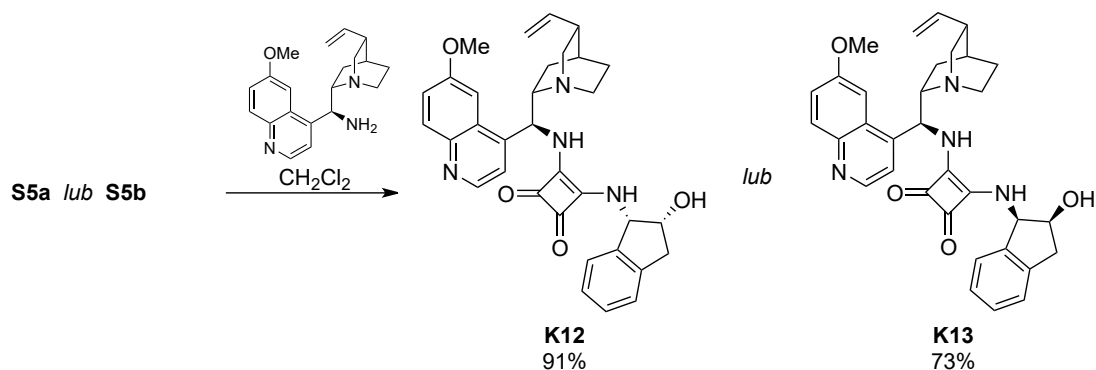
Ze względu na dostępność handlową oraz istniejący precedens literaturowy<sup>151</sup> zdecydowałem się na syntezę dwufunkcyjnych katalizatorów z dodatkową podjednostką donora wiązania wodorowego z motywem *cis*-1-aminoindan-2-olu. Na początku chiralną jednostką katalizatora została wybrana *epi*-9-aminochinina.

Zgodnie z procedurą literaturową, w pierwszym etapie syntezy otrzymywano monoamid kwasu kwadratowego z jednym z diastereoizomerów *cis*-aminoindanolu, a następnie przyłączano jednostkę *epi*-9-aminocynchonidyny lub *epi*-9-aminocynchoniny (zgodnie ze ścieżką po prawej, Schemat 33).<sup>151</sup> W badaniach własnych zamiast estru dietylowego kwasu kwadratowego wykorzystałem ester dimetylowy będący w danej chwili bardziej dostępny. Reakcje nie wymagały użycia dodatkowej aminy i po oczyszczeniu chromatograficznym otrzymałem dwa substraty do dalszych syntez katalizatorów **S5a** i **S5b** z doskonałymi wydajnościami (Schemat 69).



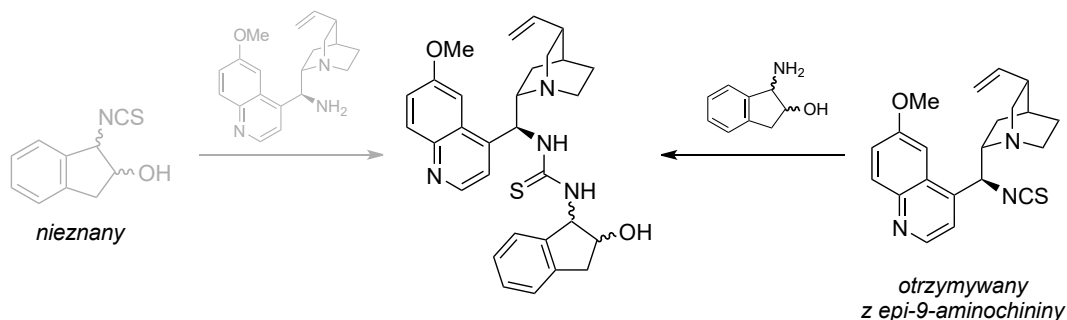
**Schemat 69.** Otrzymywanie monoamidów kwasu kwadratowego z motywem chiralnego 1*R*,2*S*-1-aminoindan-2-olu (**S5a**) oraz 1*S*,2*R*-1-aminoindan-2-olu (**S5b**).

Otrzymane monoamidy wykorzystałem w drugim etapie syntezy, w której przyłączyłem jednostkę alkaloidu. W przypadku **K12** powstały produkt formował żel w całej objętości mieszaniny reakcyjnej. Po dodaniu eteru dietylowego i ucieraniu **K12** otrzymałem w postaci amorficznego osadu z 91% wydajnością. Z kolei katalizator **K13**, będący w rzeczywistości diastereoizomerem **K12**, otrzymałem po oczyszczeniu chromatograficznym z wydajnością 73%.



**Schemat 70.** Otrzymywanie katalizatorów o szkielecie *epi*-9-aminochininy z motywem (1*R*,2*S*)-1-aminoindan-2-olu (**K12**) oraz (1*S*,2*R*)-1-aminoindan-2-olu (**K13**).

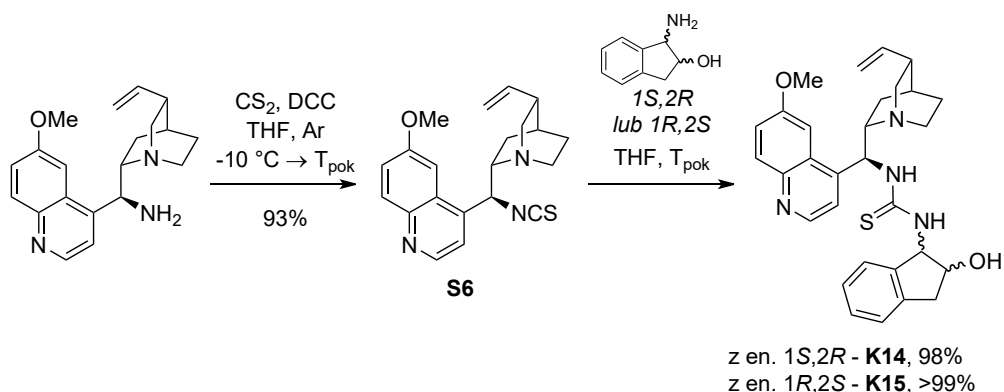
Następnie zdecydowałem się na otrzymanie analogicznych strukturalnie tiomoczników do uzyskanych katalizatorów z podjednostką amidu kwasu kwadratowego poprzez reakcję aminy z izotiocyjanianem. Można wykonać to na dwa sposoby - pierwszy z nich to reakcja *epi*-9-aminochininy z izotiocyjanianem indan-2-ol-1-ylu, a drugi to reakcja 1-aminoindan-2-olu z izotiocyjanianem 9-deoksy-*epi*-chininy. Ze względu na brak procedur literaturowych oraz na możliwość utworzenia oksazolidynotyonu podczas syntezy izotiocyjanianu indan-2-ol-1-ylu, zdecydowałem się na drugi sposób.



**Schemat 71.** Strategie otrzymywania katalizatorów tiomocznikowych o szkielecie *epi*-9-aminochininy i 1-aminoindan-2-olu.

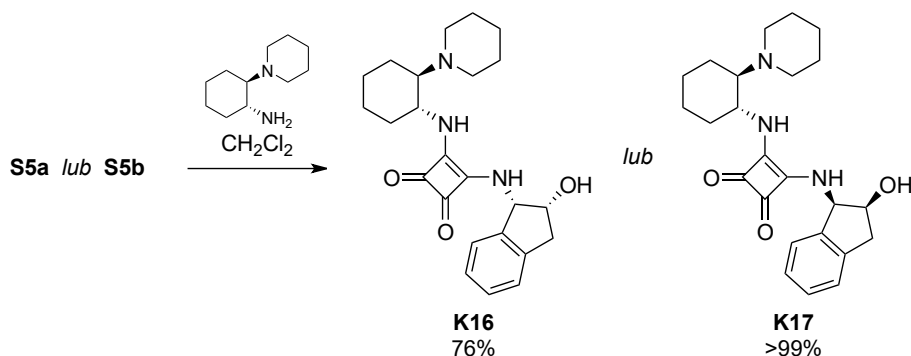
Izotiocyjanian 9-deoksy-*epi*-chininy otrzymałem zgodnie z procedurą literaturową w reakcji *epi*-9-aminochininy z dwusiarczkiem węgla w obecności DCC (*N,N'*-dicykloheksylokarbodiimidu). **S6** uzyskałem z 93% wydajnością, a następnie w reakcji odpowiedniego diastereoizomeru *cis*-1-aminoindan-2-olu otrzymałem katalizatory **K14** i **K15** z doskonałymi wydajnościami.





**Schemat 72.** Otrzymywanie izotiocyanianu 9-deoksy-*epi*-chininy **S6** oraz katalizatorów **K14** i **K15** w reakcji z enancjomerami *cis*-1-aminoindan-2-olu.

Oprócz katalizatorów z podjednostką amidu kwasu kwadratowego o szkielecie *epi*-9-aminochininy otrzymałem dwa katalizatory o strukturze (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocykloheksanu z jedną grupą aminową zastąpioną pierścieniem piperydylowym, który był dostępny w laboratorium. W tym celu przeprowadziłem reakcję wolnej aminy osobno z monoamidami kwasu kwadratowego **S5a** i **S5b** otrzymując kolejno katalizatory **K16** i **K17**. Reakcje charakteryzowały się dobrymi wydajnościami, w przypadku **K16** produkt wypadł z roztworu. **K17** wymagał po odparowaniu rozpuszczalnika ucierania oleju z eterem dietylowym, co pozwoliło na uzyskanie produktu w postaci osadu.

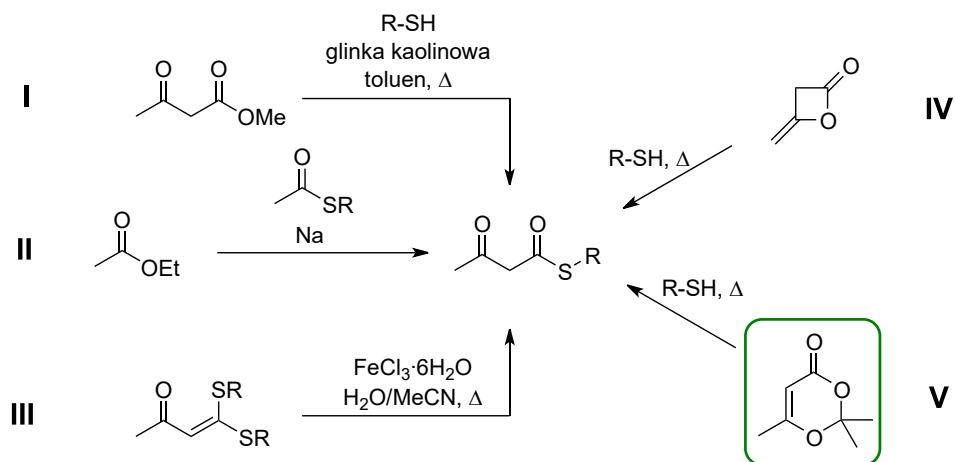


**Schemat 73.** Otrzymywanie katalizatorów o szkielecie (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocykloheksanu z motywem (1*R*,2*S*)-1-aminoindan-2-olu (**K16**) oraz (1*S*,2*R*)-1-aminoindan-2-olu (**K17**).

### 1.2.2. Synteza substratów – *S*-tioestry kwasu acetylotiooctowego i benzoilooctowego

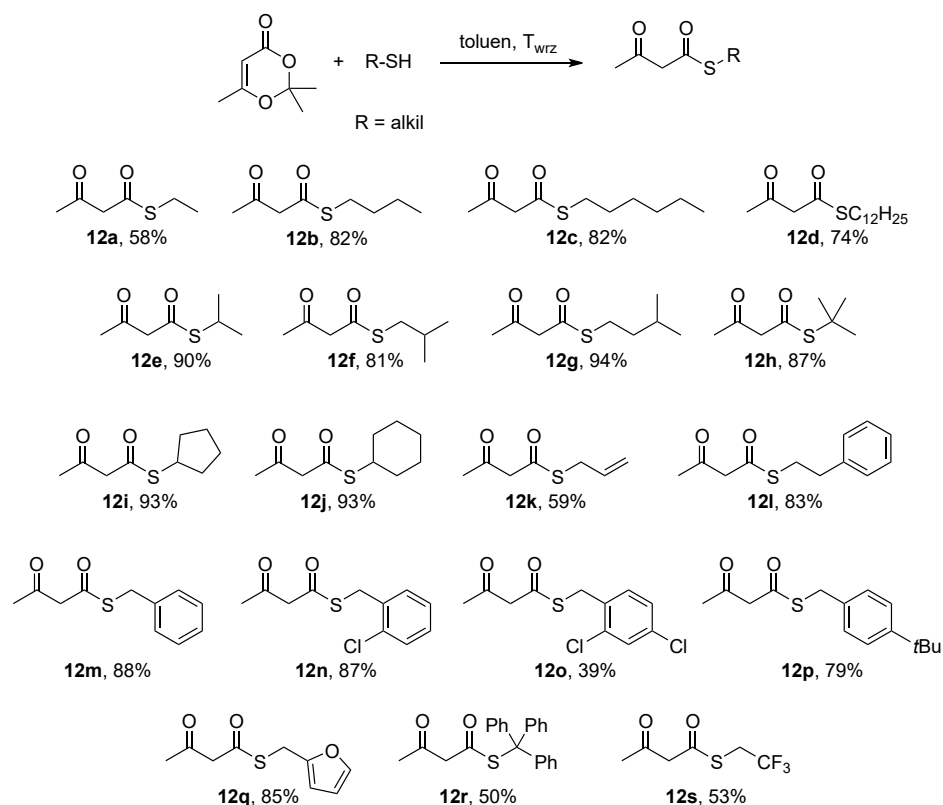
*S*-Tioestry kwasu acetylotiooctowego posiadają bardzo ograniczone możliwości syntezy w porównaniu do innych podobnych strukturalnie tioestrów. Standardowa procedura z wykorzystaniem chlorku kwasowego jest niemożliwa ze względu na wysoką nietrwałość substratu. Rozwiązaniem może być reakcja merkaptanu z estrem (Schemat 74, ścieżka I)<sup>267</sup>, kondensacja Claisena *S*-estru kwasu tiooctowego z octanem etylu (Schemat 74, ścieżka II)<sup>268</sup> lub hydroliza ditioacetalu  $\alpha$ -oksoketenu (Schemat 74, ścieżka III).<sup>269</sup> Również możliwe jest wykorzystanie dimeru ketenu, czyli diketenu, który w obecności nukleofili otwiera pierścień oksetanowy i prowadzi do otrzymania *S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego<sup>270</sup>, jednak jest on uważany za niebezpieczną i szkodliwą substancję (Schemat 74, ścieżka IV). Łatwo

dostępnym i względnie bezpiecznym w przechowywaniu i w syntezie jest 2,2,6-trimetylo-1,3-dioks-5-en-4-on, trwały w temperaturze pokojowej produkt cyklizacji  $\alpha$ -oksoketenu i acetonu (Schemat 74, ścieżka V).<sup>271,272</sup> Z tego względu zdecydowałem się na wykorzystanie właśnie 2,2,6-trimetylo-1,3-dioks-5-en-4-onu do otrzymywania *S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego.



**Schemat 74.** Metody syntezy *S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego oraz obrona ścieżka V w pracy badawczej.

Do syntezy tioestrów alkilowych wykorzystałem nieznacznie zmienioną procedurę literaturową.<sup>272</sup> Merkaptan w niewielkim nadmiarze ogrzewałem z dioksenonem w temperaturze wrzenia toluenu. Po odparowaniu pozostały olej oczyszczałem chromatograficznie otrzymując tioestry w formie pomarańczowego lub różowego oleju. W przypadku chlorowanych w pierścieniu aromatycznym tioestrów benzytowych otrzymałem krystalizujące w temperaturze pokojowej różowe ciała stałe.

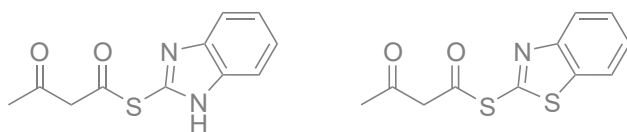


**Schemat 75.** Synteza tioestrów *S*-aliklowych kwasu acetylotiooctowego.

W większości przypadków otrzymałem tioestry z bardzo dobrymi wydajnościami. Niższe wydajności dla **12a**, **12k** i **12s** mogą być ściśle związane z właściwościami fizycznymi produktów, takimi jak lotność i temperatura wrzenia. W literaturze acetylooctan etylu posiada zbliżoną temperaturę wrzenia do acetylotiooctanu etylu, jednak zaobserwowałem utratę produktu podczas odparowywania rozpuszczalnika po reakcji i po oczyszczaniu chromatograficznym. Przeciętną wydajność dla **12r** może być związana z substratem, którym był wymagający sterycznie merkaptan. Natomiast zaskoczeniem okazała się niska wydajność przy otrzymywaniu **12o** (39%), ponieważ merkaptan nie posiada bardziej wymagającej sterycznie nukleofilowej grupy tiolowej od merkaptanu 2-chlorobenzylowego, substratu przy syntezie **12n**. Również duży atom chloru w pozycji 4 także nie ma znaczącego wpływu na przebieg reakcji, ponieważ **12p** posiadający także dużą grupę w pozycji 4 otrzymano z dobrą wydajnością. Pozostają zatem względy ludzkie, jak utrata materiału podczas przeróbki lub oczyszczania produktu.

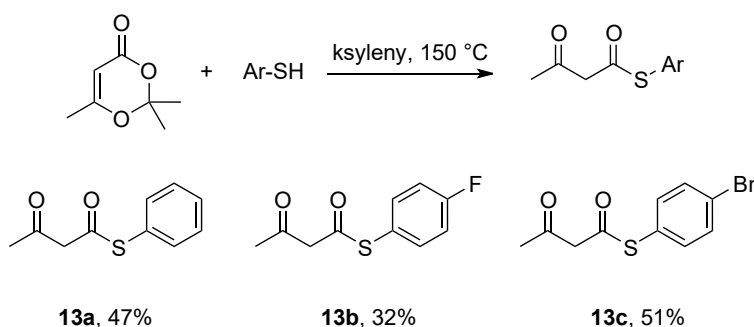
Dla tioestru **12e** wykonałem próbę oczyszczania poprzez destylację próżniową pod ciśnieniem 16 mbar. Zebrałem bezbarwną frakcję w zakresie 82 – 90 °C. Analiza NMR wykazała, że frakcja zawierała około 10% molowo acetylooctan izopropylu, co okazało się dużym zaskoczeniem. Połączenie frakcji podestylacyjnych i oczyszczanie chromatograficzne pozwoliło na otrzymanie czystego tioestru **12e** z 90% wydajnością, który przybrał jasnopomarańczową barwę. Eksperyment wykazał również, że tioestry przybierają barwę podczas oczyszczania chromatograficznego. Prawdopodobnie ulegają reakcji w kontakcie z kwaśnym żelem krzemionkowym tworząc barwne produkty, jednakże w śladowej ilości, co pokazały analizy NMR.

Wykonałem próby otrzymywania tioestrów z 2-merkaptobenzimidazolu i 2-merkaptobenzotiazolu, jednak w żadnym przypadku nie uzyskano pożądaných tioestrów. Analiza NMR i MS nie potwierdziła obecności zakładanych tioestrów.



**Rysunek 37.** Zakładane tioestry, których nie otrzymano w warunkach reakcji przedstawionej na Schemacie 75.

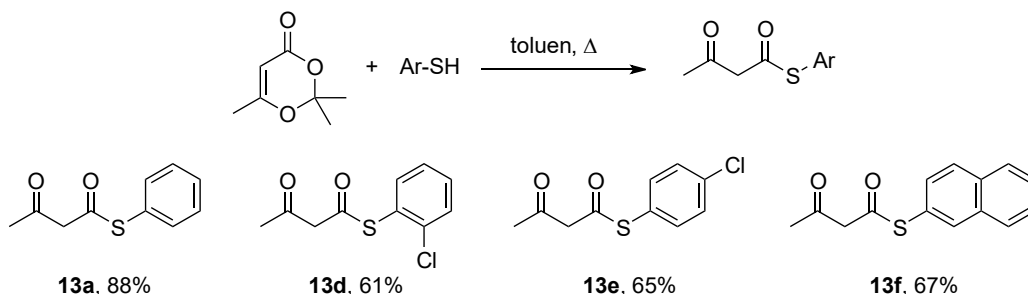
Syntezę tioestrów arylowych przeprowadziłem pierwotnie zgodnie z inną procedurą opisaną w literaturze.<sup>271</sup> Mieszaninę równomolową tiofenolu i dioksenonu w ksylenach ogrzewałem w temperaturze 145 °C w otwartej kolbie stożkowej. Po odparowywaniu rozpuszczalnika produkty oczyszczałem chromatograficznie otrzymując tioestry pod różnymi postaciami.



**Schemat 76.** Synteza tioestrów *S*-arylowych kwasu acetylotiooctowego.

Dużą niedogodnością w otrzymywaniu tioestrów w mieszaninie ksylenów jest temperatura wrzenia rozpuszczalnika. Wprawdzie pozwala ona na prowadzenie reakcji w wyższej temperaturze i tym samym zwiększenie szybkości reakcji, ale późniejsze odparowywanie pod zmniejszonym ciśnieniem jest utrudnione. Dodatkowo lotność substratów sprawia, że mogą one częściowo odparować podczas prowadzenia reakcji, a końcowy tioester może także być utracony w procesie odparowywania ksylenów. Ostatecznie cztery tioestry aryłowe otrzymano z przeciętnymi wydajnościami.

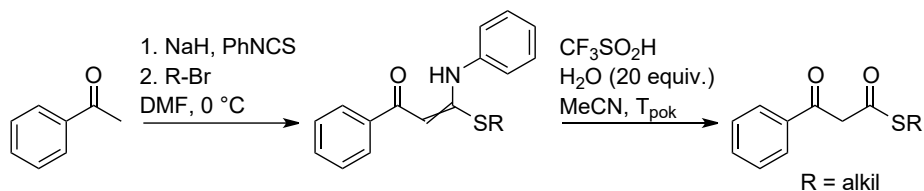
Przeprowadziłem także próby syntezy trzech nowych tioestrów arylowych oraz tioestru fenyłowego zamieniając rozpuszczalnik na toluen.



**Schemat 77.** Synteza tioestrów *S*-arylowych kwasu acetylotiooctowego w zmienionym rozpuszczalniku.

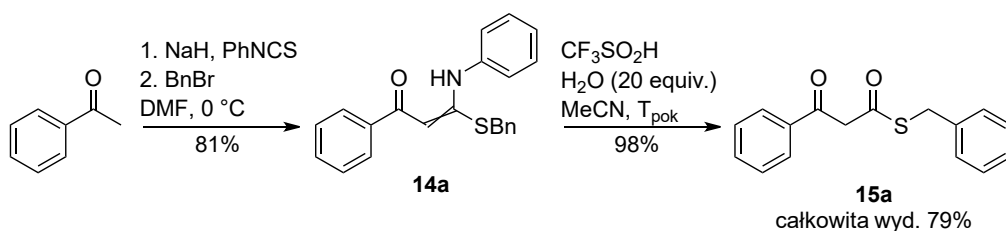
Dla tioestru **13a** wydajność reakcji wzrosła z 47% do 88%. Dla pozostałych tioestrów wyniki również były satysfakcjonujące.

Synteza *S*-tioestrów kwasu benzoilooctowego wymagała użycia innej reakcji. Zgodnie ze stosowaną procedurą (Schemat 74, ścieżka V) w celu uzyskania *S*-tioestru kwasu benzoilooctowego substrat powinien zawierać grupę fenylową w pozycji 6, a taki związek nie jest dostępny handlowo. Rozwiązaniem okazała się niedawno opublikowana procedura, która wykorzystuje kolejno addycję nukleofilową acetofenonu do tiocyjanianu fenylu, *S*-alkilowanie i hydrolizę kwasową *N,S*-acetalu ketenu.<sup>273</sup> Metoda pozwala na otrzymanie tioestrów *S*-alkilowych wychodząc od I-rzędowych halogenków alkilowych. Zaletą obranej ścieżki jest eliminacja z syntezy uciążliwych tioli, jednak ogranicza się ona tylko do otrzymywania alkilowych *S*-tioestrów.



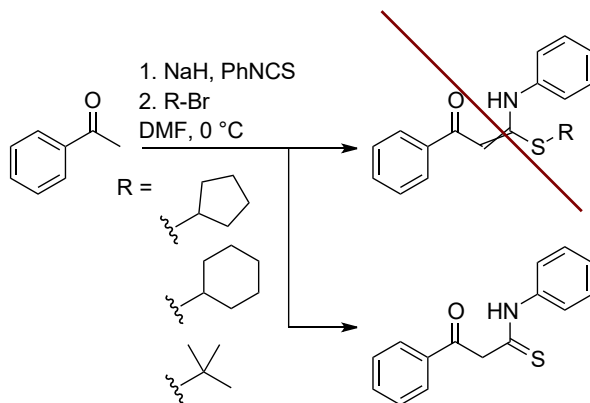
**Schemat 78.** Dwuetapowa synteza tioestrów *S*-alkilowych kwasu benzoilotiooctowego.

Tioester *S*-benzylowy **15a** otrzymałem z całkowitą wydajnością 79%, przy czym w pierwszym etapie wyniosła 81%, a w drugim 98%. Po oczyszczeniu chromatograficznym uzyskałem produkt w postaci różowego ciała stałego.



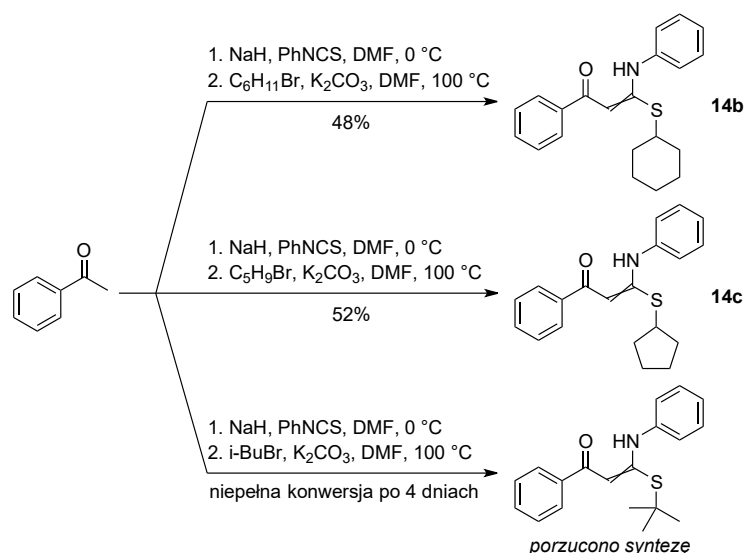
**Schemat 79.** Otrzymywanie benzoilotiooctanu *S*-benzylu **15a**.

Jednakże zastosowanie tych samych warunków reakcji z wykorzystaniem II-rzędowych bromków cyklopentylu i cykloheksylu oraz III-rzędowego bromku izobutyłu nie pozwoliło na otrzymanie zakładanych *N,S*-acetalu. Analiza NMR mieszaniny poreakcyjnej pokazała, że otrzymano tylko produkt addycji nukleofilowej acetofenonu do izotiocyjanianu fenylu.



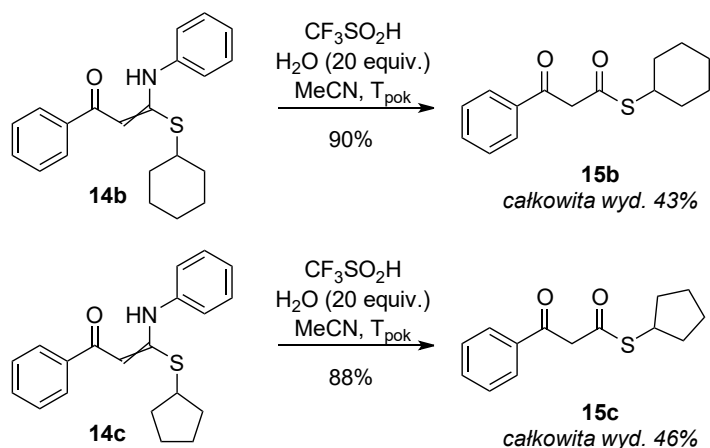
**Schemat 80.** Nieudana synteza *N,S*-acetalu wychodząc od II-rzędowych i III-rzędowego bromku alkilowego w pierwotnych warunkach reakcji.

Należało zatem zmienić warunki prowadzenia reakcji *S*-alkilowania. W tym celu po ekstrakcji produktu pośredniego umieściłem go ponownie w dimetyloformamidzie z dodatkiem węgla potasu i ogrzewałem w 100 °C. Po niecałych trzech godzinach zaobserwowałem pełną konwersję dla II-rzędowych halogenków alkilowych, natomiast dla bromku izobutyłu analiza TLC wykazała niewielką konwersję. Wydłużenie czasu do 4 dni pozwoliło na osiągnięcie niepełnej konwersji, jednakże eksperyment porzucono ze względu na obecność dużej ilości zanieczyszczeń o podobnym współczynniku opóźnienia  $R_f$  co rzekomy produkt.



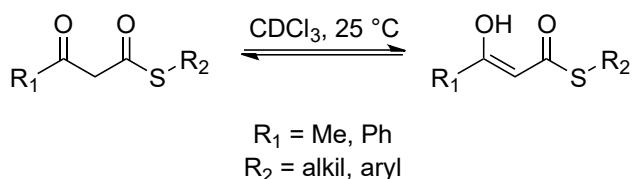
**Schemat 81.** Próby syntez *N,S*-acetali wychodząc od II-rzędowych i III-rzędowego bromku alkilowego w zmienionych warunkach reakcji.

Końcowe benzoiltiooctany *S*-cykloheksylu (**15b**) i *S*-cyklopentylu (**15c**) otrzymałem w warunkach podobnych do **15a**, z tym że po 48 godzinach dodałem kolejny 1 ekwiwalent kwasu trifluorometanosulfonowego. Wydajności dla tego etapu były bardzo dobre i ostatecznie otrzymałem tioestry z umiarkowanymi całkowitymi wydajnościami.



**Schemat 82.** Otrzymywanie benzoiltiooctanu *S*-cykloheksylu **15b** oraz *S*-cyklopentylu **15c**. Podano również całkowitą wydajność odnoszącą się do pierwotnego acetofenonu.

Zarówno *S*-tioestry kwasu acetylooctowego jak i benzoilotiooctowego wykazywały tautomerizację w roztworach CDCl<sub>3</sub> podczas analiz NMR. Udział formy enolowej różnił się w zależności od rodzaju wyjściowego kwasu, jak i charakteru grupy tioestrowej.



**Schemat 83.** Równowaga ketonowo-enolowa *S*-tioestrów kwasu acetyloriooctowego lub benzoilotiooctowego zaobserwowana w roztworze CDCl<sub>3</sub> w 25 °C.

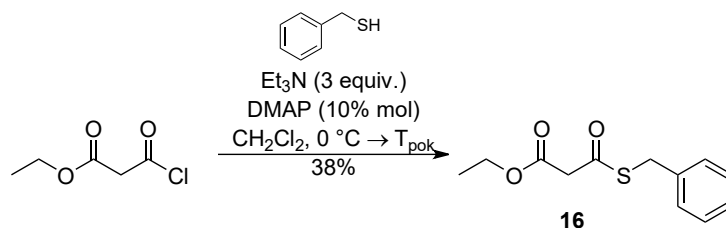
Dla tioestrów alkilowych kwasu acetylotiooctowego w większości przypadków forma enolowa stanowiła od 23 do 32% molowo. Wyjątkiem był tioester **12r**, *S*-trytylowy, dla którego enol stanowił 40% analitu oraz tioester **12s**, *S*-(2,2,2-trifluoroetylowy), z 42% udziałem. Zmiana charakteru tioestru na aryłowy zwiększyła udział enolu do 40%, przy czym najniższy wynik zanotowano dla tioestru *S*-fenyłowego. Ostatecznie tioestry kwasu benzoilooctowego charakteryzowały się jeszcze większym udziałem formy enolowej do około 1:1 molowo w stosunku do formy ketonowej, nawet przy mniejszym stężeniu. Wynika to z prawdopodobnego rozproszenia gęstości elektronowej przy udziale pierścienia fenyłowego co dodatkowo obniża energię formy enolowej.

**Tabela 7.** Udział formy ketonowej do enolowej w roztworze CDCl<sub>3</sub> w temperaturze 25 °C dla wybranych *S*-tioestrów. Stężenia podano w mol/dm<sup>3</sup> (M). Stosunki form ketonowych do enolowych podano w procentach molowych.

<i>S</i> -tioestry kwasu acetylooctowego			<i>S</i> -tioestry kwasu benzoilooctowego					
Nr	c [M]	keton:enol	Nr	c [M]	keton:enol	Nr	c [M]	keton:enol
<b>12a</b>	<b>0.15</b>	77 : 23	<b>13a</b>	<b>0.066</b>	65 : 35	<b>15a</b>	<b>0.088</b>	52 : 48
<b>12b</b>	<b>0.33</b>	76 : 24	<b>13b</b>	<b>0.15</b>	61 : 39	<b>15b</b>	<b>0.065</b>	47 : 53
<b>12c</b>	<b>0.31</b>	76 : 24	<b>13e</b>	<b>0.093</b>	60 : 40	<b>15c</b>	<b>0.049</b>	47 : 53
<b>12e</b>	<b>0.13</b>	77 : 23	<b>13f</b>	<b>0.095</b>	62 : 38			
<b>12f</b>	<b>0.17</b>	76 : 24						
<b>12h</b>	<b>0.22</b>	70 : 30						
<b>12i</b>	<b>0.060</b>	75 : 25						
<b>12m</b>	<b>0.093</b>	73 : 27						
<b>12r</b>	<b>0.069</b>	60 : 40						
<b>12s</b>	<b>0.20</b>	58 : 42						

Charakter grupy tiolowej *S*-tioestru znacząco wpływa na właściwości związku oraz zdolność do stabilizacji formy enolowej, co ma duży wpływ na ich reaktywność w reakcjach addycji Michaela.

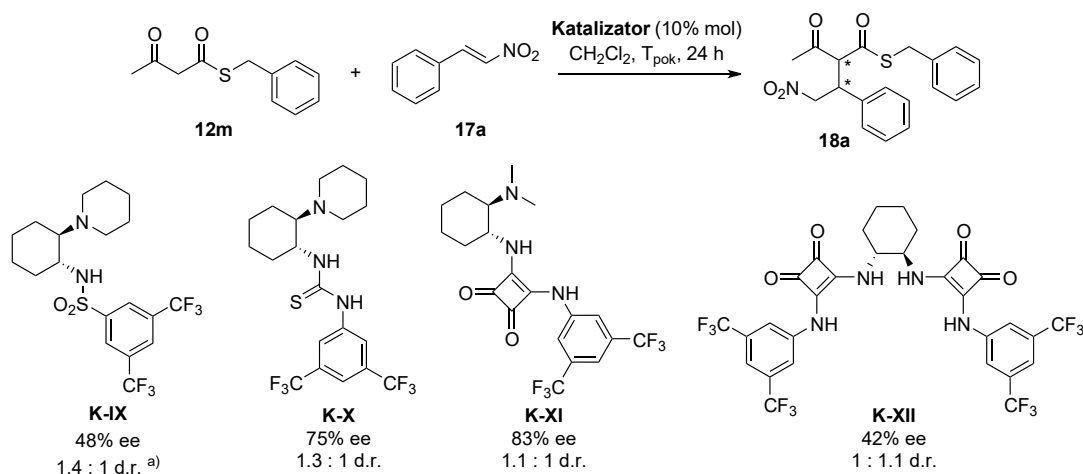
Otrzymano również mieszany ester-tioester kwasu malonowego w reakcji mieszanego chlorku-estru etylowego kwasu malonowego z merkaptanem benzyłowym w obecności trietyloaminy i DMAP. Produkt **16** uzyskałem z 38% wydajnością.



**Schemat 84.** Otrzymywanie tiomalonianu *O*-etylu-*S*-benzylu **16**.

### 1.2.3. Addycja tioestrów do pochodnych $\beta$ -nitrostyrenu

W celu zbadania wpływu dodatkowego elementu donującego wiązanie wodorowe w reakcjach addycji Michaela, zwłaszcza z  $\beta$ -nitrostyrenem (**17a**) w roli akceptora, wykorzystałem pierwszy otrzymany acetylooctan *S*-benzylu **12m** do zbadania tej klasy donorów. Do testów katalitycznych wybrałem pochodne tiomoczników i amidów kwasu kwadratowego z dwufunkcyjną chiralną jednostką *trans*-1,2-diaminocykloheksanu oraz *epi*-9-aminochininy, które były dostępne w laboratorium lub zostały otrzymane specjalnie dla tego typu reakcji. Wziąłem również pod uwagę zsyntezowane w toku badań nad desymetryzacją 5-podstawionych cykloheksano-1,3-dionów katalizatory o symetrii osiowej  $C_2$  i  $C_3$ . Standardowy czas reakcji wynosił 24 godziny, który był monitorowany za pomocą analizy TLC.

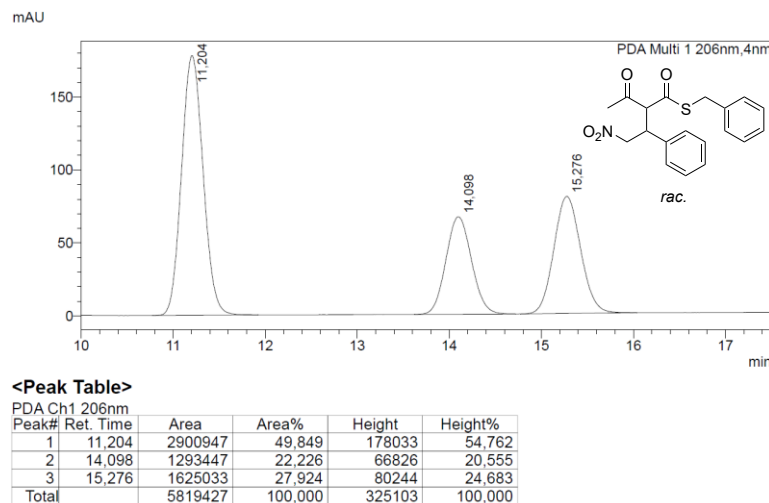


**Schemat 85.** Addycja Michaela **12m** do **17a** z wykorzystaniem dwufunkcyjnych katalizatorów o szkieletcie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu z podjednostką donora wiązania wodorowego oraz z katalizatorem bisamidu kwasu kwadratowego o symetrii osiowej  $C_2$ . Podano średni nadmiar enancjomeryczny diastereoizomerów oraz stosunek diastereoemeryczny. Warunki reakcji: **12m** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **17a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), katalizator 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu. <sup>a)</sup> Czas reakcji 4 dni.

Na komentarz zasługuje fakt, że podano tylko jedną wartość nadmiaru enancjomerycznego dla produktu **18a**. Wiąże się z tym brak możliwości wyznaczenia warunków jakościowego podziału na żadnej z dostępnych kolumn wysokosprawnej chromatografii cieczowej ze złożem. W najlepszych warunkach powinien być podział na 4 sygnały odpowiadające dwóm enancjomerom dwóch diastereoizomerów. Zamiast tego najlepszy rozdział uzyskałem w sytuacji, gdzie jeden z enancjomerów obu diastereoizomerów jest nałożony na siebie, natomiast pozostałe enancjomery dwóch diastereoizomerów są oddalone od siebie



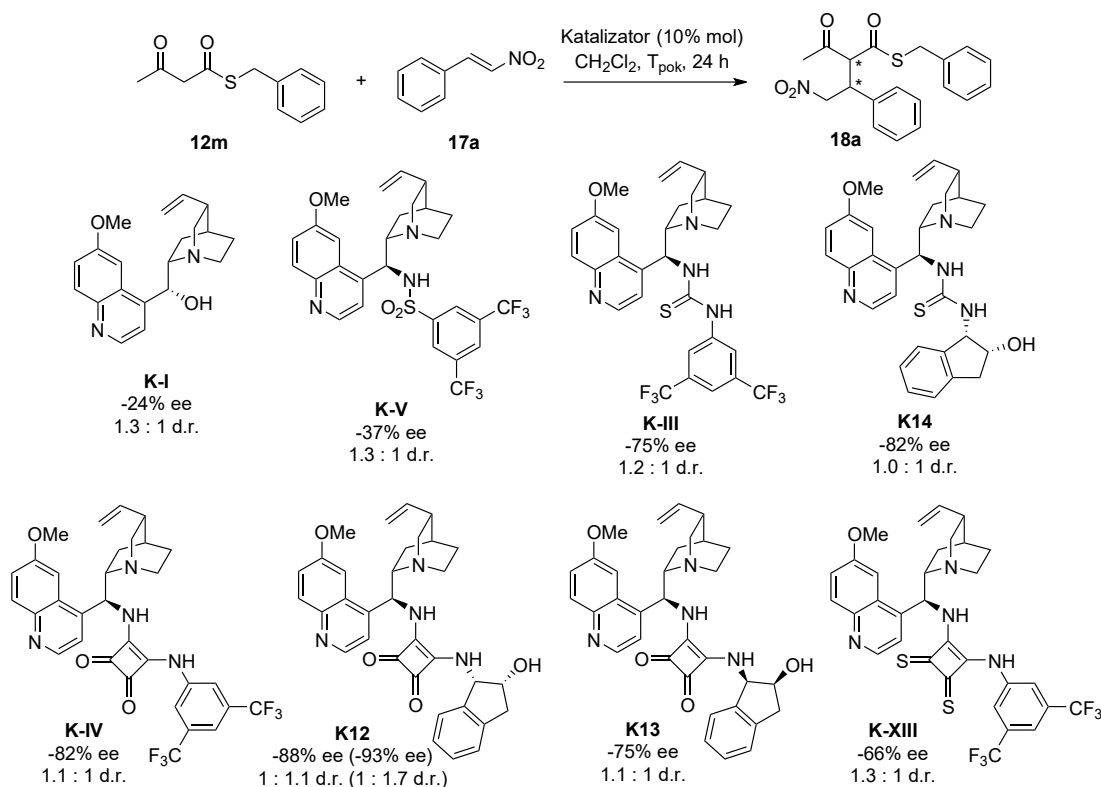
z rozdzielczością powyżej 1.5. Na chromatogramie HPLC dla racemicznej próbki **18a** suma powierzchni pod dwoma ostatnimi sygnałami to 50%, natomiast ich stosunek względem siebie to 1 : 1.3, który jest bardzo zbliżony do stosunku diastereomerycznego równego 1 : 1.4. Zatem ta wartość to średni nadmiar enancjomeryczny dla dwóch diastereoizomerów produktu.



**Wykres 2.** Chromatogram HPLC dla racemicznego produktu **18a**. Rozdział wykonano na kolumnie Chiralpak IA-3 o wymiarach 4.6 mm  $\times$  250 mm w eluencie heksan/izopropanol w stosunku 8:2 i przepływie 1 ml/min.

Dla katalizatorów o strukturze *trans*-1,2-diaminocykloheksanu uzyskałem produkt **18a** jako mieszaninę dwóch diastereoizomerów w stosunku około 1 : 1, przy czym średni nadmiar enancjomeryczny osiągnął maksymalną wartość 83% dla dwufunkcyjnego katalizatora z podjednostką amidu kwasu kwadratowego. Najśłabszy wynik nadmiaru uzyskałem z katalizatorem sulfonamidowym, dla którego czas reakcji wymagał wydłużenia do 4 dni, aby nastąpiła całkowita konwersja substratów.

Następnie wykorzystałem katalizatory o szkielecie *epi*-9-aminochininy, wśród których były także te z podjednostką sulfonamidową, tiomocznikową oraz amidu kwasu kwadratowego. Do celów porównawczych sprawdziłem także skuteczność chininy.



**Schemat 86.** Addycja Michaela **12m** do **17a** z wykorzystaniem dwufunkcyjnych katalizatorów o szkielecie *epi*-9-aminochininy z podjednostką donora wiązania wodorowego. Wartości w nawiasie nawiązują do eksperymentu przeprowadzonego w  $-20^\circ\text{C}$  przez 3 dni. Dla chininy wykorzystano 20% molowych katalizatora. Podano średni nadmiar enancjomeryczny diastereoizomerów oraz stosunek diastereomeryczny. Ujemna wartość nadmiaru enancjomerycznego wskazuje na otrzymanie przeciwnego enancjomeru **18a**. Warunki reakcji jak na Schemacie 85.

Ogólny trend wzrostu nadmiaru enancjomerycznego wraz ze wzrostem kwasowości protonów podjednostki donora wiązania wodorowego został zachowany przy zmianie chiralnego szkieletu, nie wpływając znacząco na zmianę selektywności katalizatorów. Najniższą selektywnością wykazała się chinina, która prawdopodobnie ze względu na posiadanie jednego donora wiązania wodorowego nie była w stanie wystarczająco dobrze stabilizować stan przejściowy promujący otrzymywanie jednego enancjomeru. Niewiele lepszym wynikiem charakteryzował się sulfonamid, który także posiada jeden donor wiązania wodorowego. Zmiana części z 3,5-bis(trifluorometylo)anilinowej (**K-III**) na aminoindanolową (**K14**) w katalizatorze tiomocznikowym pozwoliła na zwiększenie nadmiarów enancjomerycznych produktu, ale nie zmieniła stosunku diastereomerycznego.

Wprowadzenie dodatkowej jednostki donora wiązania wodorowego w postaci grupy hydroksylowej części 1-amino-2-indanolu w **K14** sprawiło, że produkt charakteryzował się wyższym nadmiarem enancjomerycznym. Katalizatory z podjednostką aminoindanolu posiadają protony o obniżonej kwasowości względem analogów z grupą 3,5-bis(trifluorometylo)fenylową, mimo to wpłynęło to pozytywnie na efektywność katalityczną.

Ostatecznie, jak w przypadku tiomoczników, wymiana jednostki anilinowej na aminoindanolową w **K12** zwiększyło skuteczność katalityczną i pozwoliło na otrzymanie **18a** z większym nadmiarem enancjomerycznym, dla **K-IV** było to -82% ee, dla **K12** -88% ee. Dla katalizatora **K13**, który otrzymano z enancjomeru *cis*-2-aminoindan-1-olu zaobserwowałem spadek enancjoselektywności, co jest prawdopodobnie związane

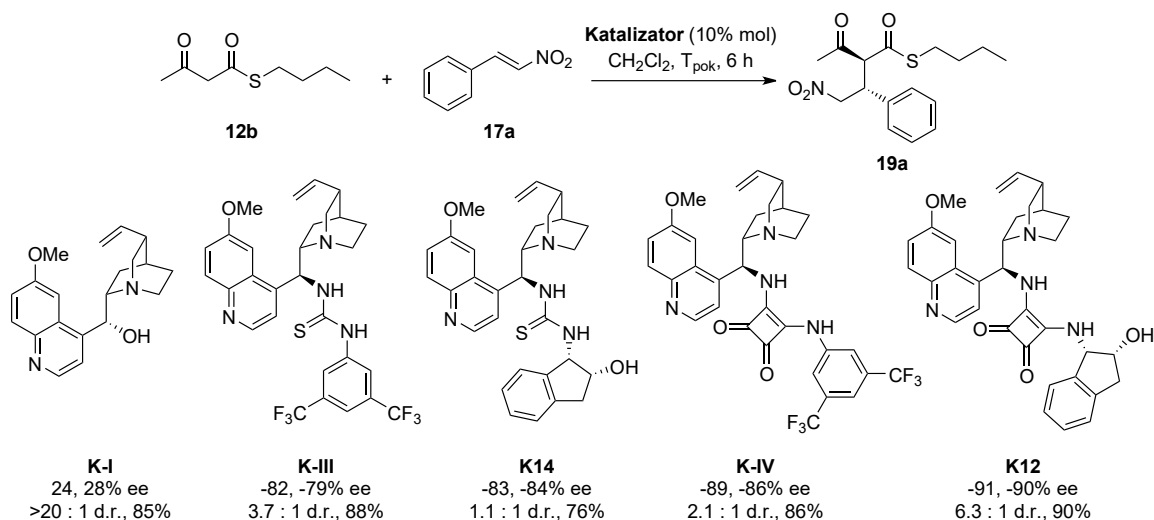
z niedopasowaniem chiralnym jednostki do całego szkieletu, który zaobserwowano w literaturze.<sup>151</sup> Zmiana temperatury prowadzenia reakcji pozwoliła na otrzymanie **18a** z jeszcze większym nadmiarem enancjomerycznym -93%. Zaskakujący spadek enancjoselektywności zaobserwowałem dla **K-XIII**, analogu katalizatora **K-IV**, w którym zastąpiono atomy tlenu w części kwasu kwadratowego na atomy siarki. Katalizatory tego typu wykazują większą kwasowość protonów od tlenowych analogów i z powodzeniem są wykorzystywane w organokatalizie<sup>61-63</sup>, jednakże w przypadku tej reakcji nie nastąpiła poprawa selektywności.

Katalizatory o symetrii osiowej wykazywały zmienną selektywność w zależności od typu jednostki C-symetrycznej. Katalizatory C<sub>2</sub>-symetryczne **K1** i **K3** posiadające alifatyczne jednostki wykazały się umiarkowaną selektywnością i dzięki nim otrzymano produkt z kolejno -59% i -50% średnim nadmiarem enancjomerycznym. Natomiast **K2**, który posiada pierścień fenyłowy w strukturze centrowosymetrycznej okazał się najlepszym spośród wszystkich badanych katalizatorów o symetrii C<sub>2</sub>, pozwalając na uzyskanie **18a** z -88% ee. Co ważne, również dwa katalizatory o aromatycznej jednostce **K8** i **K9** cechowały się równie wysoką selektywnością (kolejno -87% ee i -82% ee). Za ten fenomen może odpowiadać oddziaływanie  $\pi$ - $\pi$  pomiędzy  $\beta$ -nitrostyrenem lub nukleofilem i częścią centrowosymetryczną. Katalizator C<sub>3</sub>-symetryczny ponownie okazał się nieselektywnym w badanej addycji Michaela, produkt reakcji posiadał -10% średniego nadmiaru enancjomerycznego. Wszystkie katalizatory o symetrii osiowej C<sub>2</sub> lub C<sub>3</sub> wykazywały taką samą selektywność w otrzymywaniu diastereoizomerów **18a** i w każdym przypadku stosunek ten wynosił 1 : 1.

**Tabela 8.** Wyniki prób katalitycznych otrzymywania **18a** dla wybranych katalizatorów centrowosymetrycznych. Podano średni nadmiar enancjomeryczny diastereoizomerów oraz stosunek diastereomeryczny. Warunki reakcji jak na Schemacie 85.

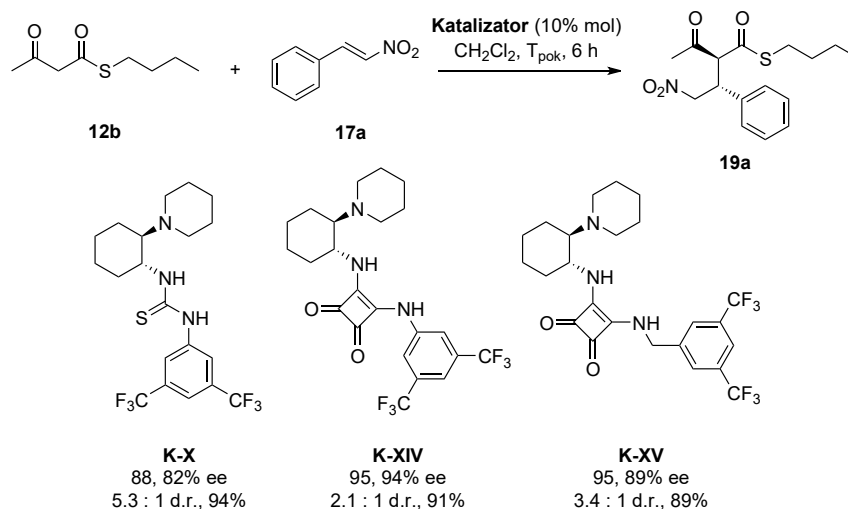
Katalizator	ee [%]	d.r.
<b>K1</b>	-59	1.2 : 1
<b>K2</b>	-88	1.2 : 1
<b>K3</b>	-50	1.0 : 1
<b>K8</b>	-87	1.3 : 1
<b>K9</b>	-82	1.2 : 1
<b>K7</b>	-10	1.2 : 1

Ze względu na brak możliwości dokładnego pomiaru nadmiarów enancjomerycznych dla **18a** zdecydowałem się na zmianę modelowego nukleofila w addycji Michaela do nitrostyrenu na acetylotiooctan *S*-butylu **12b**, który w danym momencie można było otrzymać ze względu na dostępność substratową. Zbadałem podobną bibliotekę katalizatorów pomijając sulfonamidy oraz katalizatory centrowosymetryczne.



**Schemat 87.** Addycja Michaela **12b** do **17a** z wykorzystaniem dwufunkcyjnych katalizatorów o szkielecie *epi*-9-aminochininy z podjednostką donora wiązania wodorowego. Dla chininy wykorzystano 20% molowych katalizatora. Podano nadmiar enancjomeryczny diastereoizomerów, stosunek diastereomeryczny oraz wydajność. Ujemna wartość nadmiaru enancjomerycznego wskazuje na otrzymanie przeciwnego enancjomery **19a**. Warunki reakcji: donor 0.10 mmol (1.0 equiv.), akceptor 0.10 mmol (1.0 equiv.), katalizator 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu.

Analiza TLC wykazała, że już po 6 godzinach uzyskano całkowitą konwersję substratów, zatem przyjęto to jako czas odniesienia dla dalszych prób katalitycznych. Wydajności otrzymywania produktu **19a** były bardzo dobre, co pokazało, że nukleofil tioestrowy charakteryzuje się dużą aktywnością chemiczną w stosunku do nitrostyrenu w obecności centrum zasadowego. Tak jak z próbami otrzymywania **18a**, zaobserwowałem podobny trend wzrostu nadmiaru enancjomerycznego przy zmianie podjednostki donora wiązania wodorowego z tiomocznika na analogiczny amid kwasu kwadratowego. Jednocześnie wymiana jednostki anilinowej na aminoindanolową nieznacznie zwiększyła selektywność katalizatora. Stosunki diastereomeryczne okazały się być znacznie bardziej zróżnicowane niż w przypadku **18a**. Doskonały stosunek uzyskałem przy wykorzystaniu chininy, co może być wynikiem bardziej polarnego środowiska reakcji i tym samym promowania produktu termodynamicznie bardziej stabilnego. Bardzo dobry wynik osiągnąłem dla **K12**, gdzie stosunek wyniósł 6.3 : 1.



**Schemat 88.** Addycja Michaela **12b** do **17a** z wykorzystaniem dwufunkcyjnych katalizatorów o szkielecie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu z podjednostką donora wiązania wodorowego. Podano nadmiar enancjomeryczny diastereoizomerów, stosunek diastereomeryczny oraz wydajność. Warunki reakcji jak na Schemacie 87.

Dla każdego z katalizatorów o szkielecie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu zaobserwowałem wzrost selektywności w porównaniu do analogicznych katalizatorów o szkielecie alkaloidowym i takiej samej podjednostce donora wiązania wodorowego. Amid kwasu kwadratowego **K-XIV** pozwolił na otrzymanie **19a** z bardzo dobrymi nadmiarami enancjomerycznymi dla obu diastereoizomerów, kolejno 95 i 94%. Jednakże zaobserwowałem pogorszenie się stosunku diastereomerycznego. Przy wymianie podjednostki anilinowej na benzylovą w katalizatorze **K-XV** otrzymano dla bardziej promowanego diastereoizomeru taki sam nadmiar enancjomeryczny przy jednoczesnym wzroście stosunku diastereomerycznego. To skłoniło do dalszych prób katalitycznych w danej reakcji addycji Michaela z wykorzystaniem **K-XV**, rozpoczynając od doboru odpowiedniego rozpuszczalnika.

**Tabela 9.** Wyniki prób katalitycznych otrzymywania **19a** z wykorzystaniem katalizatora **K-XV** w różnych rozpuszczalnikach. Warunki reakcji: **12b** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **17a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-XV** 0.01 mmol (10% mol), 1 ml rozpuszczalnika.

Rozpuszczalnik	ee [%]	d.r.	wydajność
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	95, 87	3.4 : 1	89%
CHCl <sub>3</sub>	92, 88	1.3 : 1	78%
ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	94, 91	1.2 : 1	92%
PhMe	92, 89	1.9 : 1	83%
PhCl	94, 94	1 : 1.1	89%
PhCF <sub>3</sub>	94, 85	11 : 1	90%
ksyleny (miesz.)	90, 90	1.2 : 1	76%
AcOEt	96, 96	1.1 : 1	89%
CPME <sup>a)</sup>	96, 94	4.4 : 1	87%
izopropanol	96, 86	1 : 1.2	86%

<sup>a)</sup> eter cyklopropylo-metylowy

Produkt otrzymywałem z wysokimi wydajnościami powyżej 80%, z wyjątkiem chloroformu (78%) i mieszaniny ksylenów (76%). Dla każdego z badanych rozpuszczalników **19a** charakteryzował się dobrymi i bardzo dobrymi nadmiarami enancjomerycznymi obu

diastereoizomerów. Lepszy wynik zaobserwowałem dla octanu etylu i izopropanolu, które są rozpuszczalnikami polarnymi, jednakże **19a** otrzymano jako równomolowe mieszaniny diastereoizomerów. Bardzo dobry stosunek diastereomeryczny osiągnąłem w (trifluorometylo)benzenie przy niewielkim spadku nadmiaru enancjomerycznego. Eter cyklopentylowo-metylowy zwiększył w małym stopniu jednocześnie selektywność katalizatora **K-XV** w kierunku otrzymania produktu o dużej czystości enancjomerycznej i diastereomerycznej, ale ze względów ekonomicznych zdecydowano się na pozostawienie dichlorometanu jako medium reakcyjnego.

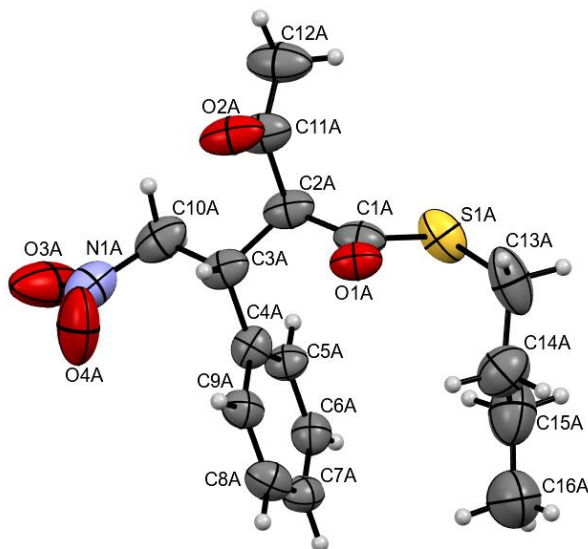
Zbadałem następnie ilość użytego katalizatora **K-XV** w reakcji otrzymywania **19a**. Dla prób z ilością równą i mniejszą od 0.5% mol wydłużyłem czas reakcji do 24 godzin.

**Tabela 10.** Wyniki prób katalitycznych otrzymywania **19a** z wykorzystaniem katalizatora **K-XV** w dichlorometanie zmieniając ilość użytego katalizatora. Warunki reakcji: **12b** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **17a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-XV** o zmiennym stężeniu, 1 ml dichlorometanu.

Katalizator [% mol]	ee [%]	d.r.	wydajność	t
10	95, 87	3.4 : 1	89%	6 h
5.0	98, 98	>20 : 1	82%	
<b>2.5</b>	<b>93, 95</b>	<b>13 : 1</b>	<b>81%</b>	
1.0	96, 95	1 : 1.6	83%	
0.5	97, 96	1.6 : 1	92%	24 h
0.25	97, 97	1 : 1.8	83%	
0.125	96, 97	1 : 2.2	65%	

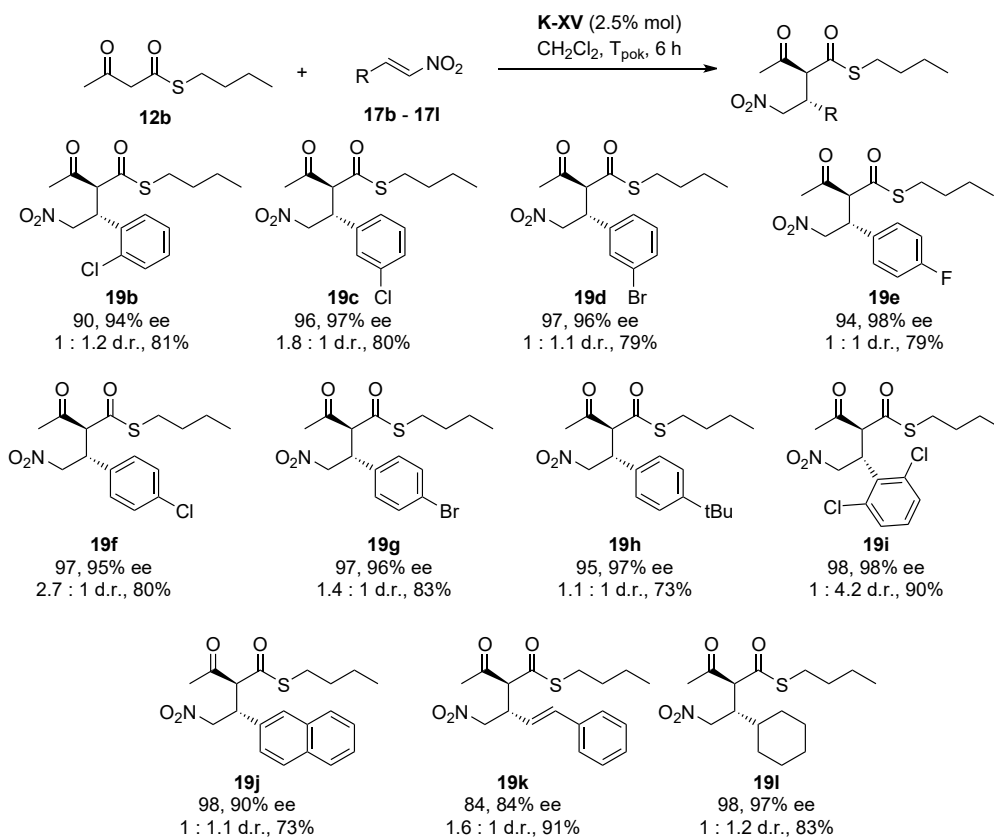
Zmniejszenie ilości katalizatora o połowę znacznie poprawiło stosunek diastereomeryczny i nadmiar enancjomeryczny do 98% dla obu diastereoizomerów, przy czym wartość dla tego w mniejszości jest już obciążona dużym błędem. Dalsze obniżanie stężenia katalizatora zmniejszyło nadmiary enancjomeryczne, ale wciąż stosunek diastereomeryczny był na wysokim poziomie. Przy 1.0% mol ponownie nastąpił wzrost nadmiaru enancjomerycznego przy jednoczesnym załamaniu stosunku diastereomerycznego. Mając na uwadze balans pomiędzy nadmiarem enancjomerycznym, stosunkiem diastereomerycznym i czasem reakcji zdecydowano się na ilość 2.5% mol, która została zaaplikowana dla pozostałych eksperymentów z *S*-alifatycznymi estrami kwasu acetylotiooctowego.

Podczas powolnego odparowywania próbki **19a** o stosunku diastereomerycznym >20 : 1 i nadmiarach 98, 98% ee z metanolu otrzymałem cienkie igły, które zostały poddane analizie rentgenografii strukturalnej wykonanej przez dra Błażeja Dziuka. Wykazała ona konfigurację (2*S*,1'*R*), którą przedstawiono na Rysunku 38.



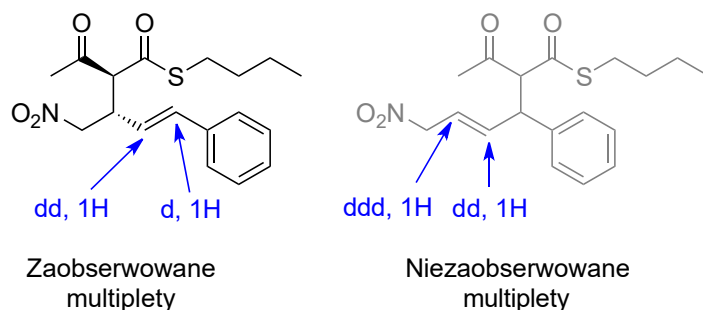
**Rysunek 38.** Uzyskana struktura **19a** w analizie rentgenografii strukturalnej. Parametry przemieszczenia atomowego narysowano z 50% prawdopodobieństwem.

Dla najlepszych warunków prowadzenia addycji tioestru butylowego **12b** wykonałem serię reakcji z pochodnymi nitrostyrenu oraz podobnymi związkami. Wybrałem substraty, dla których możliwe było znalezienie odpowiedniego podziału na chiralnych kolumnach HPLC.



**Schemat 89.** Otrzymane produkty reakcji addycji Michaela **12b** do pochodnych  $\beta$ -nitrostyrenu i związków wykazujących podobieństwo strukturalne. Podano nadmiar enancjomeryczny diastereoizomerów, stosunek diastereoizomerów oraz wydajność. Warunki reakcji: **12b** 0.10 mmol (1.0 equiv.), akceptor 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-XV** 0.0025 mmol (2.5% mol), 1 ml dichlorometanu.

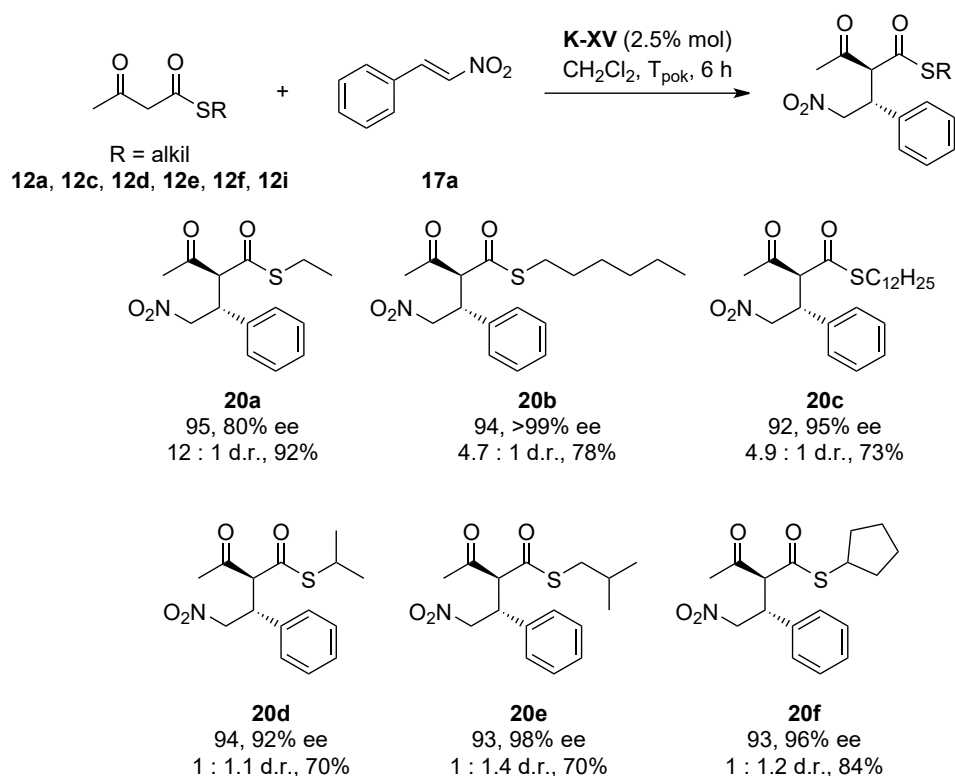
Wydajności dla wszystkich produktów addycji były dobre i oscylowały w granicach 73-91%. W zdecydowanej większości przypadków nadmiary enancjomeryczne były bardzo dobre i przekraczały wartość 90% ee. Podstawienie pierścienia fenyłowego nie wpływało znacząco na skuteczność katalityczną **K-XV**. Dla produktu **19b** zaobserwowałem niewielki spadek nadmiarów enancjomerycznych do 90 i 94% obu diastereoizomerów w stosunku do **19c** (96, 97% ee) oraz **19f** (97, 95% ee) różniących się pozycją grupy funkcyjnej. Mogłoby to wynikać z dużych wymagań sterycznych atomu chloru w badanej reakcji. Z drugiej jednak strony obniżenia wartości nadmiaru enancjomerycznego nie zanotowałem dla produktu **19i**, który z kolei posiada dwa duże atomy chloru w pozycji *orto* (98, 98% ee). Ponadto produkt charakteryzował się wysokim nadmiarem diastereomerycznym 1 : 4.2. Dobry wynik nadmiaru enancjomerycznego zanotowano dla reakcji z 2-(2-naftylo)-1-nitroetenem **17j** (**19j**, 98, 90% ee) oraz z 2-cykloheksylo-1-nitroetenem **17l** (**19l**, 98, 97% ee). Wyraźnie niższą selektywność zaobserwowano w przypadku akceptora 4-fenylo-1-nitrobuta-1,3-dienowego **17k**, po 84% ee dla obu diastereoizomerów **19k**. Analiza  $^1\text{H}$  NMR produktu **19k** wykazała, że nukleofil przyłączył się w pozycji  $\beta$  (1,4-addycja), czego konsekwencją jest występowanie wiązania podwójnego, którego atomy wodoru w bardzo ograniczonym stopniu mogą sprzęgać się przez wiązania z pozostałymi wodorami z części alifatycznej produktu. Zaobserwowano jedynie sprzężenia pomiędzy protonami wiązania podwójnego oraz jedno sprzężenie protonu wiązania podwójnego z protonem alifatycznym. W przypadku 1,6-addycji pasma tych protonów powinny wykazywać znacznie bardziej rozbudowaną multipletowość wynikającą z występowania sprzężeń ze znacznie większą liczbą alifatycznych atomów wodoru.



**Rysunek 39.** Widoczne w widmie  $^1\text{H}$  NMR pasma protonów wiązania podwójnego dla **19k** (lewo) oraz teoretyczne pasma dla produktu 1,6-addycji.

Katalizator **K-XV** wykazywał równie wysoką aktywność i selektywność dla produktów addycji innych alifatycznych *S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego.

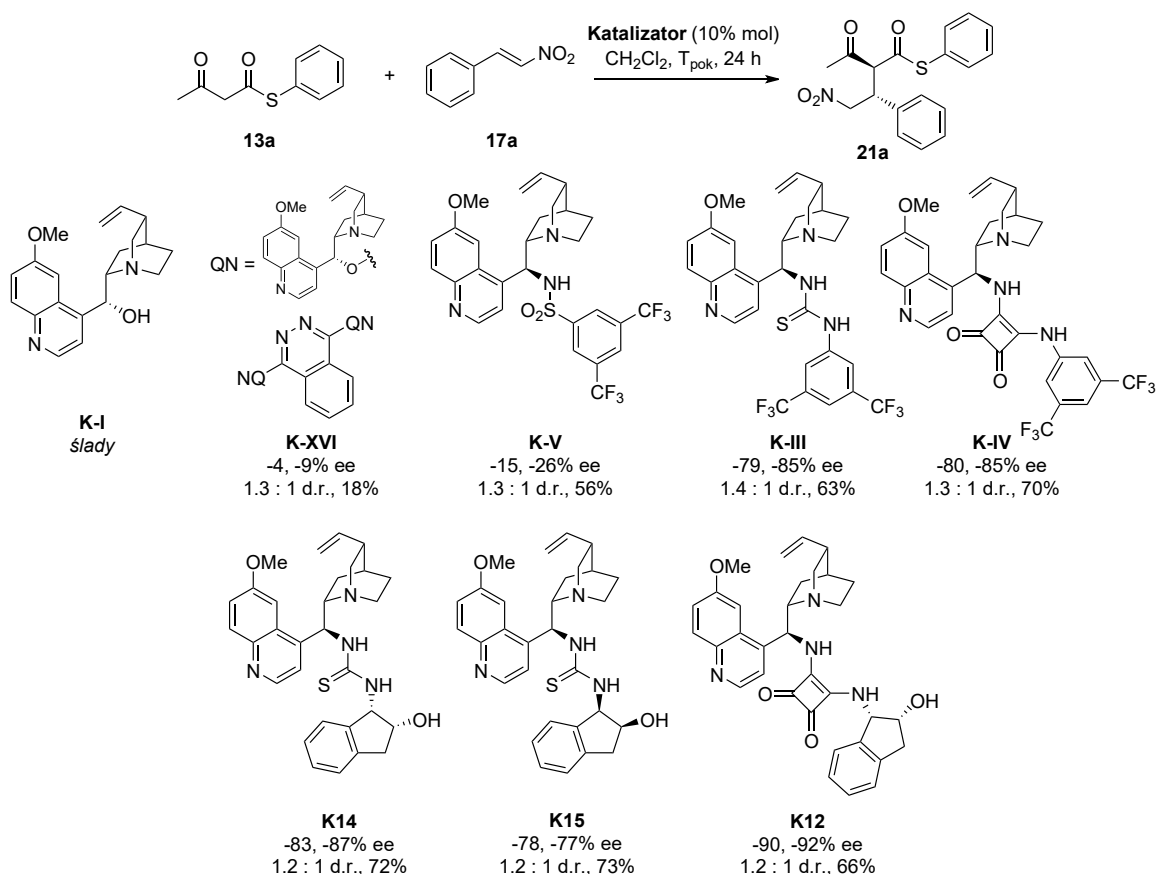




**Schemat 90.** Otrzymane produkty reakcji addycji Michaela *S*-tioestrów alkilowych kwasu acetylotiooctowego do nitrostyrenu. Podano nadmiar enancjomeryczny diastereoizomerów, stosunek diastereomeryczny oraz wydajność. Warunki reakcji: donor 0.10 mmol (1.0 equiv.), **17a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-XV** 0.0025 mmol (2.5% mol), 1 ml dichlorometanu.

Wydajności produktów są na równie wysokim poziomie, co dla serii ze zmiennym akceptorem Michaela. W prawie wszystkich przypadkach nadmiary enancjomeryczne są wysokie, z wyjątkiem drugiego diastereoizomeru **20b**, który jednak jest w zdecydowanej mniejszości do dominującego izomeru z wysokim nadmiarem 95% ee. Stosunki diastereomeryczne wyraźnie są niższe dla produktów pochodzących od nieliniowych *S*-tioestrów alkilowych. Eksperymenty wykazały, że optymalny nukleofil w tego typu reakcji powinien posiadać liniową grupę *S*-alkilową, ale długość nie powinna przekraczać 4 atomów węgla.

W literaturze znajdują się przypadki, w których addycja Michaela alkilowego ditionioestru kwasu malonowego do pochodnych  $\beta$ -nitrostyrenu zachodziła znacznie mniej selektywnie od arylowego ditionioestru.<sup>251,253</sup> Zgodnie z postulowanymi mechanizmami w stanie przejściowym występowały dodatkowe oddziaływania  $\pi$ - $\pi$  pomiędzy pierścieniami aromatycznymi akceptora i donora, co odpowiadało za większą stabilizację i lepszy transfer chiralności. W innej reakcji zaobserwowano, że ditioniomalonian fenyłowy w addycji do benzyliednopirogronianu metylu ulegał następczej laktonizacji w przeciwieństwie do alkilowych ditioniomalonianów.<sup>256</sup> Prawdopodobnie jest to konsekwencją bardziej kwasowego charakteru tiofenolu od tioli alkilowych, co wpływa na łatwiejsze odejście grupy w addycji nukleofilowej do grupy karbonylowej. Fakt ten wskazuje również na potencjalnie większą reaktywność grupy tiofenoksykarbonylowej w następczych transformacjach produktu. Z tego względu dla acetylotiooctanu *S*-fenyłu **13a** przeprowadziłem podobne próby katalityczne, co dla **12b**, wykorzystując różnego typu dwufunkcyjne donory wiązania wodorowego, takie jak sulfonamidy, tiomoczniki i amidy kwasu kwadratowego.



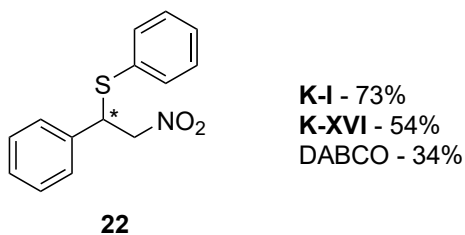
**Schemat 91.** Addycja Michaela **13a** do **17a** z wykorzystaniem dwufunkcyjnych katalizatorów o szkielecie *epi*-9-aminochininy z podjednostką donora wiązania wodorowego. Dla chininy wykorzystano 20% molowych katalizatora. Podano nadmiar enancjomeryczny diastereoizomerów, stosunek diastereomeryczny oraz wydajność. Dla katalizatora **K15** podano konwersję. Ujemna wartość nadmiaru enancjomerycznego wskazuje na otrzymanie przeciwnego enancjomeru **21a**. Warunki reakcji: **13a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **17a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), katalizator 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu.

Katalizatory tiomocznikowe, amidów kwasu kwadratowego oraz katalizator sulfonamidowy pozwoliły na otrzymanie produktu z niższą wydajnością niż z **19a**, ale wciąż na dobrym poziomie. Tak jak z **12b** zanotowano niewielki wzrost selektywności przy zamianie podjednostki tiomocznikowej na amidu kwasu kwadratowego z -79, -85% ee do -80, -85% ee. Również przy wymianie części amidowej podjednostki donora wiązania wodorowego z aniliny na (1*R*,2*S*)-1-aminoindan-2-olu nastąpiła poprawa efektywności katalitycznych zarówno tiomocznika jak i amidu kwasu kwadratowego co pokazuje, że prowadzenie dodatkowego donora wiązania wodorowego pozytywnie wpływa na stabilizację stanu przejściowego reakcji także w przypadku tioestru fenylowego. Użycie katalizatora **K15**, który otrzymałem z enancjomeru (1*S*,2*R*)-2-aminoindan-1-olu, skutkowało obniżeniem selektywności w stosunku do **K14**, co potwierdziło fenomen dopasowania chiralnego obecnego w **K12** również w katalizatorach tiomocznikowych. Stosunki diastereomeryczne dla wszystkich katalizatorów o szkielecie *epi*-9-aminochininy były niskie i zbliżone do 1 : 1.

Bardzo niskie wydajności zanotowałem dla bis(chinino)ftalazyny (**K-XVI**), a w przypadku chininy były to ślady produktu. Niskie  $pK_a$  donora wiązania wodorowego lub jego brak wpływa znacząco na zasadowy charakter całego katalizatora w porównaniu do pozostałych

z serii. Głównym produktem reakcji **13a** z  $\beta$ -nitrostyrenem w obecności chininy i **K-XVI** był addukt reakcji sulfa-Michaela **22**, gdzie rolę nukleofila pełnił tiofenol (współczynnik opóźnienia  $R_f$  tego produktu był bardzo zbliżony do nitrostyrenu, zatem monitorowanie postępu reakcji było utrudnione i z tego względu przyjąłem bezpieczną wartość 24 godzin jako standardowy czas reakcji otrzymywania **21a**).

W warunkach silnie zasadowych *S*-tioestry, zwłaszcza *S*-arylowe, wykazują zdolność do odejścia grupy tiolowej. W przypadku **13a** tworzy się tiofenol będący silnym nukleofilem i konkurentem w addycji Michaela wobec pozostałego w układzie tioestru. W obecności **K-I** otrzymałem produkt **22** z wydajnością 73%, z **K-XVI** z 54% wydajnością. Dodatkowo przeprowadziłem eksperyment z DABCO, w którym otrzymałem produkt **22** z 34% wydajnością, a z 4% wydajnością produkt **21a**.

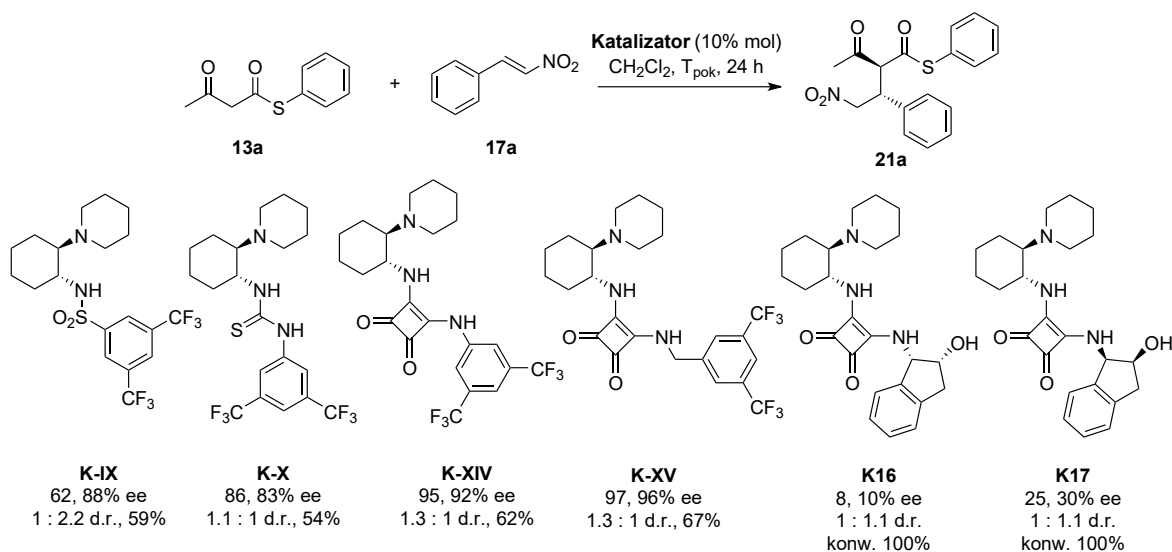


**Rysunek 40.** Produkt reakcji sulfa-Michaela, która zaszła głównie dla reakcji **13A** z nitrostyrenem w obecności chininy, **K-XVI** lub DABCO. Wydajność na podstawie qNMR.

Analiza pozostałych frakcji po chromatograficznym oczyszczaniu produktów w próbach katalitycznych wykazała także obecność **22**, którego wydajność oscylowała w granicach 13-20%.

Katalizatory o szkielecie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu wykazywały podobną wydajność w otrzymywaniu **21a**, co katalizatory o szkielecie alkaloidowym. Dodatkowo selektywnością przewyższały swoje odpowiedniki o tej samej podjednostce donora wiązania wodorowego. Tak jak w przypadku tioestru butylowego amid kwasu kwadratowego **K-XV** z podjednostką benzyloaminy okazał się najlepszy spośród wszystkich badanych dwufunkcyjnych katalizatorów. Rozczarowaniem okazały się przypadki katalizatorów z zamienioną podjednostką aniliny na *cis*-1-aminoindan-2-olu (**K16** i **K17**), które zgodnie z obserwowanym wcześniej trendem powinny charakteryzować się lepszą selektywnością od katalizatorów DACHu bez dodatkowej jednostki donora wiązania wodorowego. Mimo wszystko, zanotowałem zwiększenie nadmiaru enancjomerycznego produktu z katalizatorem **K17** wobec **K16**, gdzie tym razem podjednostka aminoindanolowa pochodziła od enancjomeru 1*R*,2*S*. Stosunki diastereomeryczne dla katalizatorów pochodnych *trans*-1,2-diaminocykloheksanu były na podobnym poziomie, co katalizatory

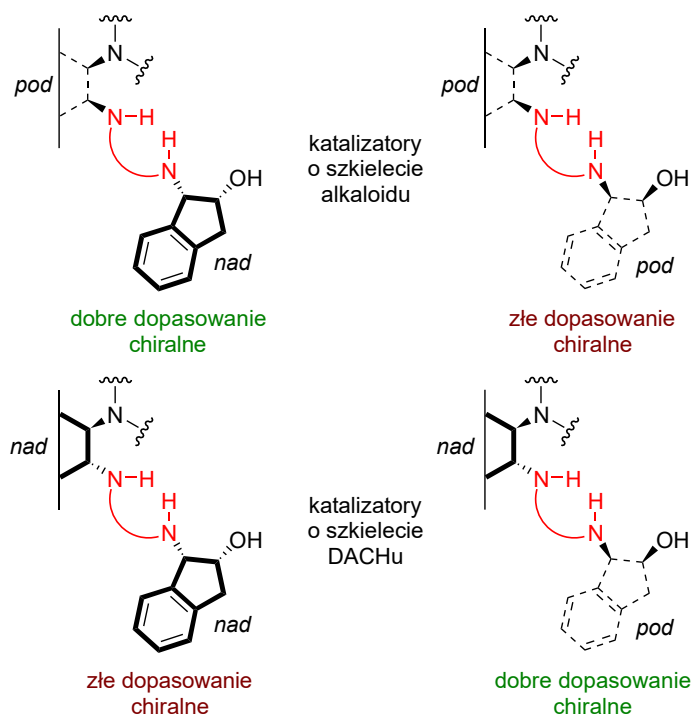
po pochodne alkaloidu, przy czym odrobinę lepszym stosunkiem charakteryzował się sulfonamid **K-IX**.



**Schemat 92.** Addycja Michaela **13a** do **17a** z wykorzystaniem dwufunkcyjnych katalizatorów o szkielecie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu z podjednostką donora wiązania wodorowego. Podano nadmiar enancjomeryczny diastereoizomerów, stosunek diastereomeryczny oraz wydajność. Dla **K16** i **K17** podano konwersję na podstawie NMR. Warunki reakcji jak na Schemacie 91.

Również dla katalizatorów o szkielecie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu zaobserwowałem utworzenie się produktu addycji sulfa-Michaela **22**, którego wydajność oscylowała w granicach 10-26%. Możliwość obniżenia wydajności otrzymywania tego produktu ubocznego poprzez ograniczenie rozkładu **13a** i tym samym promowania reakcji addycji Michaela *S*-tioestru wykazałem w dalszych eksperymentach (Tabela 12).

Na podstawie wszystkich eksperymentów z katalizatorami o dodatkowej chiralnej podjednostce donora wiązania wodorowego potwierdziłem teorię o dopasowaniu chiralnym. Dla tego typu katalizatorów tiomocznikowych i amidów kwasu kwadratowego w badanej reakcji wymagane było występowanie części diaminowej oraz aminoindanolowej po przeciwnych stronach płaszczyzny głównej podjednostki donora wiązania wodorowego.

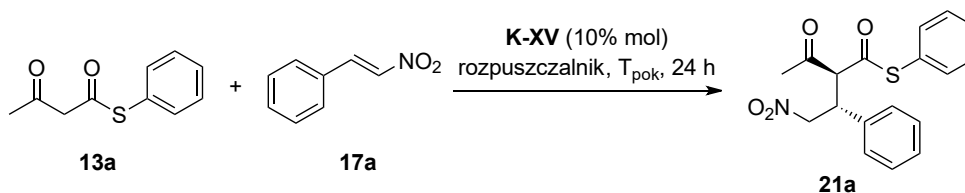


**Rysunek 41.** Rozważania nad dopasowaniem chiralnym części 2-aminoindan-1-olowej w katalizatorach pochodzących od *epi*-9-aminochininy i (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocykloheksanu z podjednostką donora wiązania wodorowego.

Izomery, w których podjednostki chiralne znajdują się po przeciwnych stronach płaszczyzny donora wiązania wodorowego wykazały lepszą selektywność od izomerów z podjednostkami po tej samej stronie. Szkielet *trans*-1,2-diaminocykloheksanu nie był w stanie zapewnić odpowiedniej stabilizacji stanu przejściowego w katalizatorach **K16** i **K17**, co przełożyło się na niskie nadmiary enancjomeryczne **21a**, lecz zależność została zachowana.

Dla najefektywniejszego w tej reakcji katalizatora **K-XV** przeprowadziłem próby w innych rozpuszczalnikach. Wyniki przedstawiono w Tabeli 11.

**Tabela 11.** Wyniki prób katalitycznych otrzymywania **21a** z wykorzystaniem katalizatora **K-XV** w różnych rozpuszczalnikach. Warunki reakcji: **13a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **17a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-XV** 0.01 mmol (10% mol), 1 ml rozpuszczalnika.

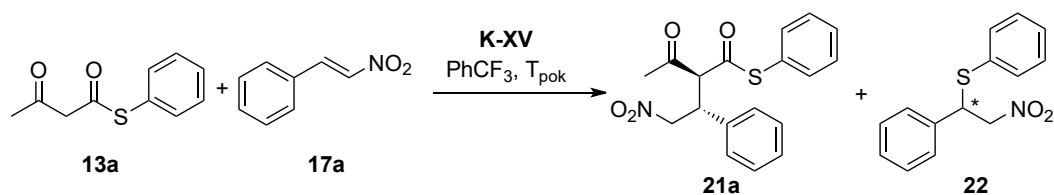


Rozpuszczalnik	ee [%]	d.r.	wydajność
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	97, 96	1.3 : 1	67%
ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	98, 94	1.1 : 1	70%
PhCF <sub>3</sub>	<b>98, 97</b>	<b>1 : 1.4</b>	<b>70%</b>
CPME	96, 94	1.2 : 1	84%
izopropanol	98, 88	1 : 1.6	66%

Selektywność **K-XV** w niewielkim stopniu zależała od użytego w reakcji rozpuszczalnika. Wysokie nadmiary enancjomeryczne uzyskano nawet w bardzo polarnym w stosunku do pozostałych mediów izopropanolu. Wydajności i stosunki diastereomeryczne były porównywalne, zatem o wykorzystaniu w dalszej części badań rozpuszczalnika zdecydowały uzyskane nadmiary enancjomeryczne obu diastereoizomerów. Najlepszy wynik zanotowałem w (trifluorometylo)benzenie (98, 97% ee).

Przy zmianie ilości wykorzystywanego katalizatora **K-XV** zaobserwowałem nietypowy trend wzrostu wydajności otrzymywanego produktu **21a**. Przy 10% mol katalizatora wydajność wynosiła 70%, po czterokrotnym zmniejszeniu (2.5% mol) ilości przekroczyła 80%, a po 80-krotnym zmniejszeniu (0.125% mol) osiągnęła maksimum 88%. Fenomen bierze się z faktu, że przy zmniejszaniu ilości katalizatora zmniejsza się stężenie centrów zasadowych odpowiadających za rozpad tioestru na tiofenol, który bierze udział w konkurencyjnej reakcji sulfa-Michaela. Całkowita szybkość reakcji sulfa-Michaela znacznie szybciej zmniejsza się przy obniżaniu stężenia katalizatora od pożądanej reakcji addycji Michaela. Nadmiary enancjomeryczne pozostały na bardzo wysokim poziomie aż do ilości 0.25% mol **K-XV** (99, 97% ee), by drastycznie obniżyć się do 82, 77% ee przy 0.125% mol. Ustaliłem najbardziej optymalną ilość katalizatora w tej reakcji na 0.25% mol.

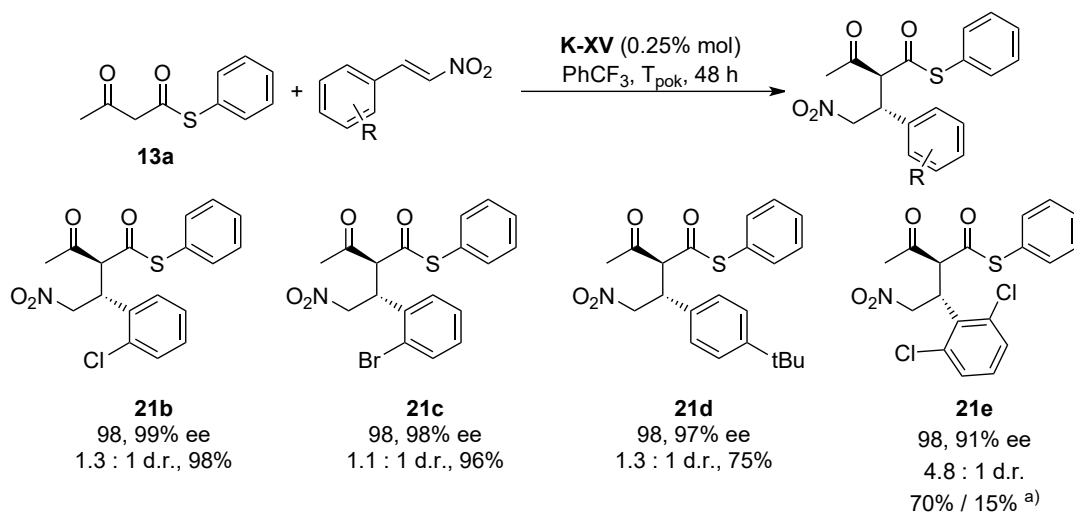
**Tabela 12.** Wyniki prób katalitycznych otrzymywania **21a** z wykorzystaniem katalizatora **K-XV** w (trifluorometylo)benzenie zmieniając ilość użytego katalizatora. Pokazano również wydajność otrzymywania produktu ubocznego **22**. Warunki reakcji: **13a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **17a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-XV** o zmiennym stężeniu, 1 ml (trifluorometylo)benzeniu.



Katalizator [% mol]	ee [%]	d.r.	wydajność <b>21a</b>	wydajność <b>22<sup>a)</sup></b>	t
10	98, 97	1 : 1.4	70%	15%	24 h
5.0	99, 96	1.2 : 1	74%	9%	48 h
2.5	98, 97	1.5 : 1	82%	7%	
1.0	98, 99	1.0 : 1	83%	6%	
0.5	98, 93	1.3 : 1	83%	3%	
<b>0.25</b>	<b>99, 97</b>	<b>1.2 : 1</b>	<b>86%</b>	<b>3%</b>	
0.125	82, 77	1.1 : 1	88%	3%	

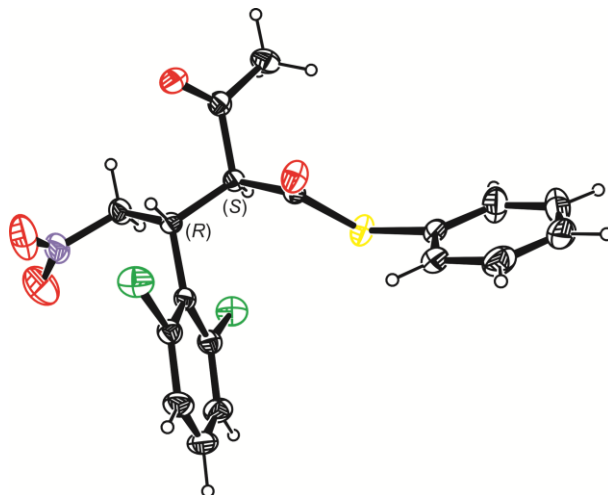
<sup>a)</sup> Na podstawie qNMR.

Najlepsze warunki prowadzenia reakcji addycji **13a** do nitrostyrenu zastosowałem w próbach z wykorzystaniem pochodnych nitrostyrenu z różnymi podstawnikami w pierścieniu fenylovym. Tylko dla czterech z nich udało się znaleźć satysfakcjonujące warunki podziału na chiralnej kolumnie HPLC.



**Schemat 93.** Otrzymane produkty reakcji addycji Michaela **13a** do pochodnych nitrostyrenu. Podano nadmiar enancjomeryczny diastereoizomerów, stosunek diastereomeryczny oraz wydajność. Warunki reakcji: **13a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), akceptor 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-XV** 0.25  $\mu$ mol (0.25% mol), 1 ml (trifluorometylo)benzenu.  
<sup>a)</sup> Po oczyszczeniu chromatograficznym otrzymano dwie frakcje jako czyste diastereoizomery.

Reakcje charakteryzowały się wysokimi wydajnościami, co pokazuje, że katalizator wykazuje wysoką aktywność mimo niskiego stężenia w roztworze. Bardzo wysokie nadmiary enancjomeryczne świadczą o znikomym wpływie podstawienia w pierścieniu nitrostyrenu na enancjoselektywność **K-XV**. Oczyszczanie chromatograficzne nie pozwoliło na oddzielenie od siebie diastereoizomerów, z wyjątkiem **21e** jedynym z serii, którego udało się otrzymać czyste diastereoizomery jako dwie frakcje. Drugą frakcją produktu (główny diastereoizomer) po odparowaniu z dichlorometanu otrzymano w formie kryształów, które zostały poddane analizie rentgenografii strukturalnej wykonanej przez dr inż. Julię Bąkowicz. Wykazała ona konfigurację (2*S*,1'*R*).

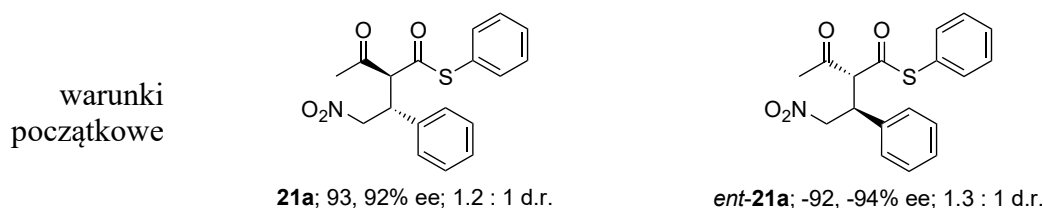


**Rysunek 42.** Uzyskana struktura **21e** w analizie rentgenografii strukturalnej. Parametry przemieszczenia atomowego narysowano z 30% prawdopodobieństwem.

Obie struktury krystaliczne otrzymanych produktów **19a** oraz **21e** wykazały taką samą konfigurację. Przyjąłem, że centrum 1'*R* (pochodzące od  $\beta$ -nitrostyrenu) tworzy się wysoce enancjoselektywnie w addycji Michaela, natomiast centrum 2*S* z grupą acetylową obarczone jest procesem racemizacji poprzez możliwe przejście przez formę enolową produktu. W celu

potwierdzenia tej tezy przeprowadziłem eksperymenty z powolnym odparowywaniem roztworów produktu **21a** oraz *ent-21a* w różnych rozpuszczalnikach. W tym celu 0.1 mmol produktu addycji z wykorzystaniem katalizatora **K-XIV** (93, 92% ee; 1.2 : 1 d.r., **21a**) oraz katalizatora **K12** (-92, -94% ee; 1.3 : 1 d.r., *ent-21a*) rozpuściłem w 2 ml serii rozpuszczalników i pozostawiłem do powolnego odparowania. Otrzymane próbki ponownie poddałem analizie HPLC oraz NMR w celu określenia nadmiaru enancjomerycznego oraz stosunku diastereomerycznego. Wyniki zebrano w Tabeli 13.

**Tabela 13.** Wyniki eksperymentu powolnego odparowywania rozpuszczalnika z roztworu **21a** oraz *ent-21a*. Warunki eksperymentu: 0.1 mmol próbki rozpuszczono w 2 ml rozpuszczalnika w fiolce, pozostawiono lekko odkręconą fiolkę pod wyciągiem na określony czas.



Rozpuszczalnik	todpar. [d]	ee [%]	d.r.	todpar. [d]	ee [%]	d.r.
CHCl <sub>3</sub>	3	96, 94	1.1 : 1	6	-93, -94	1.2 : 1
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	9	95, 94	1.2 : 1	6	-95, -94	1.2 : 1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl <sup>a)</sup>	29	94, 96	1 : 1.1	29	-95, -95	1 : 1.0
C <sub>6</sub> F <sub>6</sub>	6	96, 94	1 : 1.5	6	-99, -92	1 : 1.3
AcOEt	9	96, 95	<b>1 : 3.7</b>	10	-99, -94	<b>1 : 3.2</b>
IPA <sup>a)</sup>	11	75, 83 <sup>b)</sup>	<b>1 : 10.9<sup>b)</sup></b>	12	-95, -99	<b>1 : 13.1</b>
CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH <sup>a)</sup>	5	99, 91	1 : 2.0	5	-99, -95	1 : 1.4
HFIP	7	96, 90	1 : 1.2	7	-96, -91	1.1 : 1

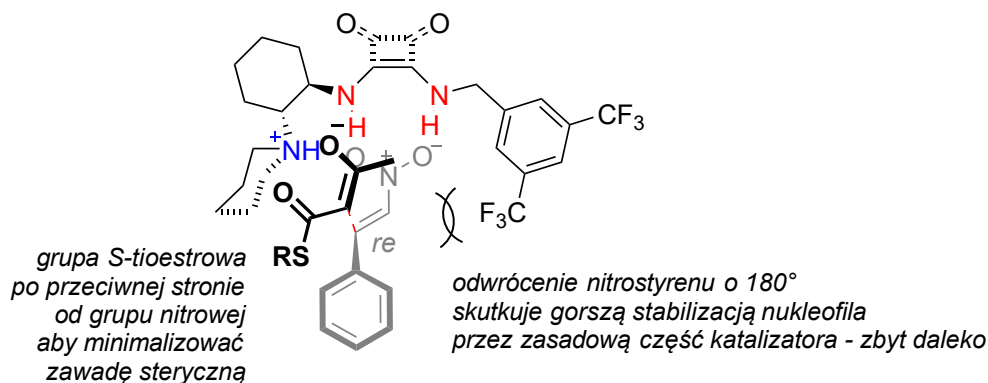
<sup>a)</sup> Wymagane było wstępne podgrzanie próbki w celu rozpuszczenia; <sup>b)</sup> Zaobserwowano znaczny rozpad związku

Dla trzech rozpuszczalników (chlorobenzen, izopropanol i 2,2,2-trifluoroetanol) wymagane było wstępne podgrzanie próbki w celu jej rozpuszczenia. Prawdopodobnie ze względu na przegrzanie roztworu **21a** w izopropanolu nastąpił rozpad związku i tym samym zaobserwowałem znaczny spadek nadmiarów enancjomerycznych obu diastereoizomerów. Niemniej jednak dla octanu etylu i izopropanolu, jako polarnych rozpuszczalników, zanotowałem wzrost udziału drugiego diastereoizomeru w stosunku do głównego. Nie była to jednak ścisła korelacja wzbogacenia diastereomerycznego względem polarności rozpuszczalnika, ponieważ dla znacznie bardziej polarnych 2,2,2-trifluoroetanolu i HFIP wzrost był nieznaczny. Poza próbką **21a** w izopropanolu nie nastąpił znaczący spadek nadmiaru enancjomerycznego głównego oraz drugiego diastereoizomeru sugerując brak racemizacji na centrum 1'R (od β-nitrostyrenu), zatem to izomeryzacja centrum 2S poprzez formę enolową produktu odpowiada za powstawanie drugiego diastereoizomeru.

Analizy rengenograficzne **19a** oraz **21e** rzuciły światło na prawdopodobny mechanizm addycji Michaela *S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego do β-nitrostyrenu. Istnieją dwa możliwe tryby utworzenia stanu przejściowego. W pierwszym z nich grupa nitrowa tworzy kompleks z katalizatorem poprzez wiązania wodorowe z podjednostką amidu kwasu

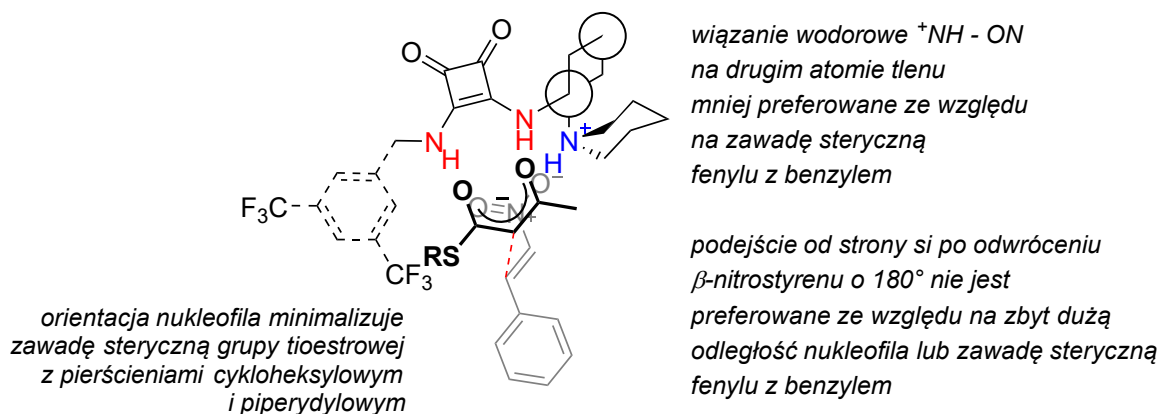


kwadratowego (Rysunek 43). Orientacja akceptora jest dyktowana minimalizacją oddziaływań sterycznych z grupą aryłową katalizatora. Piperydynowy atom azotu, jako centrum zasadowe, aktywuje nukleofila poprzez przyjęcie protonu formy enolowej tioestru. Również jego orientacja względem pierścienia cykloheksanowego i piperydynowego jest wymuszana wielkością grupy tioestrowej, zatem ona będzie skierowana na zewnątrz centrum katalitycznego. Addycja następuje od strony *re*  $\beta$ -nitrostyrenu, ponieważ strona *si* jest niedostępna, a po odwróceniu akceptora stroną *si* do nukleofila odległość między substratami jest znacznie większa.



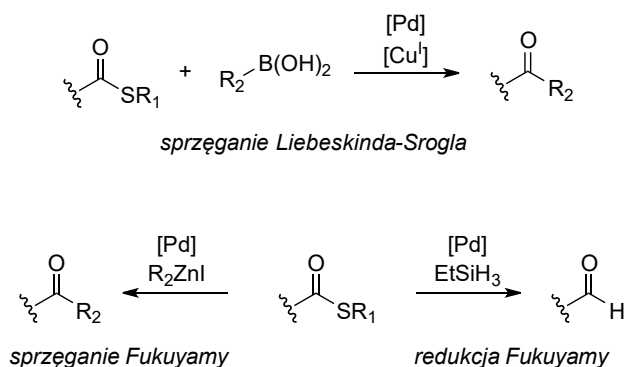
**Rysunek 43.** Proponowany pierwszy tryb utworzenia stanu przejściowego poprzez wiązania wodorowe podjednostki amidu kwasu kwadratowego z akceptorem i aktywację formy enolowej nukleofila przez piperydynowy atom azotu.

Druga możliwość to deprotonowanie formy enolowej nukleofila, a następnie utworzenie wiązań wodorowych pomiędzy anionem enolanowym (oksyanionem) a podjednostką amidu. Z kolei proton kationu amoniowego tworzy wiązanie wodorowe z grupą nitrową ostatecznie stabilizując stan przejściowy (Rysunek 44). Grupa tioestrowa ponownie skierowana jest na zewnątrz aby minimalizować oddziaływania z pierścieniem cykloheksanowym. Także orientacja  $\beta$ -nitrostyrenu w celu minimalizowania oddziaływania z pierścieniem aromatycznym katalizatora oraz maksymalne zbliżenie do nukleofila wymusza podejście enolanu od strony *re*. Dla niektórych addycji Michaela ta ścieżka katalizy została potwierdzona jako dominująca na podstawie obliczeń kwantowo-mechanicznych.<sup>274,275</sup>



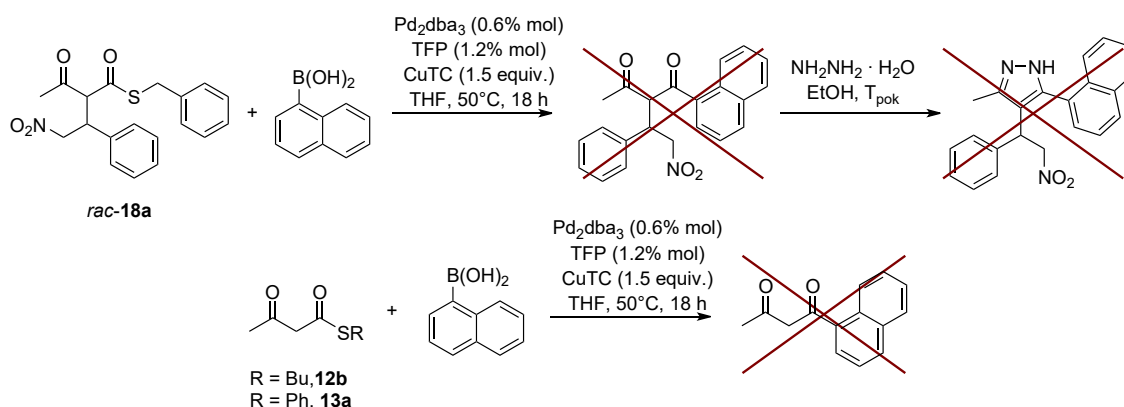
**Rysunek 44.** Proponowany drugi tryb utworzenia stanu przejściowego poprzez wiązania wodorowe podjednostki amidu kwasu kwadratowego z anionem enolanowym po jego aktywacji i wiązanie wodorowe kationu piperydynowego z atomem tlenu akceptora.

Przewagę nad analogicznymi estrami *S*-tioestry zyskują dzięki reaktywności grupy tioestrowej, która może zostać w łagodnych warunkach przekształcona w inne, znacznie obniżające aktywność substratu w addycji Michaela. Katalizowane palladem sprzężanie Liebeskinda-Sroglę pozwala na transformację grupy tioestrowej w ketonową za pomocą kwasów boronowych.<sup>276</sup> Różne warianty tej reakcji pozwalają na wymianę grupy tiolowej lub atomu siarki.<sup>277</sup> Innymi reakcjami wykorzystującymi potencjał tioestrów są sprzężanie oraz redukcja Fukuyamy, które dzięki zastosowaniu łagodnych warunków stanowią ważne narzędzie w syntezie aldehydów i ketonów.<sup>278</sup>



**Schemat 94.** Przykładowe transformacje *S*-tioestrów prowadzące do otrzymania ketonów (sprzężanie Liebeskinda-Sroglę lub Fukuyamy) lub aldehydów (redukcja Fukuyamy).

Racemiczny addukt **18a** poddałem reakcji sprzężania Liebeskinda-Sroglę zgodnie z warunkami literaturowymi<sup>276</sup>, jednakże analizy NMR, MS oraz próba otrzymania pochodnej pirazolu z potencjalnego diketonu nie wykazały zajścia reakcji. Niepowodzeniem zakończyły się również próby sprzężania samych *S*-tioestrów **12b** oraz **13a**. Prawdopodobną przyczyną tego jest enolizująca grupa ketonowa, która poprzez oddziaływania z atomem palladu negatywnie wpływała na obie reakcje.

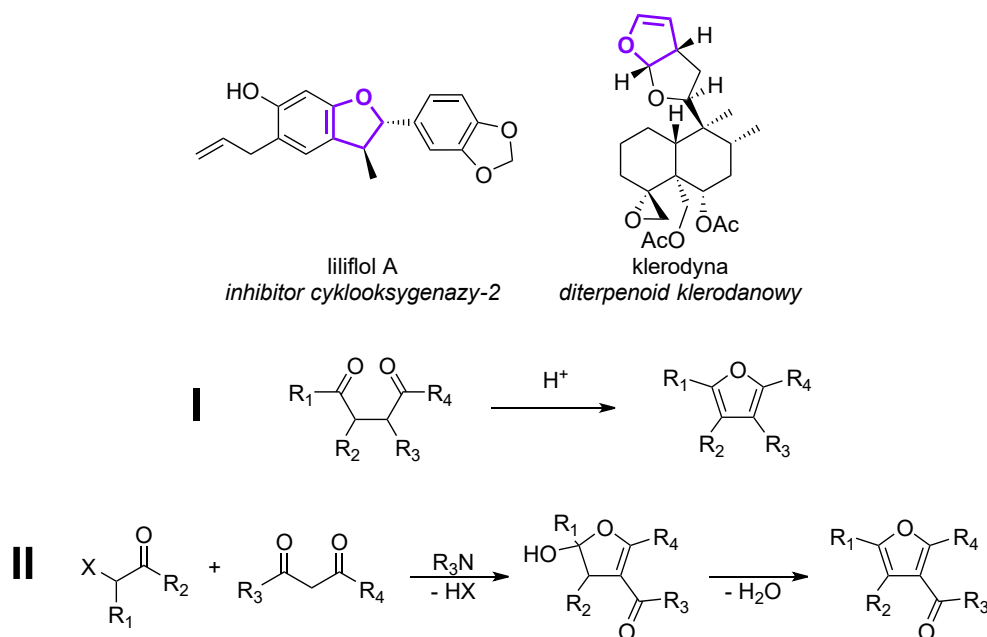


**Schemat 95.** Próby przeprowadzenia sprzężania Liebeskinda-Sroglę na addukcie Michaela *rac*-**18a** lub *S*-tioestrach **12b** lub **13a**.

Na podstawie części badań opisanych w tym podrozdziale w trakcie przygotowywania jest manuskrypt o enancjoselektywnej addycji Michaela *S*-tioestrów do pochodnych  $\beta$ -nitrostyrenów i  $\beta$ -bromonitrostyrenów z wykorzystaniem katalizatorów z podjednostką donora wiązania wodorowego.

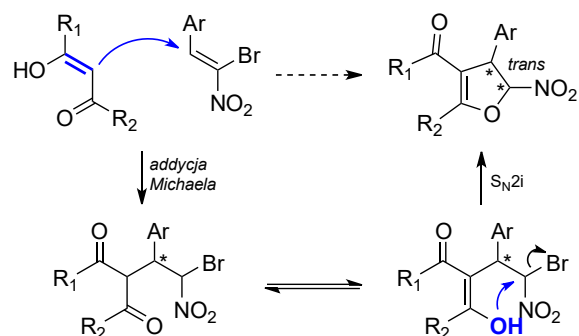
### 1.2.4. Addycja tioestrów do pochodnych $\beta$ -bromonitrostyrenu – otrzymywanie pochodnych 2,3-dihydrofuranu w kaskadowej reakcji

Strukturę furanu można znaleźć w wielu związkach biologicznie czynnych.<sup>279</sup> Pierścień heterocykliczny znajduje się w inhibitorach cyklooksygenazy-2<sup>280</sup> lub związkach diterpenowych.<sup>281</sup> Wśród metod otrzymywania pochodnych furanu należy wyróżnić syntezę Paala-Knorra, w której substratami są związki 1,4-dikarbonylowe. Jedną z możliwości jest także reakcja Feist-Bénary’ego związku 1,3-dikarbonylowego i  $\alpha$ -halogenowanych związków karbonylowych w obecności amin. Produktem pośrednim jest 2,3-dihydrofuran, który w następczej reakcji eliminacji przekształca się w furan.



**Schemat 96.** Struktury wybranych związków biologicznie czynnych zawierających motyw 2,3-dihydrofuranu oraz reakcja Paala-Knorra (**Reakcja I**) oraz Feist-Bénary’ego (**Reakcja II**).

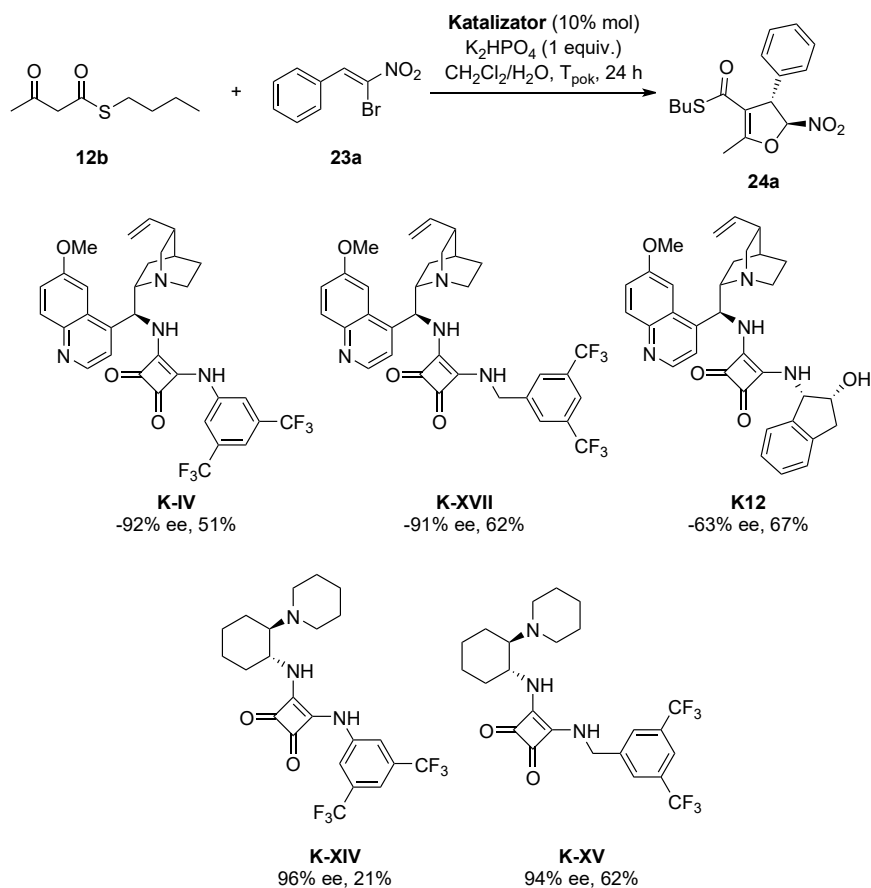
Po raz pierwszy enancjoselektywna „przerwana” reakcja Feist-Bénary’ego została przeprowadzona w 2005 roku, kiedy to w obecności pochodnej chinidyny w reakcji cykloheksano-1,3-dionu z estrami etylowymi kwasów 2-bromokarboksyowych otrzymano produkty z doskonałymi wydajnościami, nadmiarami enancjomerycznymi i diastereomerycznymi.<sup>282</sup> Oprócz tego powszechnie stosowaną metodą otrzymywania optycznie czynnych pochodnych 2,3-dihydrofuranu jest addycja Michaela z następczą wewnątrzcząsteczkową substytucją nukleofilową związków 1,3-dikarbonylowych do pochodnych (2-bromo-2-nitroetylo)benzenu ( $\beta$ -bromonitrostyrenu). Jako chiralne katalizatory wykorzystywano chiralne kompleksy niklu (II) z pochodną DACH-u<sup>207</sup>, tiomoczniki pochodne alkaloidów drzewa chinowego lub L-treoniny<sup>202,203,205</sup> albo amidy kwasu kwadratowego.<sup>208</sup>



**Schemat 97.** Synteza optycznie czynnych pochodnych 2,3-dihydrofuranu na drodze addycji Michaela związków 1,3-dikarbonylowych do pochodnych  $\beta$ -bromonitrostyrenu i wewnątrzcząsteczkowej substytucji nukleofilowej/cyklizacji.

Inną ścieżką o podobnym charakterze jest addycja Michaela nukleofili do  $\beta$ -nitrostyrenu z następczą substytucją elektrofilową wprowadzającą grupę jodkową na węglu z grupą nitrową i ostateczną substytucją nukleofilową/cyklizacją.<sup>283</sup> W literaturze brak jednak precedensów z wykorzystaniem pochodnych tioestrowych jako związków 1,3-dikarbonylowych. Mając na uwadze skuteczność reakcji z takimi związkami, w tym z estrami, zdecydowałem się na próby syntezy optycznie czynnych pochodnych 2,3-dihydrofuranów wykorzystując *S*-tioestry kwasu acetylotiooctowego lub benzolilotiooctowego.

Pochodne (2-bromo-2-nitroetenilo)arenów otrzymałem zgodnie z procedurą literaturową w reakcji addycji bromu do pochodnych (2-nitroetenilo)arenów i następczej eliminacji.<sup>284</sup> Do testów katalitycznych modelowej reakcji kaskadowej addycji Michaela/ $S_N2$ i acetylotiooctanu *S*-butylu **12b** z  $\beta$ -bromonitrostyrenem **23a** po studiach literaturowych i poprzednich badaniach w reakcji nukleofila z nitrostyrenem zdecydowałem się na wybór amidów kwasu kwadratowego jako donorów wiązania wodorowego. Sprawdziłem efektywność katalizatorów o szkielecie *epi*-9-aminochininy oraz (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocykloheksanu. Medium reakcji był układ dwufazowy dichlorometan i wodny roztwór wodorofosforanu potasu.

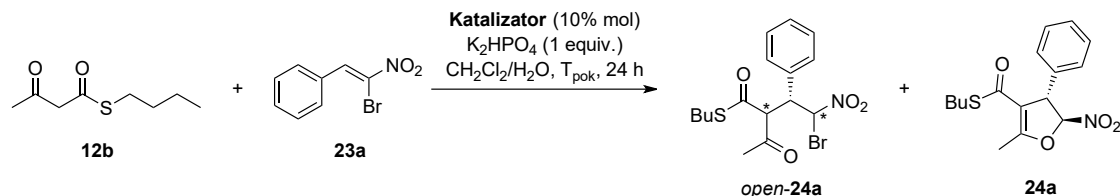


**Schemat 98.** Kaskadowa addycja Michaela i  $S_N2i$  **12b** do **23a** z wykorzystaniem dwufunkcyjnych katalizatorów o szkielecie *epi*-9-aninochininy lub *trans*-1,2-diaminocykloheksanu z podjednostką amidu kwasu kwadratowego jako donora wiązania wodorowego. Podano nadmiar enancjomeryczny oraz wydajność na podstawie qNMR. We wszystkich przypadkach otrzymano jeden diastereoizomer *trans*. Ujemna wartość nadmiaru enancjomerycznego wskazuje na otrzymanie przeciwnego enancjomeru **24a**. Warunki reakcji: **12b** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **23a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), katalizator 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu, 0.5 ml 0.2M wodnego roztworu wodorofosforanu potasu.

Próby charakteryzowały się wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi powyżej 90%, zarówno z katalizatorami o szkielecie alkaloidu chinowca, jak i pochodnymi DACHu. Wyjątek stanowił **K12**, który posiadał podjednostkę (1*S*,2*R*)-1-amino-2-indanolu, dla którego produkt osiągnął nadmiar -63% ee. Wprowadzenie dodatkowego donora wiązania wodorowego nie doprowadziło do zwiększenia efektywności katalitycznych w kierunku tworzenia jednego enancjomeru w tego typu reakcji, prawdopodobnie ze względu na znaczne obniżenie kwasowości wiązań N-H, sprawiającej w połączeniu z dużymi wymaganiami przestrzennymi atomu bromu niedostateczne ustabilizowanie stanu przejściowego i doprowadzenie do skutecznego transferu chiralności. Różnica pomiędzy podjednostką aniliny i benzyloaminy nie miała znaczącego wpływu na selektywność katalizatora, jednakże próby z katalizatorami z podjednostką aniliny prowadziły do otrzymania produktu o nadmiarze enancjomerycznym większym o około 1-2 punkty procentowe. Najlepszy wynik nadmiaru enancjomerycznego 96% uzyskano z **K-XIV**. W większości prób katalitycznych osiągnięto przeciętne wydajności, od 21% z **K-XIV** do 67% z **K12**.

*S*-tioestry jako silne nukleofile wymagają łagodniejszych warunków enolizacji, przez co umożliwiają przeprowadzenie reakcji addycji i cyklizacji jednocześnie w zadanym medium,

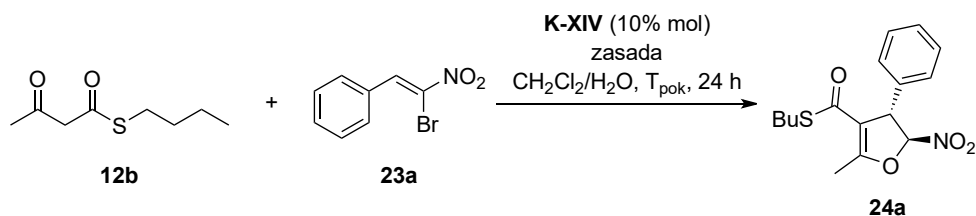
w przeciwieństwie do niektórych przypadków znanych w literaturze.<sup>207,283</sup> Jednakże analiza NMR wykazała, że w każdej próbie katalitycznej dużą część mieszaniny poreakcyjnej stanowił produkt addycji Michaela bez cyklizacji *open-24a* (Schemat 99), zatem w następnym kroku należało znaleźć zasadę, która będzie wykazywała większą kooperatywność z organokatalizatorem.



**Schemat 99.** Zaobserwowany produkt addycji Michaela **12b** do  $\beta$ -bromonitrostyrenu **23a** (*open-24a*), który w warunkach reakcji nie ulegał całkowitemu przereagowaniu.

Większy udział w końcowym wyniku nadmiaru enancjomerycznego produktu ma rodzaj stosowanego katalizatora niż achiralna zasada. Zdecydowałem się zatem wybrać katalizator **K-XIV** do dalszych prób katalitycznych, mimo niskiej wydajności w pierwszym eksperymencie. Stosunek centrów zasadowych użytej soli do substratu wynosił 2 do 1, zatem w eksperymentach z innymi solami brano pod uwagę to, czy sole były jedno- czy dwuzasadowe. Dla soli dwuzasadowych dodano jeden ekwiwalent odczynnika, a dla soli jednozasadowych dodano dwa ekwiwalenty. Wyniki przedstawiono w Tabeli 14.

**Tabela 14.** Wyniki prób katalitycznych otrzymywania **24a** z wykorzystaniem katalizatora **K-XIV** i różnymi solami o charakterze zasadowym. We wszystkich przypadkach otrzymano jeden diastereoizomer *trans*. Warunki reakcji: **12b** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **23a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-XIV** 0.01 mmol (10% mol), zasada 0.10 lub 0.20 mmol (1.0 lub 2.0 equiv.), 1 ml dichlorometanu, 0.5 ml wody.

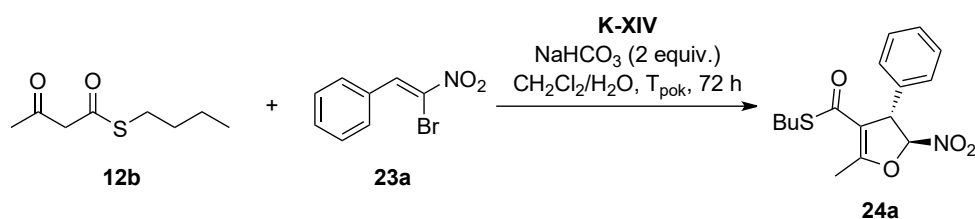


Zasada	wydajność <sup>a)</sup>	ee [%]
$K_2HPO_4$ (1 equiv.)	21%	96
$KH_2PO_4$ (2 equiv.)	24%	94
$K_2CO_3$ (1 equiv.)	37%	94
<b><math>NaHCO_3</math> (2 equiv.)</b>	<b>51% (72%)<sup>b)</sup></b>	<b>96 (96)<sup>b)</sup></b>
$AcONa$ (2 equiv.)	66%	95

<sup>a)</sup> Wydajność na podstawie qNMR; <sup>b)</sup> W nawiasie podano wyniki dla reakcji prowadzonej przez 72 godziny.

Niezależnie od użytej zasady nadmiary enancjomeryczne pozostały względem siebie na bardzo zbliżonym poziomie. Nie wykazałem korelacji pomiędzy wartościami  $pK_b$  zasad, a uzyskanymi wydajnościami, przykładowo dla octanu sodu ( $pK_b$  9.3) wydajność była największa, mimo iż jest słabszą zasadą od wodorofosforanu potasu ( $pK_b$  6.8) i mocniejszą od diwodorofosforanu potasu ( $pK_b$  11.9). Dla próby z wodorowęglanem sodu zdecydowałem się również na wydłużenie czasu reakcji do około 72 godzin, co pozwoliło na zwiększenie wydajności produktu do 72% na podstawie analizy qNMR. Następnie zbadałem efektywność katalityczną w zależności od stężenia katalizatora. Wyniki przedstawiono w Tabeli 15.

**Tabela 15.** Wyniki prób katalitycznych otrzymywania **24a** z wykorzystaniem katalizatora **K-XIV** o różnym stężeniu. We wszystkich przypadkach otrzymano jeden diastereoizomer *trans*. Warunki reakcji: **12b** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **23a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-XIV** o zmiennym stężeniu, 1 ml dichlorometanu, 0.5 ml 0.4M wodnego roztworu wodorowęglanu sodu.

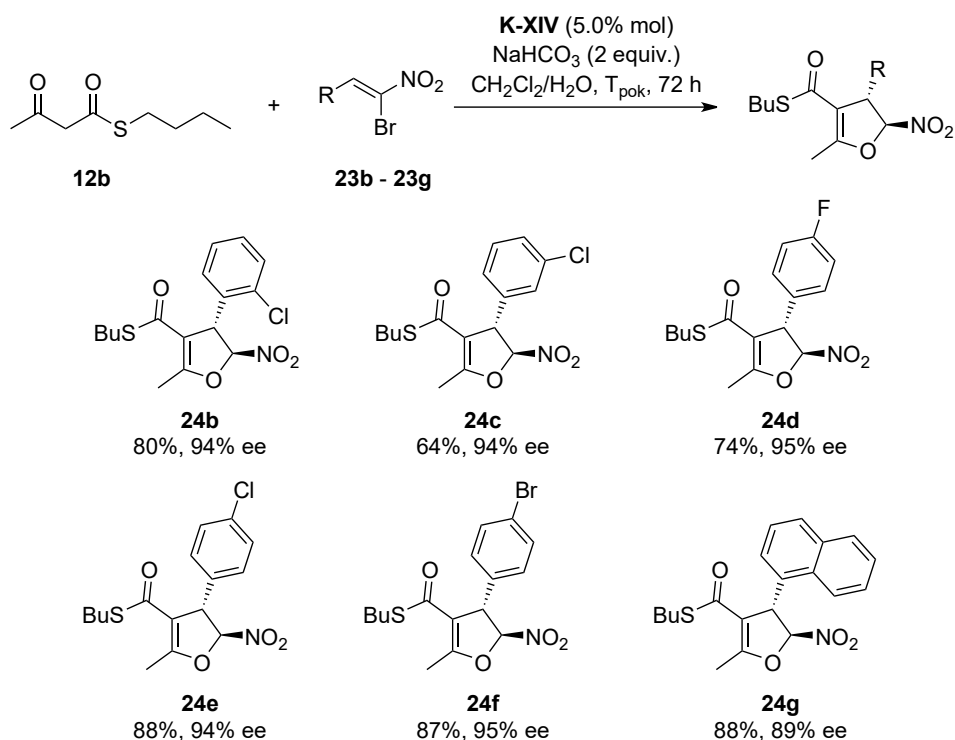


Katalizator [% mol]	wydajność <sup>a)</sup>	ee [%]
10	72%	96
<b>5.0</b>	<b>83%</b>	<b>95</b>
2.5	76%	95
1.0	71%	94
0.50	77%	95
0.25	80%	94
0.10	86%	93

<sup>a)</sup> Wydajność na podstawie qNMR.

Katalizator **K-XIV** wykazywał wysoką aktywność nawet w niskich stężeniach. Wydajności utrzymywały się także na wysokim poziomie. Mając na uwadze konieczność zachowania wysokiej czystości optycznej produktu jak i dążenie do najlepszej wydajności reakcji zdecydowałem się na ilość 5.0% mol katalizatora, jako najbardziej optymalnej. Przy zwiększeniu skali reakcji na 2.0 mmol **12b** otrzymałem produkt z 77% wydajnością i 95% nadmiarem enancjomerycznym.

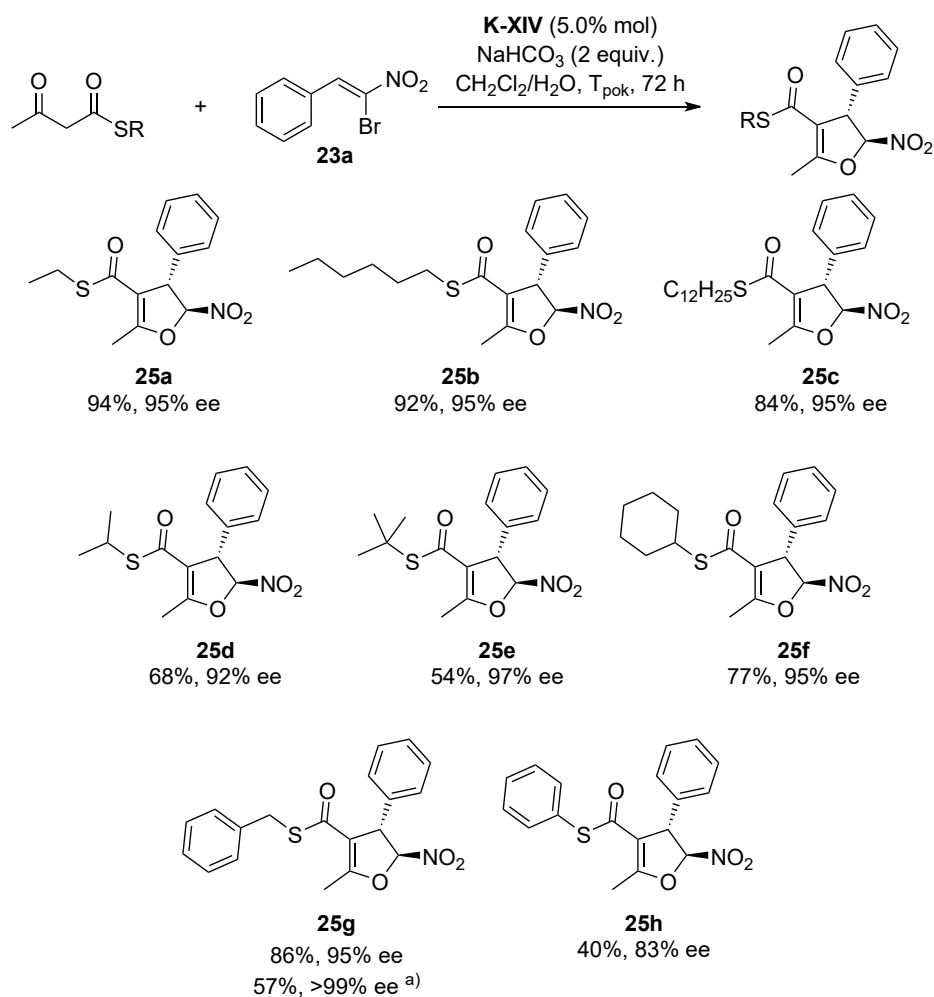
Warunki reakcji zastosowałem w otrzymywaniu 2,3-dihydrofuranów z różniącymi się podstawieniem w pierścieniu aromatycznym pochodnymi  $\beta$ -bromonitrostyrenu, jak i zawierającymi inną grupę tioestrową.



**Schemat 100.** Otrzymane produkty reakcji addycji Michaela/S<sub>N</sub>2i **12b** do (2-bromo-2-nitroetylo)arenów. Podano wydajność oraz nadmiar enancjomeryczny. We wszystkich przypadkach otrzymano jeden diastereoizomer *trans*. Warunki reakcji: **12b** 0.10 mmol (1.0 equiv.), akceptor 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-XIV** 0.005 mmol (5.0% mol), 1 ml dichlorometanu, 0.5 ml 0.4M wodnego roztworu wodorowęglanu sodu.

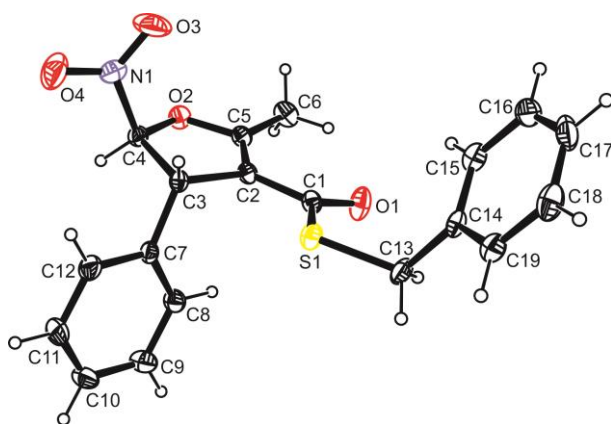
Otrzymane pochodne 2,3-dihydrofuranu charakteryzowały się wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi. Pozycja podstawnika chlorkowego nie wpływała na końcową czystość enancjomerycznego produktu (**24b**, **24c**, **24d**), jak również inny atom halogenu w pozycji *para*. Jedyne dla produktu 1-naftyłowego **24g** zanotowano niższy nadmiar enancjomeryczny, na co mogła mieć wpływ sterycznie wymagająca grupa. Wydajności także były na wysokim poziomie z wyjątkiem produktu z atomem chloru w pozycji *meta* (**24c**).





**Schemat 101.** Otrzymane produkty reakcji addycji Michaela/S<sub>N</sub>2i *S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego do **23a**. Podano wydajność oraz nadmiar enancjomeryczny. We wszystkich przypadkach otrzymano jeden diastereoizomer *trans*. Warunki reakcji: donor 0.10 mmol (1.0 equiv.), **23a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-XIV** 0.005 mmol (5.0% mol), 1 ml dichlorometanu, 0.5 ml 0.4M wodnego roztworu wodorowęglanu sodu. <sup>a)</sup> Wynik po rekryształizacji produktu w metanolu.

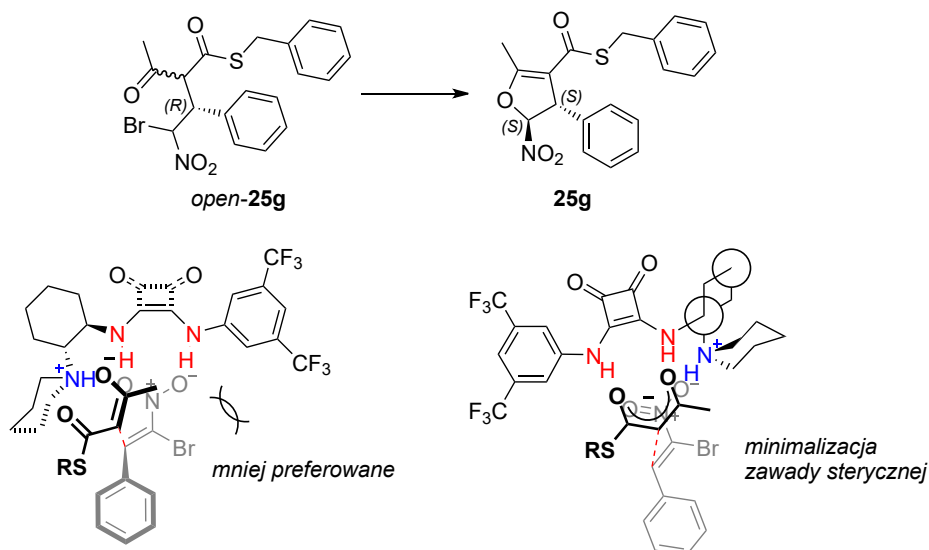
Długość łańcucha alkilowego nie miała znaczącego wpływu na końcowy nadmiar enancjomeryczny produktu, jak i na wydajność. Dodatkowo otrzymałem **24a** w 20-krotnie większej skali bez znaczącego spadku wydajności (77%) i ze znikomym spadkiem nadmiaru enancjomerycznego (95% ee). Pochodne 2,3-dihydrofuranów charakteryzowały się wysoką czystością enancjomeryczną, także niezależnie od stopnia rozgałęzienia łańcucha alkilowego lub jego typu. Jedynie dla tioestru *S*-fenylowego zanotowano niższy od pozostałych nadmiar enancjomeryczny produktu **25h**, 83% ee. **25g** jako jedyny otrzymałem w postaci kryształów. Do celów analizy rentgenograficznej rekryształizowałem produkt po chromatografii kolumnowej uzyskując bezbarwne kryształy z wydajnością końcową 57% i bardzo wysoką czystością enancjomeryczną na poziomie >99% ee. Analiza rentgenografii strukturalnej została wykonana przez dr inż. Julię Bąkowicz.



**Rysunek 45.** Uzyskana struktura związku **25g** w analizie rentgenografii strukturalnej. Parametry przemieszczenia atomowego narysowano z 30% prawdopodobieństwem.

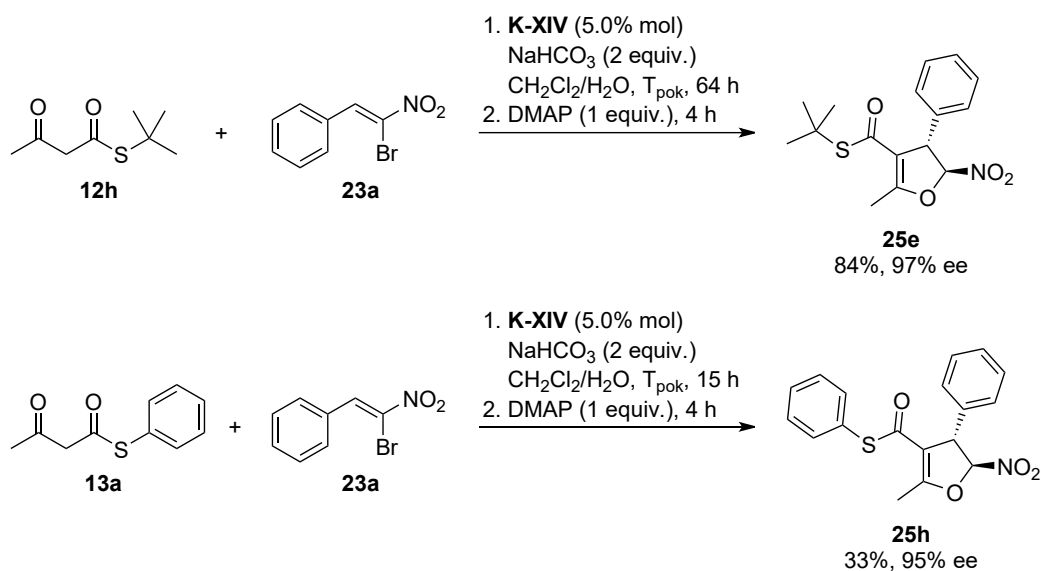
Analiza wykazała zgodnie z oczekiwaniami konformację *trans* podstawników 5-nitrowego oraz 4-arylowego. Konfiguracja absolutna **25g** została ustalona na  $4S,5S$  i taka została przyjęta dla pozostałych produktów otrzymanych w reakcji kaskadowej addycji Michaela/ $S_N2i$ .

Konfiguracja  $4S$  odpowiada pierwotnej konfiguracji  $1'R$  produktu po addycji przed wewnątrzcząsteczkową cyklizacją przy podobnej strukturze katalizatora różniącego się tylko grupą aminową (Rysunek 43 i Rysunek 44). Zatem stan przejściowy reakcji z wykorzystaniem  $\beta$ -bromonitrostyrenu posiada podobną strukturę, jak dla  $\beta$ -nitrostyrenu. Jednakże ze względu na bliższą odległość pierścienia 3,5-bis(trifluorometylo)fenylowego do akceptora i występowanie dużego atomu bromu, prawdopodobnym trybem stabilizacji stanu przejściowego jest przez utworzenie wiązań wodorowych amidu kwasu kwadratowego z enolanem. Porównanie obu modeli przedstawiono na Rysunku 46.



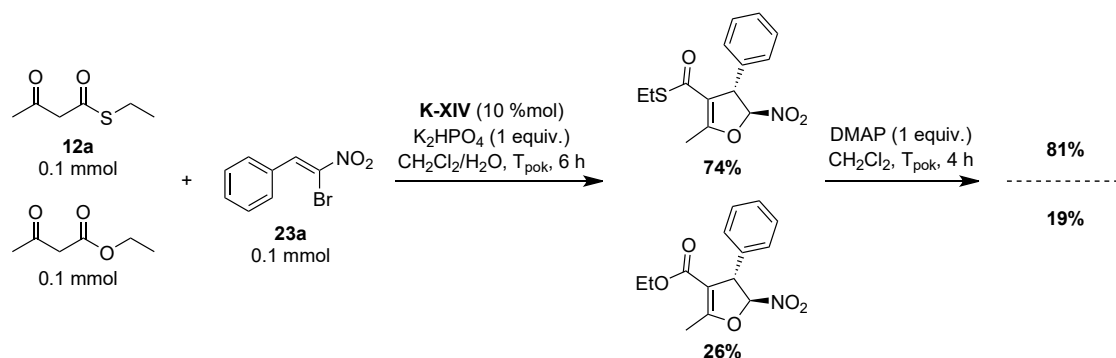
**Rysunek 46. Góra:** Retencja konfiguracji na atomie węgla  $1'R$  w etapie cyklizacji i zmiana litery konfiguracji absolutnej ze względu na reguły Cahn-Ingolda-Preloga. **Dół:** Proponowany tryb utworzenia stanu przejściowego poprzez wiązania wodorowe podjednostki amidu kwasu kwadratowego z anionem enolanowym po jego aktywacji i wiązanie wodorowe kationu piperydyniowego z atomem tlenu akceptora.

**25e** i **25h** otrzymałem z niskimi wydajnościami. W przypadku tioestru *S-tert*-butyloвого zaobserwowałem znaczny udział frakcji produktu niezamkniętego po oczyszczaniu chromatograficznym. W celu całkowitego przereagowania adduktu Michaela do pochodnej 2,3-dihydrofuranu na drodze substytucji-cyklizacji po 64 godzinach reakcji dodałem 1 ekwiwalent mocnej zasady, jaką jest DMAP. Analiza TLC wykazała, że po 4 godzinach nastąpiła całkowita konwersja adduktu Michaela do 2,3-dihydrofuranu. Po oczyszczaniu otrzymałem **25e** z wydajnością 84% bez spadku nadmiaru enancjomerycznego. Z kolei w przypadku syntezy **25h** trudność stanowił sam substrat, który jest wrażliwy na warunki zasadowe. W tym celu po 15 godzinach reakcji dodałem 1 ekwiwalent DMAP i monitorowano postęp za pomocą analizy TLC. Po 4 godzinach reakcję zakończyłem i po oczyszczaniu uzyskałem produkt z wydajnością 33%, która była niższa od reakcji ze standardowymi warunkami. Zaskoczeniem okazał się fakt, że produkt otrzymany w tej metodzie charakteryzował się wyższym nadmiarem enancjomerycznym 95%.



**Schemat 102.** Otrzymywanie **25e** i **25h** ze zmodyfikowaną procedurą dodatku DMAP po określonym czasie reakcji. Podano wydajność oraz nadmiar enancjomeryczny. Warunki reakcji: donator 0.10 mmol (1.0 equiv.), **23a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-XIV** 0.005 mmol (5.0% mol), 1 ml dichlorometanu, 0.5 ml 0.4M wodnego roztworu wodorowęglanu sodu, potem DMAP 0.10 mmol (1.0 equiv.).

Aby wykazać większą aktywność donorów tioestrowych od analogicznych estrów w reakcji kaskadowej wykonałem eksperyment konkurencyjny. W tym celu do mieszaniny 0.1 mmol  $\beta$ -bromonitrostyrenu i 0.01 mmol (10% mol) **K-XIV** w 0.5 ml dichlorometanu dodałem 0.5 ml 0.2 M roztworu  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  oraz 0.5 ml roztworu 0.1 mmol acetylotiooctanu *S*-etylu **12a** i 0.1 mmol acetylooctanu etylu w 0.5 ml dichlorometanu.

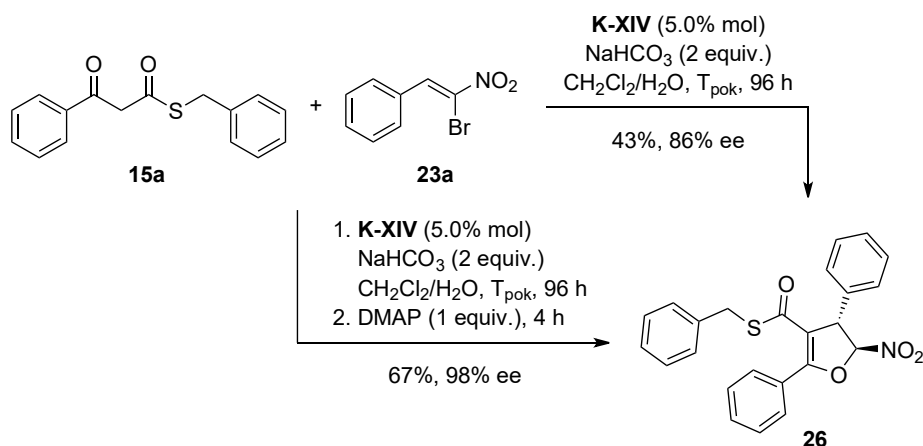


**Schemat 103.** Eksperyment konkurencyjny pomiędzy acetylotiooctanem *S*-etylu i acetylooctanem etylu w reakcji kaskadowej addycji Michaela/ $Sn2i$  do **23a**. Podano procentową zawartość molową w mieszaninie poreakcyjnej na podstawie analizy  $^1H$  NMR, zarówno przed dodatkiem, jak i po dodatku DMAP. Otrzymano jeden diastereoizomer *trans*. Warunki reakcji: **12a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), acetylooctan etylu 0.10 mmol (1.0 equiv.) akceptor 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-XIV** 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu, 0.5 ml 0.2M wodnego roztworu wodorofosforanu potasu, po analizie NMR rozpuszczono w 1 ml dichlorometanu i dodano DMAP 0.10 mmol (1.0 equiv.).

Po 6 godzinach analiza TLC wykazała całkowitą konwersję akceptora. Po przeróbce wykonałem analizę  $^1H$  NMR, która wykazała stosunek produktu tioestrowego do estrowego 74 : 26 molowo. Ze względu na obecność nieprzereagowanego adduktu Michaela mieszaninę ponownie rozpuściłem w dichlorometanie i dodałem 1 ekwiwalent DMAP. Ponowna analiza NMR mieszaniny wykazała nowy stosunek 81 : 19 molowo.

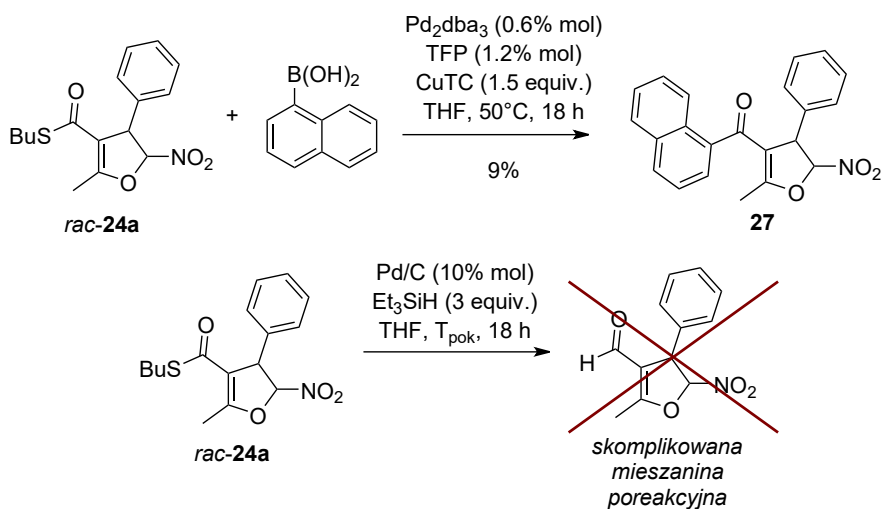
Eksperyment wykazał około czterokrotnie większą szybkość reakcji addycji Michaela do  $\beta$ -bromonitrostyrenu tioestru od estru. Wynika to z większej nukleofilowości związków tioestrowych od analogicznych estrów, które ze względów elektronowych posiadają zwiększoną gęstość elektronową w obrębie atomu węgla w pozycji  $\alpha$ . Jednocześnie addukt Michaela pochodzący od estru wykazywał wyższą konwersję w następczej reakcji cyklizacji, co zaobserwowano jako większy udział procentowy produktu zamkniętego w mieszaninie poreakcyjnej przed dodaniem DMAP. Jest to dość interesujący fakt, zważywszy na bardzo niską tendencję do tautomeryzacji samych estrów kwasu acetylooctowego.<sup>285</sup>

Ostatnim zbadanym nukleofilem w reakcji kaskadowej w kierunku otrzymania pochodnych 2,3-dihydrofuranu był *S*-tioester benzyłowy kwasu benzoilooctowego **15a**. Pierwotnie przeprowadziłem reakcję w takich samych zoptymalizowanych warunkach, jak dla *S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego (Schemat 100 i Schemat 101), jednakże otrzymałem produkt **26** z 43% wydajnością i 86% nadmiarem enancjomerycznym. W kolejnej próbie zastosowałem zmodyfikowane warunki dodając 1 ekwiwalent DMAP po 4 dniach prowadzenia reakcji w układzie dwufazowym. Po oczyszczeniu chromatograficznym uzyskałem produkt **26** z 67% wydajnością i 98% ee. Okazuje się, że mimo wyższej tendencji do enolizacji *S*-tioestru kwasu benzoilooctowego od tioestrów kwasu acetylooctowego, reaktywność nukleofila jest znacznie obniżona w stosowanych warunkach.



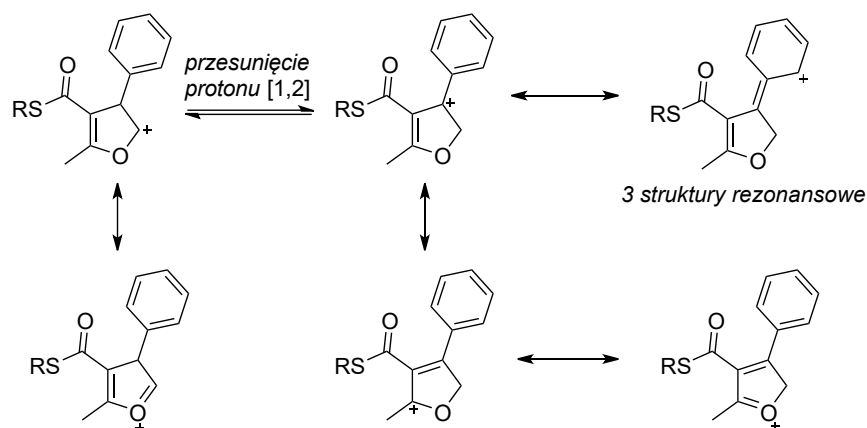
**Schemat 104.** Otrzymywanie **26** ze standardową oraz zmodyfikowaną procedurą z dodatkiem DMAP po określonym czasie reakcji. Podano wydajność oraz nadmiar enancjomeryczny. Warunki reakcji: **15a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **23a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-XIV** 0.005 mmol (5.0% mol), 1 ml dichlorometanu, 0.5 ml 0.4M wodnego roztworu wodorowęglanu sodu, potem DMAP 0.10 mmol (1.0 equiv.).

Racemiczny produkt cyklizacji *rac*-**24a** poddałem reakcji sprzęgania Liebeskinda-Srogl'a zgodnie z warunkami literaturowymi<sup>276</sup>, otrzymując keton z 9% wydajnością. Z kolei w redukcji Fukuyamy otrzymałem mieszaninę o trudnym do interpretacji widmie NMR.



**Schemat 105.** Próby przeprowadzenia reakcji sprzęgania Liebeskinda-Srogl'a (góra) lub redukcji Fukuyamy (dół) na *rac*-**24a**.

Otrzymane pochodne dihydrofuranu wykazywały tendencję do utraty grupy nitrowej w analizie HRMS. W większości przypadków głównym sygnałem w widmach masowych był  $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ . Ma to związek ze stabilnością powstałego kationu z wieloma możliwymi strukturami rezonansowymi (Schemat 106). Dla **25e** nie zaobserwowałem, ani sygnału od kationu  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ani od  $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ , prawdopodobnie ze względu na silną fragmentację spowodowaną obecnością grupy *tert*-butylowej łatwo odchodzącej jako izobutylen.



**Schemat 106.** Możliwe migracje ładunku dodatniego wewnątrz struktury kationu  $[M-NO_2]^+$  podczas analizy HRMS (ESI-TOF).

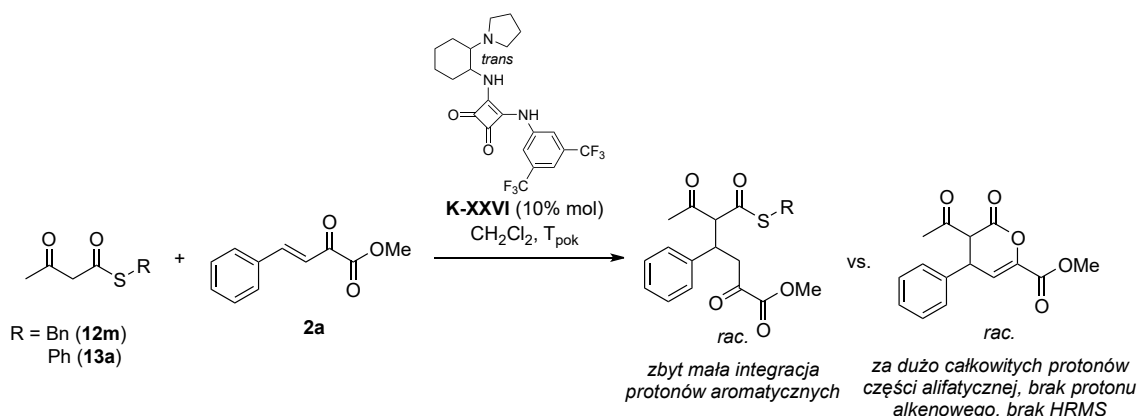
Na podstawie części badań opisanych w tym podrozdziale w trakcie przygotowywania jest manuskrypt o enancjoselektywnej addycji Michaela *S*-tioestrów do pochodnych  $\beta$ -nitrostyrenów i  $\beta$ -bromonitrostyrenów z wykorzystaniem katalizatorów z podjednostką donora wiązania wodorowego.

### 1.2.5. Pozostałe addycje Michaela z motywem tioestru

#### Addycje *S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego do innych akceptorów Michaela

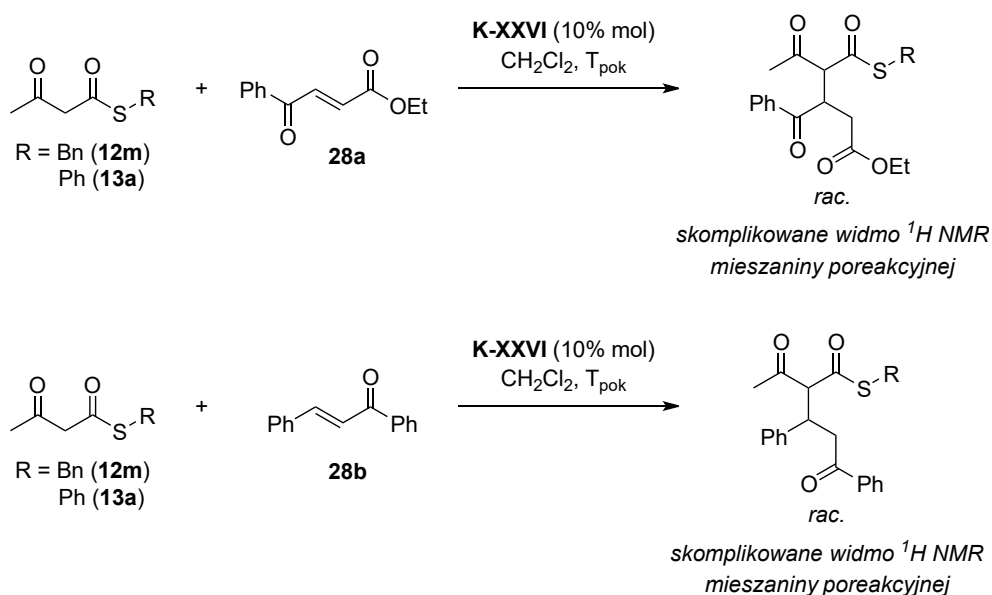
Równoległe obok badań nad reakcją addycji *S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego do pochodnych nitrostyrenu zbadalem aktywność nukleofili do innych akceptorów typu Michaela. Równoległe przeprowadzono próby z *S*-tioestrem benzylowym **12m** oraz fenylowym **13a** jako nukleofilami.

W reakcji z benzyliidenopirogronianem metylu **2a** w obecności racemicznego katalizatora **K-XXVI** mieszaniny poreakcyjne produktów dla tioestru benzylowego i fenylowego charakteryzowały się bardzo podobnym i skomplikowanym widmem  $^1H$  NMR. Podobieństwo dwóch widm z reakcji z **13a** i **12m** sugerowałoby zajście następczej eliminacji grupy tiolowej lub tiofenolowej w teoretycznej reakcji substytucji. Mogłoby to nastąpić, ponieważ produkt zawierał łatwo enolizującą grupę karbonylową z wolnym protonem w pozycji  $\alpha$ , zatem po addycji możliwa byłaby następcza wewnątrzcząsteczkowa substytucja nukleofilowa.<sup>256</sup> Oczyszczanie chromatograficzne mieszaniny z reakcji z **13a** prowadziło do otrzymania niewielkiej frakcji produktu z łatwiejszym do interpretacji widmem, którego układ pasm, ich multipletowości oraz integracje nie odpowiadały spodziewanemu produktowi addycji Michaela. Jednocześnie widmo NMR oraz HRMS nie potwierdziło wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji. Ze względu na trudności w interpretacji wyników nie kontynuowałem badań nad reaktywnością tioestrów względem benzyliidenopirogronianu metylu.



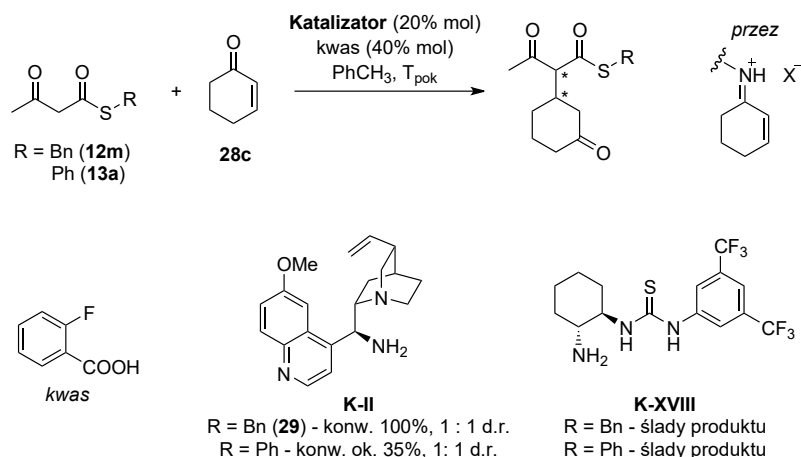
**Schemat 107.** Próba addycji *S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego do **2a**. Przedstawiono dwa możliwe produkty reakcji. Warunki reakcji: donator 0.10 mmol (1.0 equiv.), **2a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-XXVI** 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu.

Innymi powszechnie stosowanymi akceptorami Michaela zbadanymi w reakcjach z tioestrami są benzoiloakrylan etylu **28a**, benzylidenoacetofenon (chalkon, **28b**) oraz cykloheks-2-en-1-on **28c**. Dla **28a** i **28b** widma produktów reakcji z obydwoma *S*-tioestrami były zbyt skomplikowane do jakiegokolwiek interpretacji, nie tylko ze względu na występowanie dwóch możliwych diastereoizomerów, ale przede wszystkim na brak charakterystycznych pasm protonów grupy metylowej.



**Schemat 108.** Próba addycji *S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego do **28a** oraz **28b**. Warunki reakcji: donator 0.10 mmol (1.0 equiv.), akceptor 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-XXVI** 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu.

Inaczej wyglądała sytuacja z cykloheks-2-en-1-onem (**28c**) jako akceptorem, ponieważ z wykorzystaniem racemicznego katalizatora **K-XXVI** widma obu mieszanin poreakcyjnych były względnie łatwe do interpretacji z odpowiadającą zakładanej integracją i możliwymi do identyfikacji pasmami grup CH<sub>3</sub>. W związku z tym zdecydowałem się na zbadanie reakcji z wykorzystaniem aktywacji przez sole iminiowe cykloheks-2-en-1-onu przez chiralne aminy i kwas karboksylowy. Rolę amin pełniły *epi*-9-aminochinina **K-II** oraz 3-[(1*R*,2*R*)-2-aminocykloheksylo]-1-[3,5-bis(trifluorometylo)fenylo]tiomocznik **K-XVIII**, a kwasu karboksylowego kwas 2-fluorobenzoesowy.

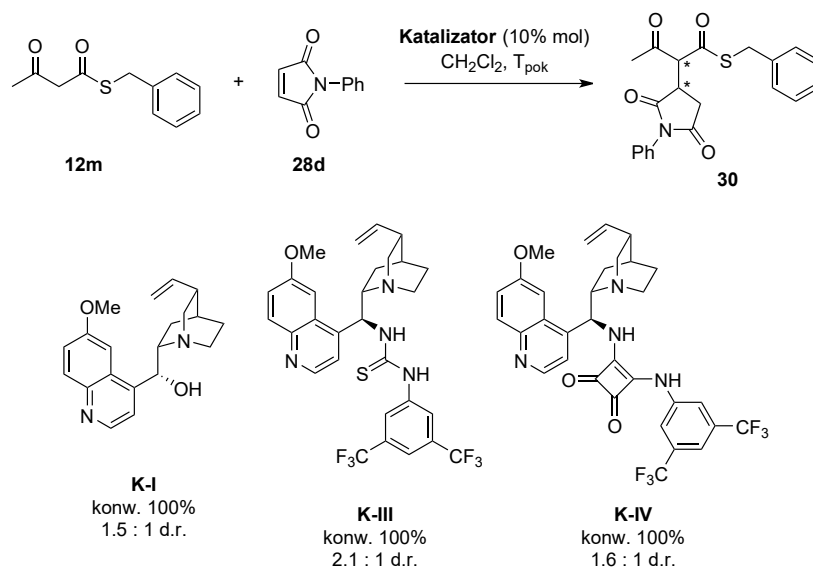


**Schemat 109.** Próba addycji *S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego do **28c** na drodze aktywacji przez sole iminiowe. Warunki reakcji: donor 0.10 mmol (1.0 equiv.), **28c** 0.10 mmol (1.0 equiv.), katalizator 0.02 mmol (20% mol), kwas 0.04 mmol (40% mol), 1 ml dichlorometanu.

Reakcja **28c** z **12m** w obecności wolnej *epi*-9-aminochininy (**K-II**) charakteryzowała się całkowitą konwersją. Na podstawie pasm grup CH<sub>3</sub> oszacowałem stosunek diastereomeryczny na 1 : 1, jednakże nie było możliwe znalezienie jakościowego podziału na chiralnych kolumnach HPLC. Reakcja z wykorzystaniem **K-XVIII** zakończyła się niepowodzeniem, ponieważ otrzymano śladowe ilości produktu. Tioester fenylowy **13a** wykazał się znacznie słabszą konwersją w obecności **K-II**, około 35%, a otrzymany produkt również posiadał stosunek diastereomeryczny na poziomie 1 : 1. Nie znalazłem jakościowego podziału chiralnego HPLC. Reakcja z **K-XVIII** także zakończyła się niepowodzeniem.

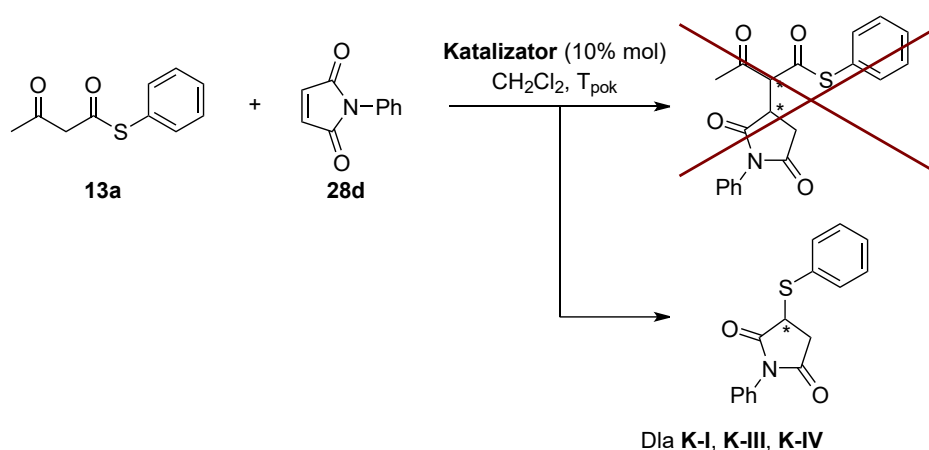
Kolejnym akceptorem Michaela, który został wzięty do badań nad aktywnością tioestrów był *N*-fenylomaleimid (**28d**), do którego znane są addycje diketonów i estrów kwasu malonowego z wykorzystaniem dwufunkcyjnych katalizatorów z donorami wiązania wodorowego<sup>286,287</sup>, chiralnego katalizatora bis(benzimidazolowego)<sup>288</sup>, kompleksu niklu<sup>289</sup>, soli chiralnego BINOL-u<sup>290,291</sup> czy soli *S*-prolinolu.<sup>292</sup> Do prób na początek użyłem **12m**, a rolę katalizatora pełniły chinina, amid kwasu kwadratowego oraz tiomocznik oparty o szkielet *epi*-9-aminochininy.





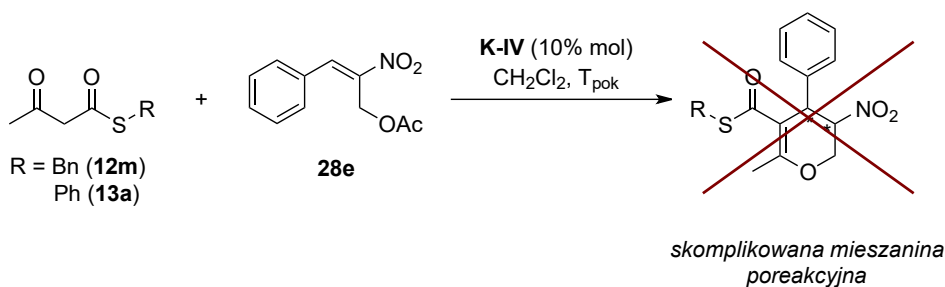
**Schemat 110.** Addycja Michaela **12m** do **28d** z wykorzystaniem dwufunkcyjnych katalizatorów chininy oraz o szkielecie *epi*-9-aninochininy z amidową kwasu kwadratowego i tiomocznikową podjednostką donora wiązania wodorowego. Podano konwersje i stosunki diastereomeryczne. Warunki reakcji: **12m** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **28d** 0.10 mmol (1.0 equiv.), katalizator 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu.

We wszystkich przypadkach konwersje były całkowite. Stosunki diastereomeryczne były niskie, jednakże najlepszy wynik spośród badanych katalizatorów otrzymałem dla tiomocznika **K-III**. Niestety, nie było możliwe znalezienie jakościowego podziału na chiralnych kolumnach HPLC. Następnie sprawdziłem reaktywność tioestru fenylowego **13a** wobec *N*-fenylomaleimidu wykorzystując taką samą bibliotekę katalizatorów. Analiza NMR wszystkich prób katalitycznych wykazała całkowitą konwersję obu substratów, jednak struktura produktu nie zgadzała się ze spodziewanym wynikiem. Brak grup CH<sub>3</sub> oraz pojedynczy zestaw sygnałów sugerowały, że nie otrzymałem adduktu Michaela **13a** tylko addukt sulfa-Michaela tiofenolu, w którym generowane jest jedno centrum stereogeniczne. Porównanie widm z danymi literaturowymi<sup>293</sup> potwierdziło przypuszczenia.



**Schemat 111.** Addycja sulfa-Michaela tiofenolu pochodzącego od **13a** do **28d** z wykorzystaniem dwufunkcyjnych katalizatorów chininy oraz o szkielecie *epi*-9-aninochininy z tiomocznikową i amidu kwasu kwadratowego podjednostką donora wiązania wodorowego. Warunki reakcji: **13a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **28d** 0.10 mmol (1.0 equiv.), katalizator 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu.

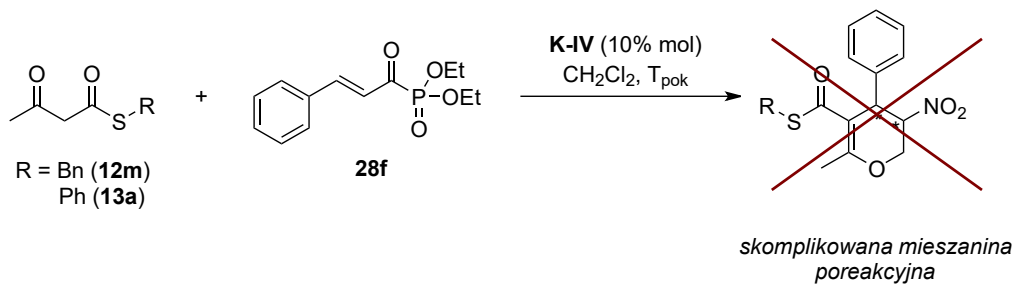
Poza  $\beta$ -bromonitrostyrenem (**23a**) do kaskadowych reakcji addycji Michaela-cyklizacji wykorzystywano octan  $\beta$ -nitrocynamonylu (octan Mority-Baylis-Hillmana, **28e**), którego grupą odchodzącą jest grupa acetoksylova. W zależności od użytego nukleofila, warunków reakcji i zasad Baldwina otrzymywano 3-nitro-4-fenylpodstawione 1H-1,2,3,4-terahydro(tio)pirany<sup>209,210,294</sup> lub spirany<sup>295,296</sup>. Jednakże wcześniejsze próby z 5-fenylcykloheksano-1,3-dionem **1b** prowadziły do otrzymania produktu z niską wydajnością, przeciętnymi nadmiarami enancjomerycznymi i niskim stosunkiem diastereomerycznym (Podrozdział 1.1.6, Schemat 63). W reakcji z **12m** i **13a** w obecności katalizatora **K-IV** otrzymałem skomplikowane mieszaniny, których interpretacja widm <sup>1</sup>H NMR była niemożliwa. Ze względu na brak zadowalających wyników, nie kontynuowałem dalszych badań nad reaktywnością akceptora tego typu.



**Schemat 112.** Próba otrzymywania pochodnych 3,4-dihydro-1H-pirany w kaskadowej addycji/cyklizacji *S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego do **28e**. Warunki reakcji: donor 0.10 mmol (1.0 equiv.), **28e** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-IV** 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu.

Kolejnym akceptorem zdolnym do reakcji kaskadowych z fosfonową dobrą grupą odchodzącą jest  $\alpha$ -cynamoilofosfonian dietylu **28f**. Istnieje jeden precedens, w którym katalizowano addycję związków 1,3-dikarbonylowych do fosfonianu dwufunkcyjnymi katalizatorami alkaloidowymi z podjednostką donora wiązania wodorowego, co przy następczej wewnątrzcząsteczkowej reakcji  $\text{S}_{\text{N}}2$ i prowadziło do  $\delta$ -laktonów.<sup>297</sup>

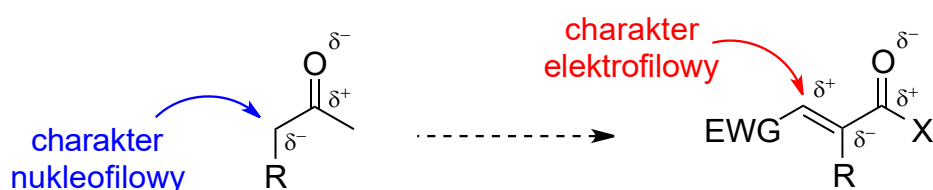
Substrat otrzymałem na drodze katalizowanej kwasem addycji aldehydu cynamonowego do fosforynu trietylu<sup>298</sup>, a następnie utleniania Parikha-Doeringa otrzymanego alkoholu<sup>299</sup> z całkowitą wydajnością 80%. W reakcji akceptora z **12m** i **13a** w obecności **K-XXVI** nie zaobserwowałem utworzenia pożądanego produktu, a jedynie rozpad akceptora w warunkach reakcji. Nie kontynuowałem dalszych badań nad otrzymywaniem  $\delta$ -laktonów w reakcji tego typu.



**Schemat 113.** Próba otrzymywania pochodnych  $\delta$ -laktonu w kaskadowej addycji/cyklizacji *S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego do **28f**. Warunki reakcji: donor 0.10 mmol (1.0 equiv.), **28f** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-IV** 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu.

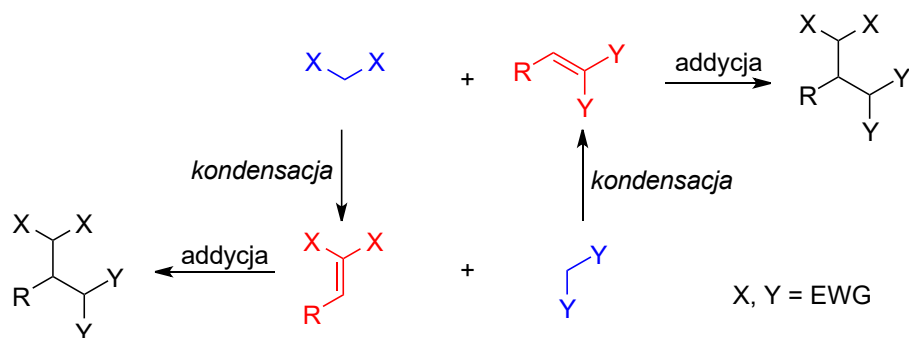
## Addycje wykorzystujące 2-podstawione metylenowe pochodne związków 1,3-dikarbonylowych – porównanie reaktywności tioestrów w roli donora lub akceptora Michaela

Jednym z uroków addycji Michaela jest możliwość pewnego rodzaju zamiany ról donora i akceptora. Obydwa indywidua w swojej strukturze zawierają grupy wyciągające elektrony, które decydują o charakterze atomu węgla w danej pozycji względem nich. W donorze zwiększona gęstość elektronowa występuje na węglu w pozycji  $\alpha$  ze względu na istnienie struktur rezonansowych i indukcyjną, co sprawia, że przybiera bardziej nukleofilowy charakter. Wprowadzenie wiązania podwójnego w pozycję  $\alpha$  do takiej cząsteczki na drodze reakcji, przykładowo kondensacji, radykalnie zmienia charakter chemiczny. Nowo przyłączony atom węgla w pozycji  $\beta$  ze względu na rezonans przybiera cząstkowy ładunek dodatni, który sprawia, że atom przybiera elektrofilowy charakter (Rysunek 47).



**Rysunek 47.** Charakter atomu węgla w pozycji  $\alpha$  do grupy wyciągającej elektrony (w tym przypadku karbonylowej) oraz charakter atomu węgla nowo powstałego układu wiązania podwójnego w pozycji  $\beta$  do pierwotnej grupy wyciągającej.

Analogiczna sytuacja ma się do akceptora Michaela. Przed wprowadzeniem podwójnego wiązania substrat posiada charakter nukleofilowy, zatem on sam może pełnić rolę donora w addycji Michaela. Ogólny schemat wymiany ról pomiędzy donorem a akceptorem Michaela można przedstawić na Schemacie 114.

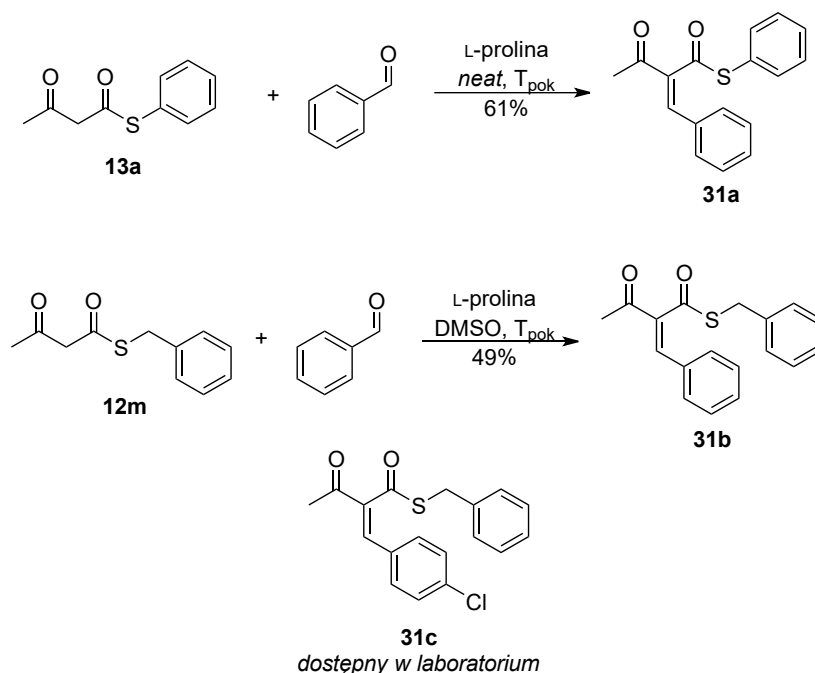


**Schemat 114.** Schemat wymiany ról pomiędzy związkami o charakterze nukleofilowym (niebieski) oraz elektrofilowym (czerwony) w reakcjach kondensacji.

W literaturze nie są znane przypadki wykorzystania 2-metylidenowych pochodnych  $\beta$ -karbonylo-*S*-tioestrów, natomiast *S*-tioestry w roli akceptora z powodzeniem zastosowano w reakcjach addycji Michaela.<sup>237</sup>

Charakter i typ grup wyciągających elektrony w związkach typu akceptora Michaela może mieć znaczący wpływ na postępowanie i ewentualny efekt stereochemiczny reakcji, zatem zdecydowałem się na syntezę benzyldenowych pochodnych tioestrów *S*-benzyłowego **12m** oraz *S*-fenyłowego **13a**. W reakcji kondensacji Knoevenagela tioestrów z aldehydem otrzymałem nowe 2-benzyldenowe pochodne tioestrów. Syntezę **31a** przeprowadziłem

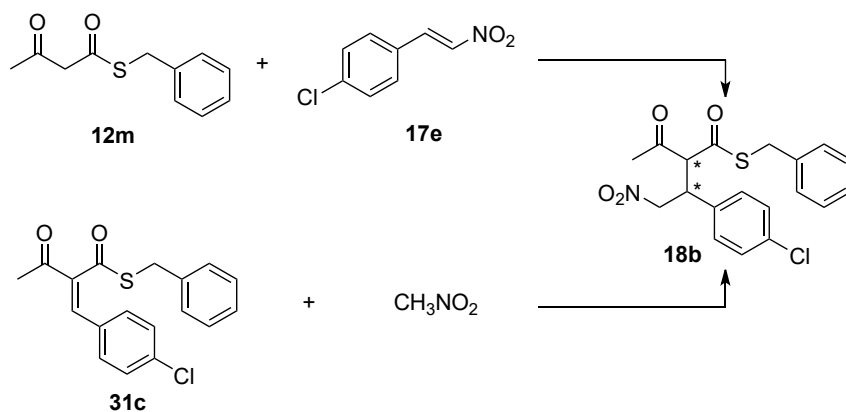
zgodnie z procedurą literaturową w obecności L-proliny bez rozpuszczalnika<sup>300</sup>, natomiast **31b** zgodnie z powyższą procedurą z dodatkiem DMSO. Jednocześnie w danym okresie badań dostępnym w laboratorium był akceptor **31c**.



**Schemat 115.** Otrzymywanie pochodnych 2-benzylidenowych w reakcji kondensacji Knoevenagela katalizowanej L-proliną.

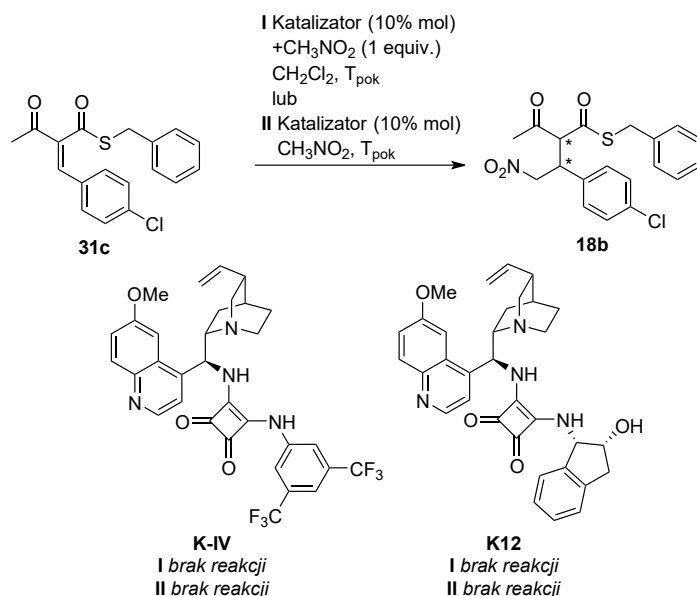
Tioestry okazały się być znacznie mniej aktywnymi substratami, ponieważ charakteryzowały się one niepełną konwersją, nawet po kilku dniach. Jednakże reakcje były wysoce stereoselektywne i prowadziły do otrzymania izomerów *Z*, co potwierdziły analizy jądrowego efektu Overhausera wykazujące sprzężenia w przestrzeni pomiędzy alkenowym protonem i protonami grupy CH<sub>3</sub>.

Jednym z produktów addycji Michaela **12m** do pochodnych nitrostyrenu, którego możliwy był jakościowy podział na chiralnej kolumnie HPLC był **18b**. Zatem możliwe było porównanie aktywności **31c** w reakcji z nitrometanem względem **12m** w reakcji z 4-chloro-(2-nitroetylo)benzenem **17e**.



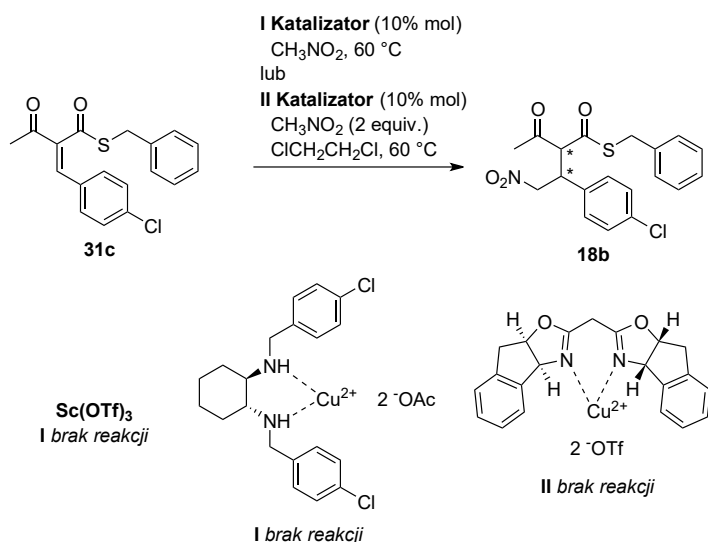
**Schemat 116.** Możliwe ścieżki otrzymania **18b** na drodze addycji Michaela.

**18b** na drodze addycji **12m** do pochodnej nitrostyrenu otrzymałem z nadmiarami enancjomerycznymi 90% i 96% przy stosunku diastereomerycznym 1 : 1.4 i 100% konwersji. W pierwszej próbie otrzymywania adduktu drugą ścieżką w obecności katalizatora **K-IV** lub **K12** w dichlorometanie nie otrzymałem produktu. Następnie prowadziłem reakcję w nitrometanie jako rozpuszczalniku i z tymi samymi katalizatorami, lecz i w tym przypadku produkt nie powstał.



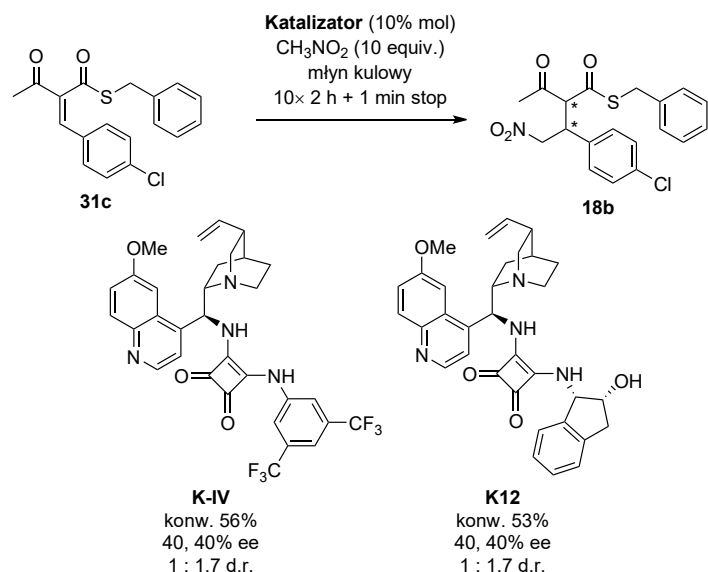
**Schemat 117.** Próby otrzymania **18b** na drodze addycji nitrometanu do **31c** w obecności dwufunkcyjnych katalizatorów z donorem wiązania wodorowego. Warunki reakcji **I**: nitrometan 0.10 mmol (1.0 equiv.), **31c** 0.10 mmol (1.0 equiv.), katalizator 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu. Warunki reakcji **II**: **31c** 0.10 mmol (1.0 equiv.), katalizator 0.01 mmol (10% mol), 1 ml nitrometanu.

Kataliza kwasami Lewisa również nie doprowadziła do otrzymania produktu w warunkach **II** ze Schematu 117. Wykorzystałem triflat skandu (III) oraz octan (1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis(4-chlorobenzyl)cykloheksano-1,2-diaminamiedzi (II) przy jednoczesnym zwiększeniu temperatury prowadzenia reakcji do 60 °C. W obu przypadkach nie zaobserwowałem powstania produktu **18b**. Także próba z tworzonym *in-situ* kompleksem miedzi (II) z pochodną bisoksazoliny w 1,2-dichloroetanie w temperaturze 60 °C nie przyniosła rezultatu.



**Schemat 118.** Próby otrzymania **18b** na drodze addycji nitrometanu do **31c** w obecności kwasów Lewisa. Warunki reakcji **I**: **31c** 0.10 mmol (1.0 equiv.), katalizator 0.01 mmol (10% mol), 1 ml nitrometanu. Warunki reakcji **II**: nitrometan 0.20 mmol (2.0 equiv.), **31c** 0.10 mmol (1.0 equiv.), bisoksazolina 0.012 mmol (12% mol), triflat miedzi (II) 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu.

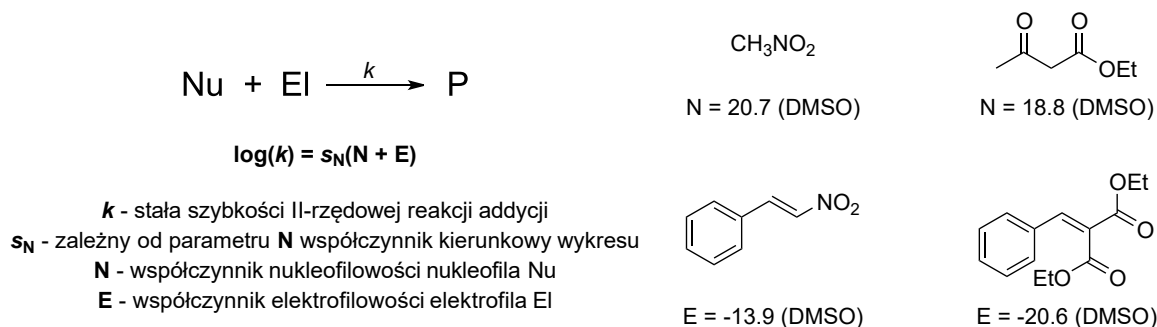
Ostatnią metodą była metoda bezropuszczalnikowa w planetarnym młynie kulowym. Dziesięciokrotny nadmiar nitrometanu mieszałem z **31c** i 10% mol katalizatora **K-IV** lub **K12** w programie 20 godzin, interwał 2 godziny i minuta przerwy, 550 obr./min.



**Schemat 119.** Próby otrzymania **18b** na drodze addycji nitrometanu do **31c** w obecności dwufunkcyjnych katalizatorów z donorem wiązania wodorowego w planetarnym młynie kulowym. Warunki reakcji: nitrometan 1.00 mmol (10 equiv.), **31c** 0.10 mmol (1.0 equiv.), katalizator 0.01 mmol (10% mol), program 20 godzin, interwał 2 godziny + 1 min. przerwy, 550 obr./min.

Mimo wysokiego nadmiaru nitrometanu konwersja nie przekroczyła 60% dla obu prób katalitycznych. Nadmiary enancjomeryczne obu diastereoizomerów były niskie i wyniosły po 40%. Jedynie stosunki diastereomeryczne uległy nieznacznej poprawie i wzrosły do 1 : 1.7 w porównaniu do 1 : 1.4. Brak jest w literaturze parametrów N oraz E równania Mayr'a<sup>301</sup> dla *S*-tioestrów, co mogłoby stanowić wyjaśnienie spadku reaktywności ich 2-benzylidenowych pochodnych (Rysunek 48). Miara nukleofilowości (parametr N)

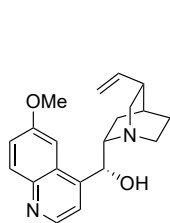
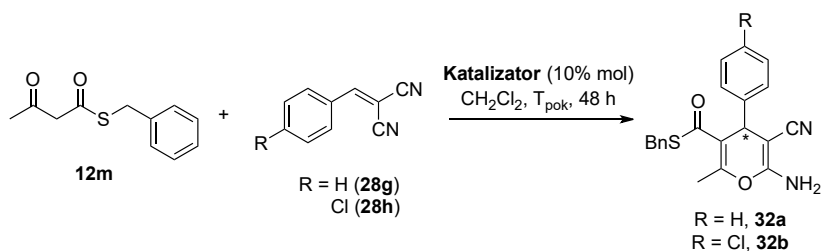
nitrometanu<sup>302</sup> jest większa od podobnych strukturalnie estrów kwasu malonowego<sup>301</sup> ( $\Delta N=2$ ), ale jednocześnie elektrofilowość (parametr E) benzyliidenomalonoestrów<sup>303</sup> jest większa (niższy parametr) od nitrostyrenu<sup>304</sup> ( $\Delta E=7$ ). Jednakże z tego względu, że estry kwasu malonowego posiadają znacznie bardziej odmienny charakter chemiczny od *S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego nie należy z tych wartości wyciągać daleko idących wniosków.



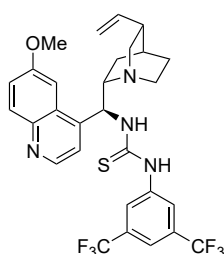
**Rysunek 48.** Definicja równania Mayr'a w reakcjach addycji nukleofilowej oraz wyznaczone eksperymentalnie parametry *N* i *E* dla nukleofilu i elektrofilu.

Ostatnią reakcją, która została zbadana pod kątem reaktywności substratów pod względem ich roli w addycji Michaela była kaskadowa reakcja addycji Michaela-addycji nukleofilowej do grupy nitrylowej. W reakcjach związków 1,3-dikarbonylowych do pochodnych benzyliidenomalononitrylu otrzymywano produkty z przeciętnymi nadmiarami enancjomerycznymi<sup>213,214</sup>, czego powodem mogła być wysoka reaktywność akceptora lub zbyt słaba stabilizacja stanu przejściowego. Aby ominąć ten problem wykorzystano możliwość zamiany ról substratów i w reakcji typu „one-pot” związków 1,3-dikarbonylowych, aldehydu i malononitrylu otrzymano pochodne 4*H*-piranu z dobrymi wydajnościami.<sup>212</sup> W badaniach własnych zastąpiłem substrat 1,3-dikarbonylowy i aldehyd gotową pochodną 2-benzylieno-*S*-tioestrów.

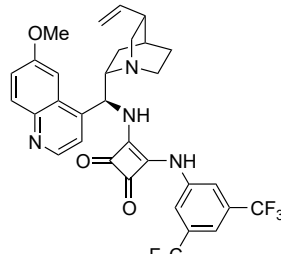
Pierwsze próby katalityczne przeprowadziłem z różnymi dwufunkcyjnymi katalizatorami z podjednostką donora wiązania wodorowego w reakcji addycji Michaela **12m** w roli nukleofila i benzyliidenomalononitrylem lub (4-chlorobenzylieno)malononitrylem w roli akceptora.



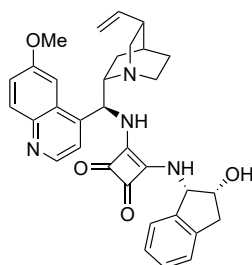
**K-I**  
**32a**, 86%, *rac.*  
**32b**, 94%, *rac.*



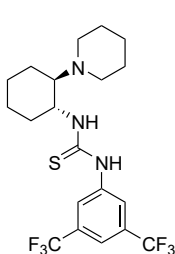
**K-III**  
**32a**, 78%, *rac.*  
**32b**, 91%, -4% ee



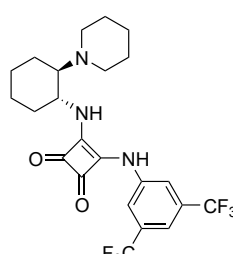
**K-IV**  
**32a**, 82%, *rac.*  
**32b**, 89%, *rac.*



**K-12**  
**32a**, 83%, *rac.*



**K-X**  
**32a**, 76%, -9% ee  
**32b**, 94%, -6% ee

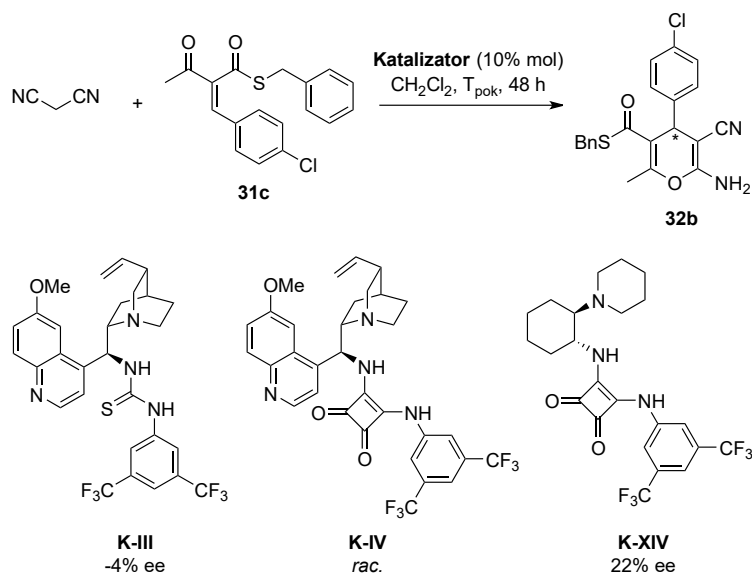


**K-XIV**  
**32a**, 76%, 23% ee  
 (88%, 25% ee)<sup>a)</sup>  
**32b**, 94%, 14% ee

**Schemat 120.** Kaskadowa reakcja addycja Michaela-addycji nukleofilowej **12m** do pochodnych benzylidenomalononitrylu z wykorzystaniem dwufunkcyjnych katalizatorów o szkieletcie *epi*-9-aminochininy lub *trans*-1,2-diaminocykloheksanu z podjednostką donora wiązania wodorowego. Dla chininy wykorzystano 20% molowych katalizatora. Podano konwersję oraz nadmiar enancjomeryczny. Ujemna wartość nadmiaru enancjomerycznego wskazuje na otrzymanie przeciwnego enancjomeru **32a** lub **32b**. Warunki reakcji: **12m** 0.10 mmol (1.0 equiv.), akceptor 0.10 mmol (1.0 equiv.), katalizator 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu. <sup>a)</sup> Eksperyment z dodatkiem sit molekularnych 4Å.

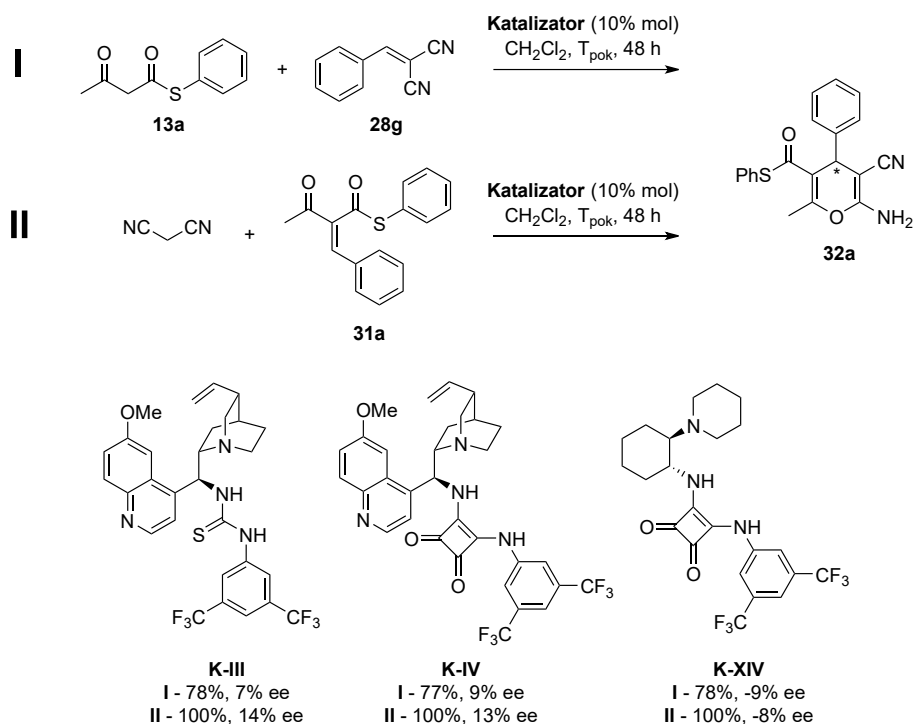
Reakcje charakteryzowały się niepełnymi konwersjami, tylko dla katalizatorów o szkieletcie DACHu nastąpiło całkowite przereagowanie substratów. Nadmiary enancjomeryczne były bardzo niskie, a w większości przypadków otrzymałem praktycznie racemiczne produkty. Katalizator **K-XIV** był najbardziej selektywny spośród wszystkich badanych w tej reakcji. Dodatek sit molekularnych 4Å nieznacznie poprawił konwersję i nadmiar enancjomeryczny **32a**. Zaskakujący jest wynik dla **K-X**, który sprawił, że otrzymałem produkt o przeciwnej konfiguracji co **K-XIV**, jednakże wartość nadmiaru enancjomerycznego była tak niska, że nie można było stwierdzić, czy rzeczywiście z tym katalizatorem nastąpił atak nukleofila od przeciwnej strony, niż z podjednostką amidu kwasu kwadratowego. Po próbach z tioestrem w roli nukleofila przystąpiłem do prób z tioestrem w roli akceptora i malononitrylem jako nukleofilem. W tym celu w takich samych warunkach przeprowadziłem addycje Michaela malononitrylu do **31c**. Zbadałem skuteczność katalityczną **K-III**, **K-IV** i **K-XIV**.





**Schemat 121.** Kaskadowa reakcja addycja Michaela-addycji nukleofilowej malononitrylu do **31c** z wykorzystaniem dwufunkcyjnych katalizatorów o szkielecie *epi*-9-aminochininy lub *trans*-1,2-diaminocykloheksanu z podjednostką donora wiązania wodorowego. Konwersja dla wszystkich prób wyniosła 100%. Podano nadmiar enancjomeryczny. Ujemna wartość nadmiaru enancjomerycznego wskazuje na otrzymanie przeciwnego enancjomeru **32b**. Warunki reakcji: malononitryl 0.10 mmol (1.0 equiv.), **31c** 0.10 mmol (1.0 equiv.), katalizator 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu.

Zaobserwowałem poprawę konwersji w każdym przypadku. Jednakże lepszy wynik nadmiaru enancjomerycznego zanotowałem tylko dla **K-XIV** i nie była to znacząca zmiana, ponieważ otrzymałem produkt z -22% nadmiarem enancjomerycznym w porównaniu do -14% w konwencjonalnej ścieżce. Podobne rozważania aktywności katalitycznych przeprowadziłem dla tioestrów **13a** w roli nukleofila i dla **31a** w roli akceptora Michaela.



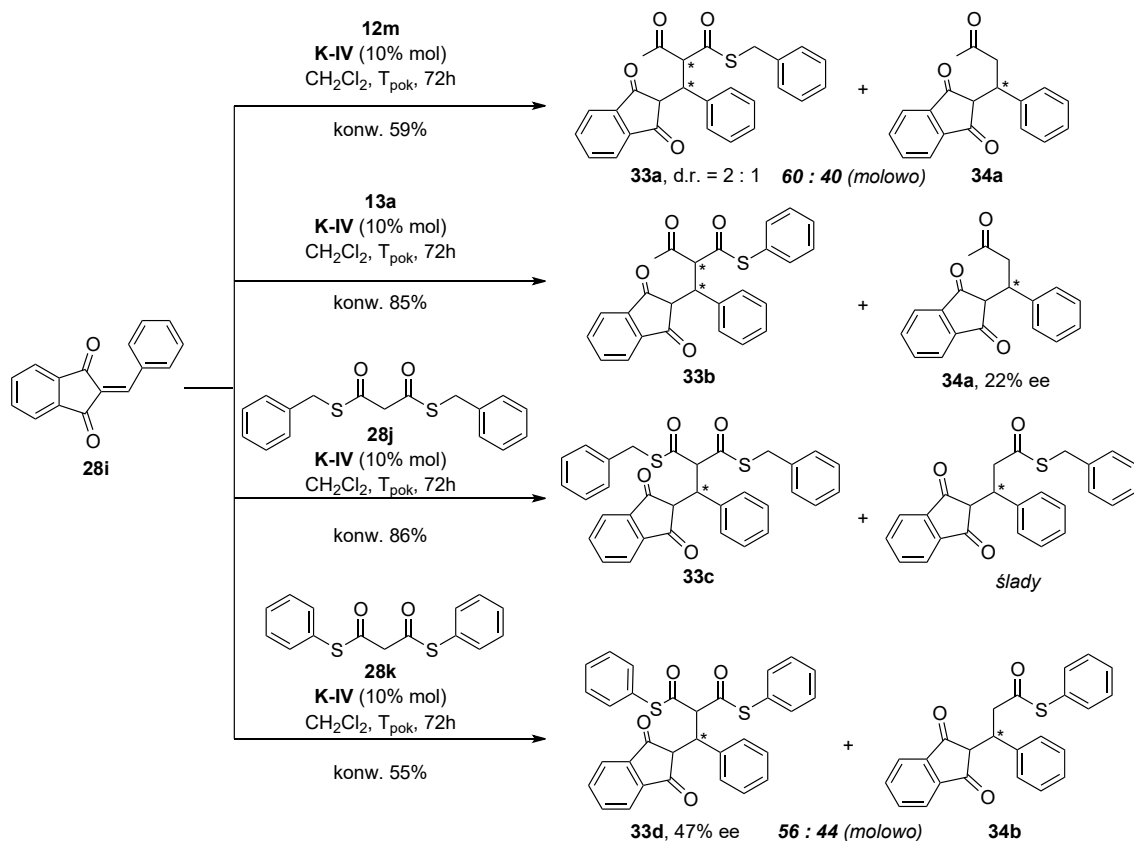
**Schemat 122.** Kaskadowa reakcja addycja Michaela-addycji nukleofilowej **13a** do **28g** (ścieżka **I**) oraz malononitrylu do **31c** (ścieżka **II**) z wykorzystaniem dwufunkcyjnych katalizatorów o szkielecie *epi*-9-aminochininy lub *trans*-1,2-diaminocykloheksanu z podjednostką donora wiązania wodorowego. Podano konwersje oraz nadmiar enancjomeryczny. Ujemna wartość nadmiaru enancjomerycznego wskazuje na otrzymanie przeciwnego enancjomeru **32a**. Warunki reakcji: donor 0.10 mmol (1.0 equiv.), akceptor 0.10 mmol (1.0 equiv.), katalizator 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu.

Zaobserwowałem podobne wartości konwersji w ścieżce **I** do prób z **12m**, tak samo jak pełne konwersje w reakcjach z **31c**. Zamiana ról tioestru fenylowego jako donora lub akceptora Michaela nie miała znaczenia w końcowym nadmiarze enancjomerycznym **32a**. Jednocześnie katalizator **K-XIV** okazał się być znacznie mniej selektywny w addycjach z tioestrem arylowym w porównaniu do tioestru alkilowego.

### Addycja tioestrów do innych 2-podstawionych metylenowych pochodnych związków 1,3-dikarbonylowych

Zbadałem również reaktywność dwóch innych 2-podstawionych metylenowych pochodnych związków 1,3-dikarbonylowych. Pierwsze próby przeprowadziłem na 2-benzylidenoindano-1,3-dionie, którego pochodne wykazywały właściwości inhibitorów ureazy<sup>305</sup>, a sam indano-1,3-dion i jego pochodne także wykazywały aktywność biologiczną.<sup>306</sup> Parametr E równania Mayr'a dla benzylidenoindano-1,3-dionu to -10.11.<sup>307</sup>

Syntezę akceptora **28i** wykonałem zgodnie z procedurą literaturową otrzymując produkt z 44% wydajnością.<sup>305</sup> Następnie zbadałem jego reaktywność wobec *S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego **12m** i **13a** w obecności katalizatora **K-IV**. Sprawdziłem równocześnie aktywność katalityczną w reakcji *S*-dithioestrów kwasu tiomalonowego z **28i**.

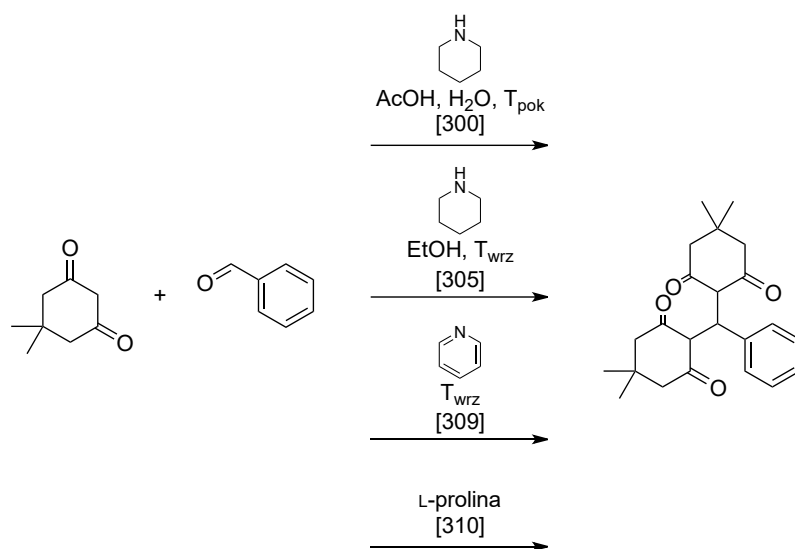


**Schemat 123.** Addycja Michaela *S*-tioestrów **12m**, **13a** oraz tiomalonianu *S*-dibenzylu i *S*-difenyłu do **28i** z wykorzystaniem katalizatora **K-IV**. Podano stosunki molowe produktów w surowych mieszaninach poreakcyjnych na podstawie analizy NMR. Dla produktów z jakościowym podziałem na chiralnych kolumnach HPLC podano nadmiary enancjomeryczne. Warunki reakcji: donor 0.10 mmol (1.0 equiv.), **28i** 0.10 mmol (1.0 equiv.), katalizator 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu.

Reakcje charakteryzowały się niecałkowitymi konwersjami. W każdym przypadku powstał zakładany produkt, jednakże zaobserwowałem również powstawanie związku, w którym nastąpiło odejście grupy tioestrowej (**34a**, **34b**), co zostało zaobserwowane w podobnych reakcjach z tymi nukleofilami.<sup>308</sup> Największą tendencją do tego zjawiska przejawiał produkt addycji **13a** do akceptora, czyli tioestru fenylowego (**33b**). Podobny wynik reakcji zanotowałem również dla tioestru benzylowego **12m**, przy czym udział właściwego produktu **33a** był znacznie większy, którego stosunek diastereomeryczny wyniósł 2 : 1. Odejście grupy tioestrowej zachodziło także z wykorzystaniem ditioestru fenylowego kwasu malonowego **28k**, ale już nie na tak dużą skalę, jak z tioestrem **13a**. Ditioester benzylowy kwasu malonowego **28j** nie wykazywał zdolności do łatwego odejścia grupy tioestrowej i jedynym produktem był addukt Michaela **33c**. Zdolności analityczne aparatu HPLC pozwoliły na znalezienie warunków podziału tylko dla produktu addycji *S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego z jednoczesnym odejściem grupy tioestrowej (**34a**) oraz dla produktu addycji tiomalonianu *S*-difenyłu (**33d**). Nadmiary enancjomeryczne obu związków były niskie. Ze względu na brak dalszej możliwości analizy zrezygnowałem z dalszych rozważań nad reaktywnością benzylidenoindano-1,3-dionu.

Ostatnim akceptorem o strukturze 2-metylenowej pochodnej związków 1,3-dikarbonylowych, który wziętem pod uwagę był 2-benzylideno-5,5-dimetylocykloheksano-1,3-dion (2-benzylidenodimedon). Pomimo wykorzystania różnych

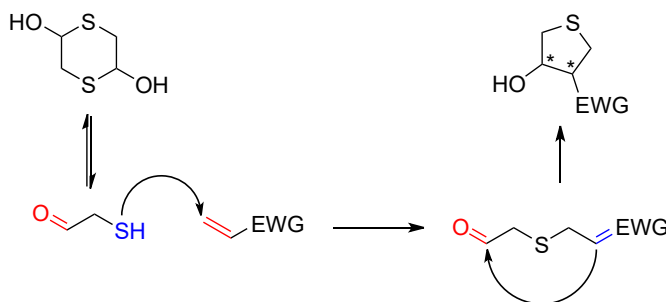
procedur literaturowych<sup>300,305,309,310</sup> oraz syntez wykorzystujących pokrewne substraty nie udało się otrzymać pożądanego akceptora. Analiza NMR i MS wykazała, że z akceptorem w warunkach reakcji natychmiast reagował dimedon.



**Schemat 124.** Próby otrzymania 2-benzylidenodimedonu wykorzystując procedury literaturowe oraz reakcje wykorzystywane przy syntezie podobnych związków. W nawiasie podano źródło literaturowe.

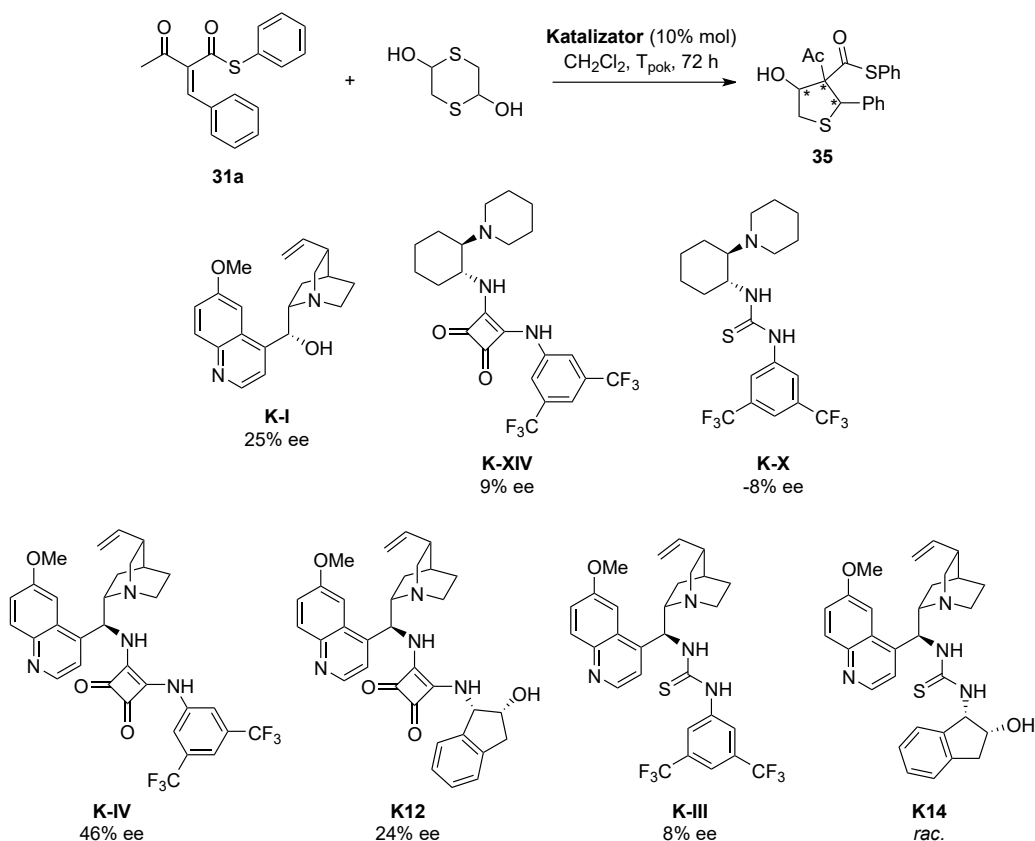
### Addycja sulfa-Michaela do 2-podstawionych metylenowych pochodnych tioestrów

1,4-Ditiano-2,5-diol to dimer aldehydu merkaptooctowego, którego grupa tiolowa posiada silny charakter nukleofilowy, a atom węgla grupy karbonylowej ma charakter elektrofilowy. Z tego względu po addycji sulfa-Michaela do wiązania podwójnego następuje reakcja aldolowa prowadząc do utworzenia pierścieniu tetrahydropyridinu będącego elementem wielu związków biologicznie czynnych.<sup>311</sup> Sam 1,4-ditiano-2,5-diol pełni rolę ważnego substratu w syntezie innych siarkowych związków heterocyklicznych.<sup>312</sup>



**Schemat 125.** Schemat syntezy pochodnych tetrahydropyridinu na drodze reakcji addycji sulfa-Michaela i wewnątrzcząsteczkowej reakcji aldolowej aldehydu merkaptooctowego do akceptora.

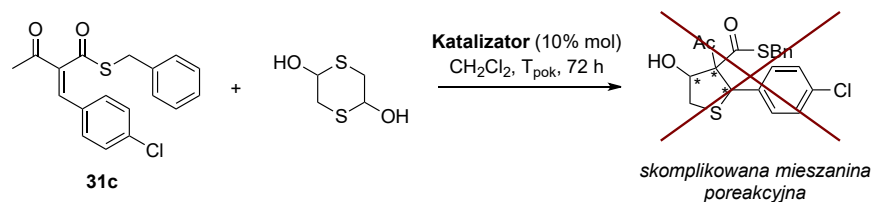
Mając na uwadze możliwość utworzenia czwartorzędowego centrum stereogenicznego w tego typu reakcji 1,4-ditiano-2,5-diolu z 2-benzylidenowymi pochodnymi *S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego zdecydowałem się na próby katalityczne z akceptorami **31a** i **31c**. Do badań wziąłem katalizatory o szkielecie *epi*-9-aminochininy lub *trans*-1,2-diaminocykloheksanu.



**Schemat 126.** Addycja sulfa-Michaela aldehydu merkaptooctowego do **31a** z wykorzystaniem dwufunkcyjnych katalizatorów o szkielecie *epi*-9-aminochininy lub *trans*-1,2-diaminocykloheksanu z podjednostką donora wiązania wodorowego. Dla chininy wykorzystano 20% molowych katalizatora. Konwersje wyniosły 100%. Podano nadmiar enancjomeryczny. Ujemna wartość nadmiaru enancjomerycznego wskazuje na otrzymanie przeciwnego enancjomeru **35**. Warunki reakcji: donor 0.10 mmol (1.0 equiv.), **31a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), katalizator 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu.

Analiza NMR wykazała całkowitą konwersję dla wszystkich wykonanych prób katalitycznych. Dodatkowo otrzymałem jeden diastereoizomer, co jest dowodem na wysoką stereoselektywność reakcji. Jednakże uzyskane nadmiary enancjomeryczne były niskie. Najniższe wyniki uzyskałem dla katalizatorów o szkielecie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu oraz dla tiomoczników **K-III** i **K14**. Najlepszy okazał się być **K-IV** prowadząc do otrzymania produktu z 46% nadmiarem enancjomerycznym, ale wartym uwagi jest wynik dla niemodyfikowanej chininy (25% ee). We wszystkich badanych reakcjach w pracy naukowej nie znalazła się żadna, dla której nadmiar enancjomeryczny produktu powstałego przy katalizie chininą przekraczał wartość 20%.

Wymiana akceptora na tioester benzylowy **31c** nie przyniosła dobrych rezultatów. Mieszanki poreakcyjne charakteryzowały się na tyle skomplikowanym widmem NMR, że niemożliwe było przypisanie pasm odpowiednim grupom protonów.

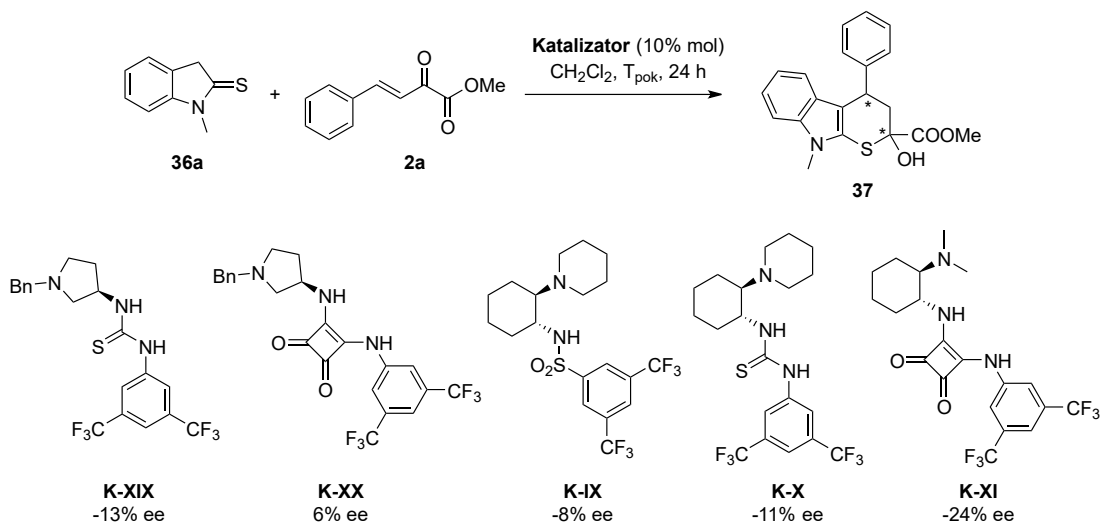


**Schemat 127.** Próba otrzymywania pochodnej tetrahydrotiofenu w addycji sulfa-Michaela aldehydu merkaptooctowego do **31c**. Wykorzystano taką samą bibliotekę katalizatorów, co na Schemacie 126. Warunki reakcji: donor 0.10 mmol (1.0 equiv.), **31c** 0.10 mmol (1.0 equiv.), katalizator 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu.

### 1.3. Pozostałe reakcje addycji Michaela

W badaniach nad nowymi reakcjami addycji Michaela z wykorzystaniem dwufunkcyjnych katalizatorów z podjednostką donora wiązania wodorowego zdecydowałem się na wybór donorów prowadzących do interesujących, lecz w niewielkim stopniu przebadanych produktów. Nieliczne doniesienia literaturowe na temat tych reakcji stwarzają potrzebę poszukiwania nowych układów katalitycznych zdolnych do katalizowania przemian w wysoce stereoselektywny sposób. Do badań nad tymi nukleofilami skłoniła również chęć porównania reaktywności pomiędzy substratem będącym *O*-nukleofilem lub *S*-nukleofilem, czyli różniącymi się atomem chalkogenowym. Jednym z nich jest *N*-metyloindolino-2-tion (**36a**) wykorzystywany wcześniej do syntezy pochodnych 3,4-dihydro-2*H*-tiopirany<sup>294</sup>, 4*H*-tiopirany<sup>313,314</sup> czy  $\delta$ -tiolaktonów.<sup>315,316</sup>

**36a** otrzymałem w reakcji *N*-metyloindolin-2-onu z pięciosiarczkiem fosforu w obecności wodorowęglanu sodu w tetrahydrofuranie. Wydajność wyniosła 89%. Następnie zbadałem możliwość addycji nukleofila do benzyldenopirogronianu metylu (**2a**) i następczej wewnątrzcząsteczkowej hemitioacetalizacji. Wykorzystałem katalizatory o szkielecie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu oraz chiralnej 1-benzylo-3-aminopirolidyny (Schemat 128) lub *epi*-9-aminochininy (Schemat 129) z podjednostką sulfonamidową, tiomocznikową i amidu kwasu kwadratowego. Wybrano również dostępne w laboratorium katalizatory z układem wychwytywania anion- $\pi$  (Schemat 130, katalizatory **K-XXIII** i **K-XXIV**).

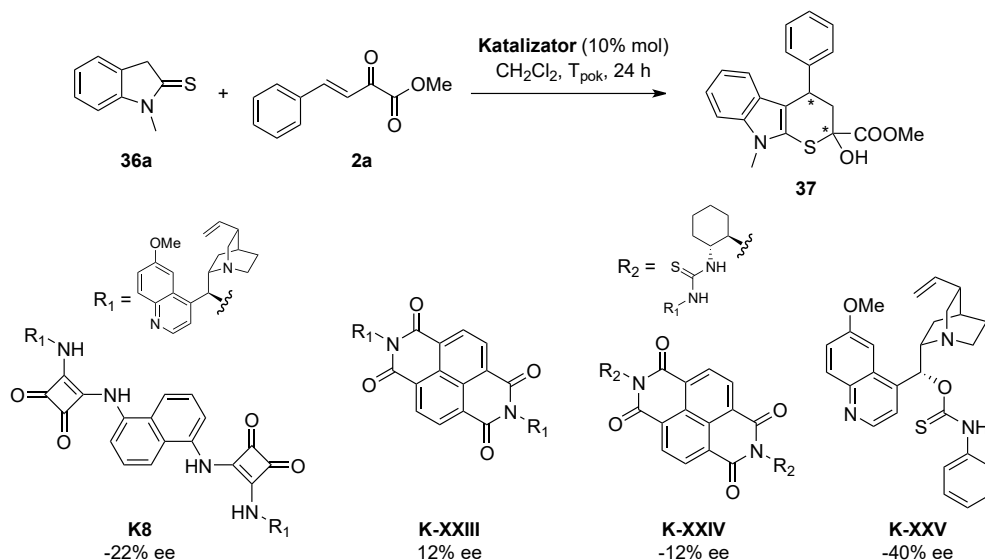


**Schemat 128.** Addycja Michaela **36a** do **2a** z wykorzystaniem dwufunkcyjnych katalizatorów o szkielecie chiralnej 1-benzylo-3-aminoprolidyny lub *trans*-1,2-diaminocykloheksanu z podjednostką donora wiązania wodorowego. Konwersje wyniosły 100%. Podano nadmiar enancjomeryczny. Ujemna wartość nadmiaru enancjomerycznego wskazuje na otrzymanie przeciwnego enancjomeru **37**. Warunki reakcji: **36a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **2a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), katalizator 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu.

Nukleofil wykazywał dużą aktywność, ponieważ po 24 godzinach konwersja była całkowita. Dla katalizatorów o szkielecie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu i chiralnej 1-benzylo-3-aminoprolidyny uzyskane nadmiary enancjomeryczne produktu były jednak bardzo niskie z wyjątkiem amidu kwasu kwadratowego o szkielecie DACHu (**K-XI**). Następnie przeprowadziłem próby z katalizatorami pochodnymi alkaloidu drzewa chinowego.

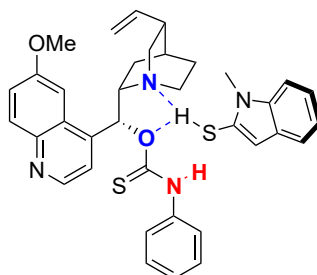






**Schemat 130.** Addycja Michaela **36a** do **2a** z wykorzystaniem dwufunkcyjnych katalizatorów o szkielecie *epi*-9-aminochininy z podjednostką donora wiązania wodorowego lub elementem anion- $\pi$ . Konwersje wyniosły 100%. Podano nadmiar enancjomeryczny. Ujemna wartość nadmiaru enancjomerycznego wskazuje na otrzymanie przeciwnego enancjomeru **37**. Warunki reakcji jak na Schemacie 128.

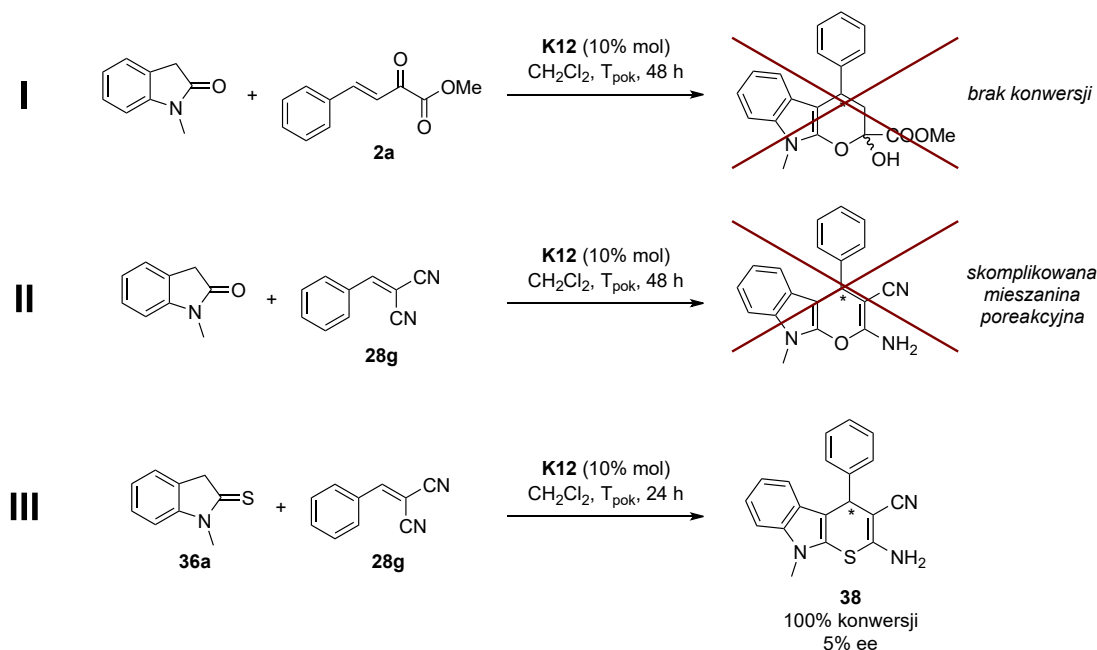
Katalizator C<sub>2</sub>-symetryczny **K8** nie przewyższył swoją selektywnością najlepszego dotychczas katalizatora **K-IV**, zatem nie zaobserwowałem wzrostu aktywności katalitycznej poprzez kooperację podjednostek donora wiązania wodorowego. Warte uwagi jest otrzymanie enancjomeru o przeciwnej konfiguracji, mimo takiego samego szkieletu *epi*-9-aminochininy. Katalizatory z podjednostką ułatwiającą oddziaływania anion- $\pi$  (**K-XXIII** i **K-XXIV**) nie pozwoliły na otrzymanie **37** z większym nadmiarem enancjomerycznym, co pokazuje, że w mechanizmie reakcji takie oddziaływania występują w niewielkim stopniu lub układ aromatyczny jest niewystarczający do stabilizacji cząstkowego ładunku ujemnego. Interesującym okazał się być katalizator tiokarbaminianowy o szkielecie chininy, którego selektywność była porównywalna do tej z **K-IV**, przy czym otrzymano produkt o przeciwnej konfiguracji. Za wzrost czystości enancjomerycznej produktu może odpowiadać dodatkowy czynnik stabilizujący stan przejściowy prowadzący do otrzymania jednego z enancjomerów. Tiokarbaminian zamiast kwasowego protonu tiomocznikowego posiada w tej pozycji atom tlenu pochodzący od chininy. Zatem kolejny atom będący akceptorem wiązania wodorowego w bliskości chinolidynowego atomu azotu części alkaloidowej może odpowiadać za obniżenie energii aktywacji i lepszy transfer chiralności z katalizatora do końcowego produktu.



**Rysunek 49.** Przypuszczalna struktura kompleksu **36a** z katalizatorem **K-XXV**. Kolorem niebieskim zaznaczono atomy o charakterze akceptora wiązania wodorowego, kolorem czerwonym zaznaczono atomy o charakterze donora wiązania wodorowego.

Analiza NMR wykazała, że otrzymywałem tylko i wyłącznie produkt hemitioacetalizacji ze względu na obecność tylko jednego zestawu zakładanych pasm protonów odpowiadających takiej strukturze. Również ze względu na całkowite zamknięcie pierścienia dihydrotiopirranowego nie występowała równowaga pomiędzy dwoma formami anomerycznymi produktu, co wskazuje, że reakcja charakteryzowała się pełną kontrolą stereochemiczną indukowaną centrum stereogenicznym powstałym po addycji Michaela.

Wykorzystanie w tej samej reakcji *N*-metyloindolin-2-onu w obecności **K12** nie prowadziło do otrzymania produktu, substrat był zbyt mało reaktywny wobec **2a** (Schemat 131, Reakcja I). Również z **28g** nie otrzymałem produktu kaskadowej addycji Michela-addycji nukleofilowej, widmo NMR mieszaniny poreakcyjnej było zbyt skomplikowane do interpretacji (Schemat 131, Reakcja II). Natomiast **36a** w kaskadowej reakcji charakteryzował się pełną konwersją, ale niskim nadmiarem enancjomerycznym na poziomie 5% (Schemat 131, Reakcja III). Produkt jest znany z literatury.<sup>313</sup>

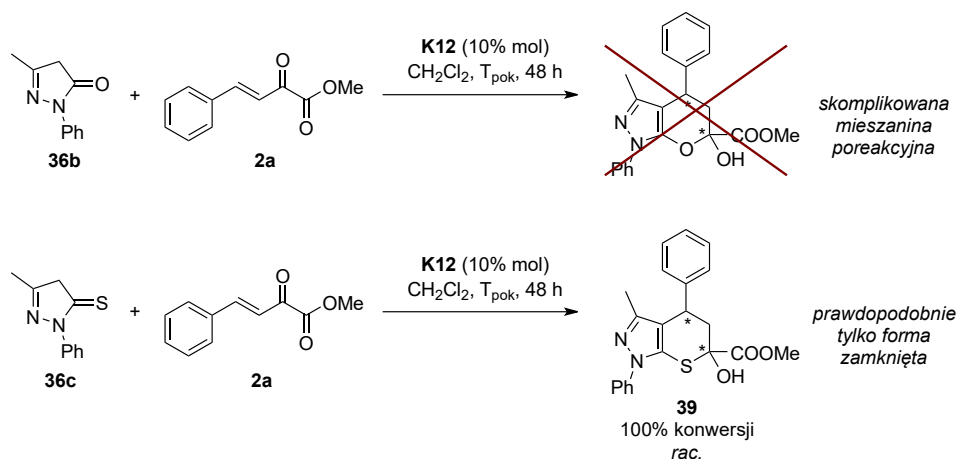


**Schemat 131.** Porównanie reaktywności *N*-metyloindolino-2-tionu oraz *N*-metyloindolin-2-onu **36a** w kaskadowych reakcjach addycji Michaela-cyklizacji. Warunki reakcji: donator 0.10 mmol (1.0 equiv.), akceptor 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K12** 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu.

Drugim sprawdzonym nukleofilem w badaniach nad reaktywnością w zależności od rodzaju grupy chalcogenokarboksylowej był 1-fenyl-3-metylo-1*H*-4,5-dihydropirazol-5-on (**36b**) oraz jego siarkowy odpowiednik 1-fenyl-3-metylo-1*H*-4,5-dihydropirazolo-5-tion (**36c**). Istnieje bardzo mało asymetrycznych reakcji addycji **36b**, przykładowo z benzylidenopirogronianem metylu.<sup>317,318</sup> Również **36c** jest jeszcze mało zbadanym nukleofilem w addycjach Michaela.<sup>319</sup>

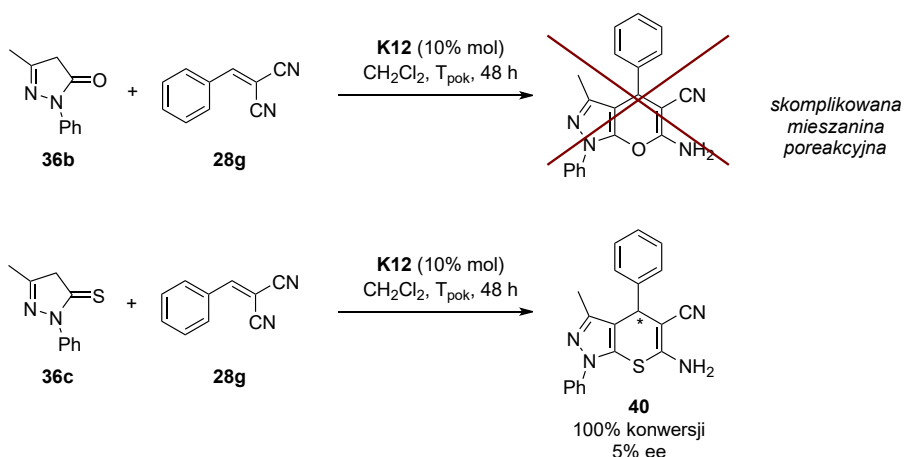
Wykorzystałem katalizator **K12** w reakcjach addycji Michaela **36b** lub **36c** do benzylidenopirogronianu metylu **2a**. Addukt z **36b** charakteryzował się skomplikowanym

widmem NMR, prawdopodobnie ze względu na istnienie równowagi pomiędzy formą otwartą oraz zamkniętą hemiacetalową. Nie było możliwe znalezienie jakościowego podziału produktu na chiralnych kolumnach HPLC. Inaczej było z **36c**, który w badanej reakcji ulegał całkowitej konwersji. Widmo NMR mieszaniny poreakcyjnej było bardziej czytelne i sugerowało utworzeniem hemitioacetalu bez równowagi z formą otwartą. Niestety, produkt charakteryzował się brakiem jakiegokolwiek nadmiaru enancjomerycznego.



**Schemat 132.** Porównanie reaktywności **36b** oraz **36c** w addycji Michaela do **2a**. Warunki reakcji: donor 0.10 mmol (1.0 equiv.), **2a** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K12** 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu.

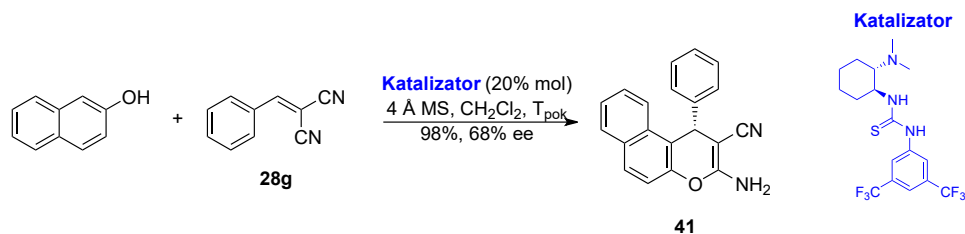
Innym akceptorem Michaela wykorzystanym w badaniu reaktywności **36b** i **36c** był benzyldenomalononitryl. W obecności **K12** z **36b** otrzymałem skomplikowaną mieszaninę poreakcyjną, natomiast z **36c** uzyskałem pożądaną pochodną *4H*-tiopiranu.



**Schemat 133.** Porównanie reaktywności **36b** oraz **36c** w kaskadowej addycji Michaela-cyklizacji do **28g**. Warunki reakcji: donor 0.10 mmol (1.0 equiv.), **28g** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K12** 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu.

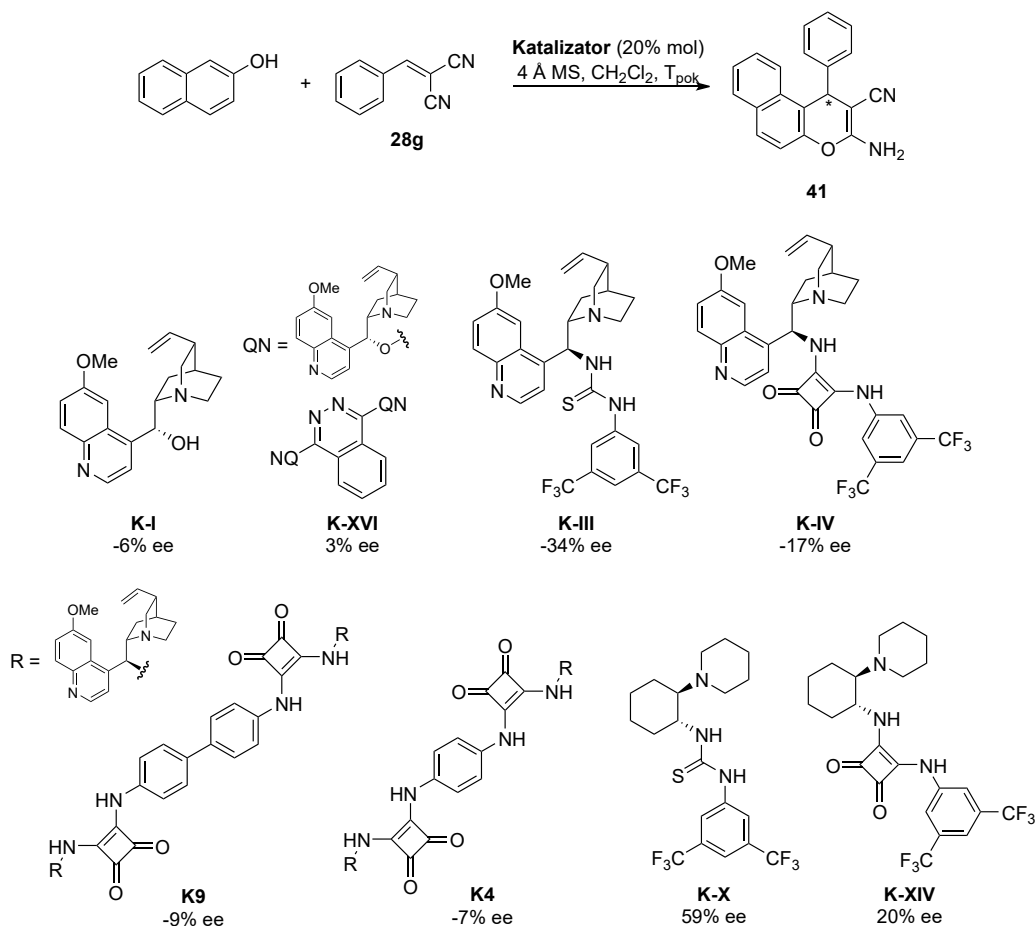
Eksperymenty wykazały znacznie większą reaktywność nukleofili z grupą tiokarbonylową wobec analogicznych odpowiedników z grupą karbonylową. Jedynie dla **37** odnalazłem katalizator, który wykazywał się przeciętną selektywnością, w pozostałych przypadkach nie było możliwości kontroli tworzenia centrum stereogenicznego za pomocą katalizatora.

Do dalszych badań nad różnicami reaktywności pomiędzy substratem *O*-nukleofilowym i *S*-nukleofilowym wziąłem 2-naftol oraz pochodną z zastąpionym atomem tlenu na siarkę, czyli 2-tionaftol. W literaturze występuje wiele procedur otrzymywania pochodnych 1*H*-benzo[*f*]chromenu na drodze kaskadowej addycji Michaela-cyklizacji 2-naftolu do benzylidenonitrylu, ale bardzo mało jest precedensów prowadzących do otrzymania produktu na drodze wysoce enancjoselektywnej addycji.<sup>320,321</sup>



**Schemat 134.** Synteza pochodnej 1*H*-benzo[*f*]chromenu **41** opisana w literaturze.<sup>320</sup>

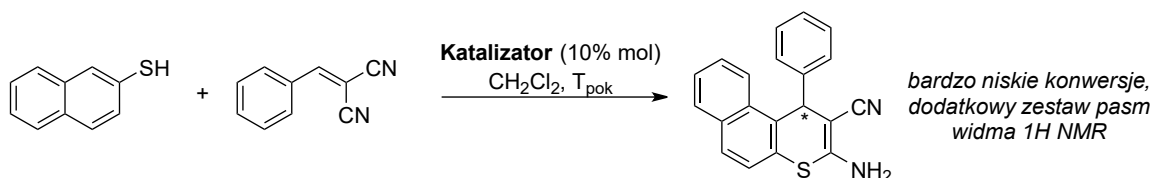
W omawianej pracy<sup>320</sup> porównywano aktywność katalityczną tylko tiomoczników o szkielecie DACH-u, alkaloidów drzewa chinowego i L-prolinolu. We wcześniejszych badaniach własnych wykazałem dla wielu reakcji addycji Michaela znaczący wzrost selektywności katalizatora wraz ze zwiększeniem kwasowości protonów w podjednostce donora wiązania wodorowego mającej duży wkład w stabilizację stanu przejściowego. Z tego względu zdecydowałem się na próby katalityczne innych katalizatorów od badanych w literaturze. Wśród nich wybrano struktury o szkielecie *epi*-9-aminochininy oraz *trans*-1,2-diaminocykloheksanu z podjednostką amidu kwasu kwadratowego, także związki o symetrii osiowej *C*<sub>2</sub>.



**Schemat 135.** Kaskadowa addycja Michaela-cyklizacja 2-naftolu do **28g** z wykorzystaniem dwufunkcyjnych katalizatorów o szkieletcie *epi*-9-aminochininy lub *trans*-1,2-diaminocykloheksanu z podjednostką donora wiązania wodorowego. Konwersje wyniosły około 40%. Podano nadmiar enancjomeryczny. Ujemna wartość nadmiaru enancjomerycznego wskazuje na otrzymanie przeciwnego enancjomeru **41**. Warunki reakcji: donor 0.10 mmol (1.0 equiv.), **28g** 0.10 mmol (1.0 equiv.), katalizator 0.01 mmol (10% mol), sita molekularne 4Å 30 mg, 1 ml dichlorometanu.

Reakcje charakteryzowały się niskimi konwersjami, do 40%, co stoi w kontrze do wyników literaturowych. Otrzymany wynik nadmiaru enancjomerycznego **41** wykorzystując katalizator **K-X** (59% ee) nie jest zbieżny z wynikiem literaturowym (68% ee). Przy zmianie podjednostki donora wiązania wodorowego na amid kwasu kwadratowego nastąpiło zmniejszenie wartości do 20% ee. Eksperymenty wykazały również, że różny od *trans*-1,2-diaminocykloheksanu szkielet katalizatora także wpływa na pogorszenie wyniku reakcji. Katalizatory C<sub>2</sub>-osiowosymetryczne prowadziły do otrzymania produktu w postaci zbliżonej do racemicznej.

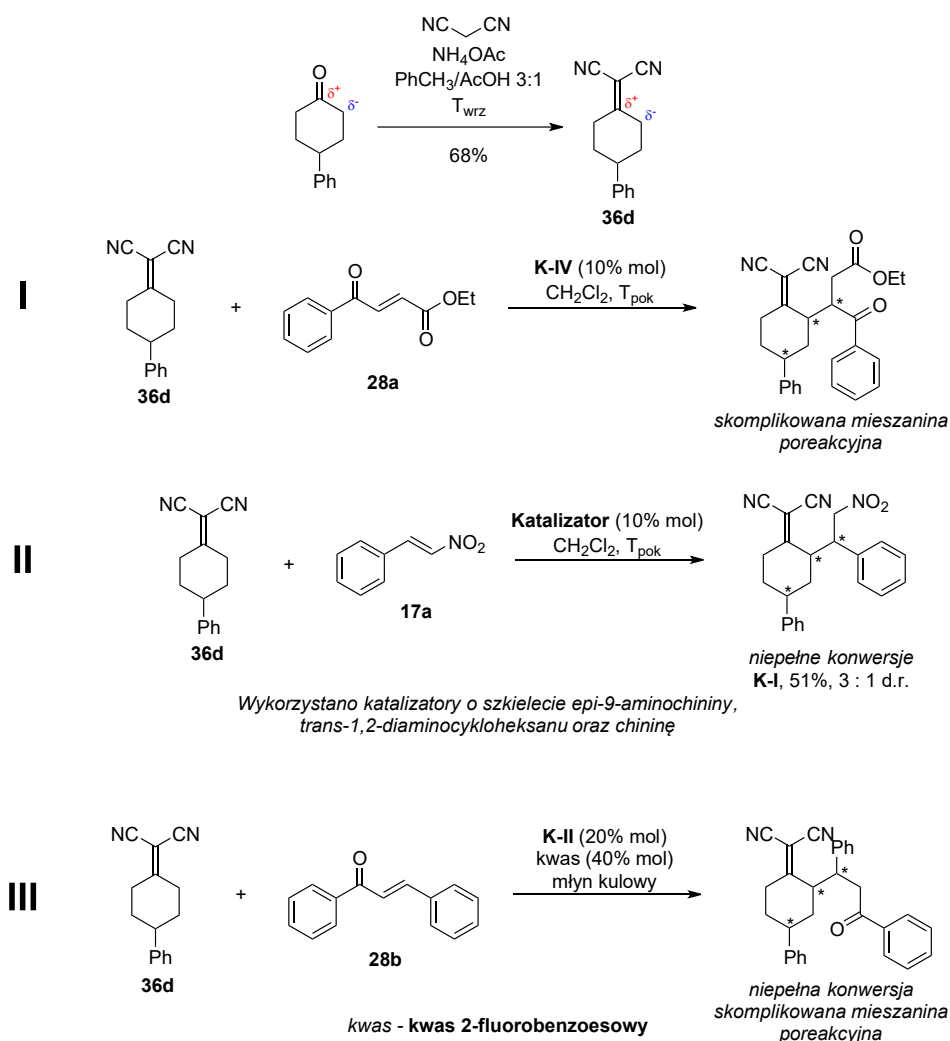
Następnie zmieniłem donor na 2-tionaftol będący silniejszym nukleofilem od tlenowego odpowiednika, jednakże z każdym ze zbadanych katalizatorów, które wykorzystałem w poprzedniej reakcji, otrzymałem mieszaniny racemiczne. Konwersje były jeszcze niższe i nie przekraczały 20%. Dodatkowo obok spodziewanych pasm protonów na widmie NMR zaobserwowałem identyczne pasma pod względem struktury subtelnej, co sugerowałoby utworzenie produktu izomerycznego, który powstał podczas utworzenia nowego wiązania C-C pomiędzy akceptorem, a węglem w pozycji 3 donora.



**Schemat 136.** Próby otrzymania produktu reakcji kaskadowej addycji Michaela-cyklizacji 2-naftolu do benzylidenomalonytrylu z wykorzystaniem tych samych katalizatorów przedstawionych na Schemacie 135. Warunki reakcji: donator 0.10 mmol (1.0 equiv.), akceptor 0.10 mmol (1.0 equiv.), katalizator 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu.

Inną klasą badanych nukleofili w reakcjach addycji były pochodne cykloheksylidenomalonytrylu. Poprzez analogię do ketonów węgiel w pozycji  $\beta$  do grup nitrylowych posiada właściwości elektrofilowe, natomiast węgiel w pozycji  $\gamma$  właściwości nukleofilowe. Istnieje wiele udokumentowanych transformacji wykorzystujących nukleofilowy charakter związku jednak niewiele z nich zachodzi na drodze enancjoselektywnej addycji.<sup>322–325</sup> Reakcje desymetryzacji 4-podstawionych pochodnych cykloheksylidenomalonytryli na drodze addycji występują w literaturze w pojedynczych przypadkach.<sup>323,326</sup>

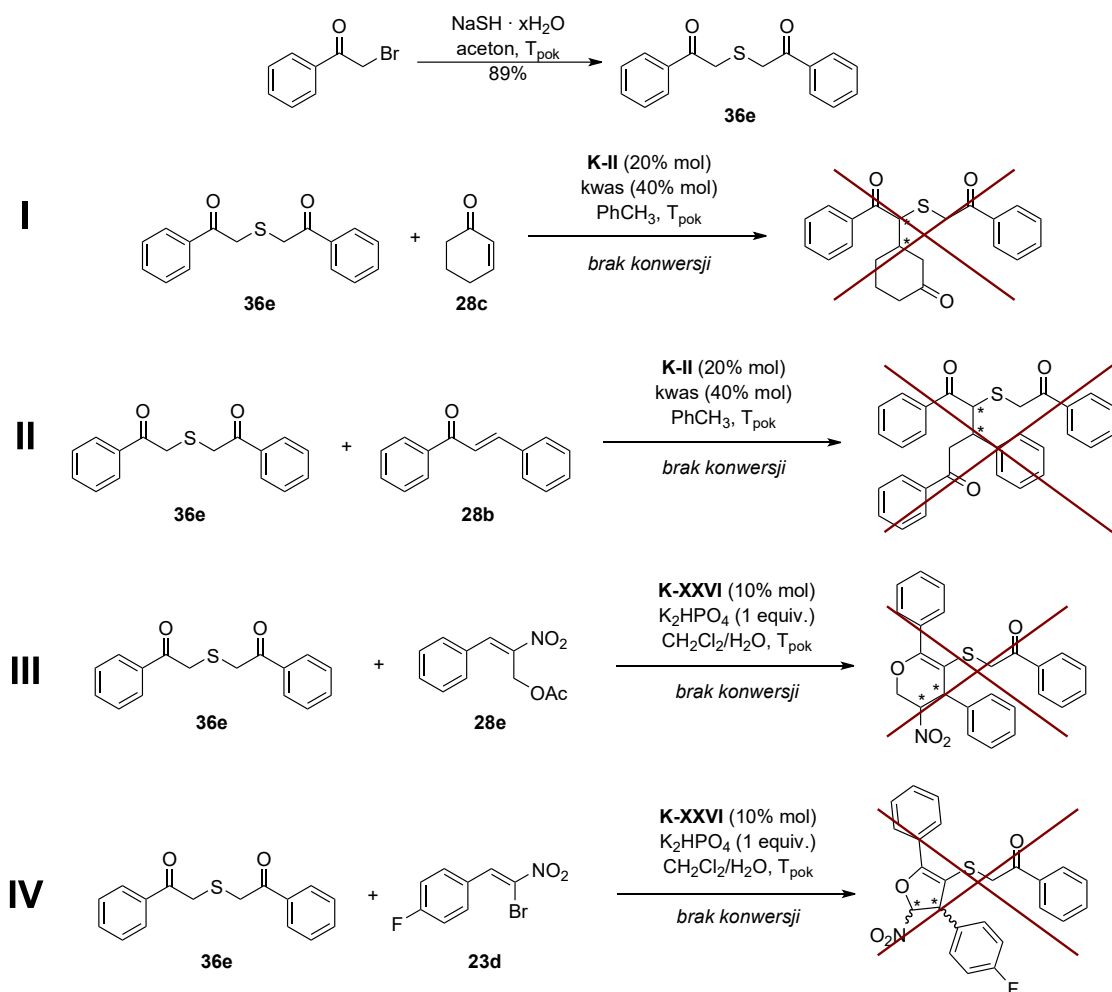
Wykonałem próby desymetryzacji (4-fenylocykloheksylideno)malonytrylu **36d** w reakcjach addycji Michaela z trzema akceptorami. Nukleofil otrzymałem w reakcji kondensacji Knoevenagela z 4-fenylocykloheksanonu z malonytrylem zgodnie z procedurą literaturową.<sup>327</sup> Po addycji nukleofila do benzoiloakrylanu etylu **28a** (Schemat 137, Reakcja I) otrzymałem skomplikowaną mieszaninę poreakcyjną, w której pozostały nieprzereagowane substraty. Nie było możliwe znalezienie jakościowego podziału na chiralnych kolumnach HPLC. Reakcje z  $\beta$ -nitrostyrenem **17a** (Schemat 137, Reakcja II) w obecności katalizatorów o szkieletcie *epi*-9-aminochininy lub *trans*-1,2-diaminocykloheksanu z podjednostką amidu kwasu kwadratowego lub tiomocznika charakteryzowały się także niepełnymi konwersjami. Tylko w przypadku zastosowania chininy zaobserwowałem pełną konwersję, przy czym wydajność otrzymywania produktu wyniosła 51%, a stosunek diastereomeryczny 3 : 1. Nie znaleziono jakościowego podziału na chiralnych kolumnach HPLC do oznaczenia nadmiaru enancjomerycznego. Addycję do chalkonu **28b** przeprowadziłem w młynie kulowym poprzez aktywację przez sole iminiowe (Schemat 137, reakcja III). Jako chiralną aminę wybrałem *epi*-9-aminochininę **K-II**, a kwasem karboksylowym był kwas 2-fluorobenzoesowy. Konwersja była niepełna, a widmo mieszaniny było zbyt skomplikowane do właściwej interpretacji. Utrudnieniem był także fakt, że nie otrzymałem produktu racemicznego z wykorzystaniem DABCO w warunkach rozpuszczalnikowych. Po tych próbach zaniechałem dalszych badań nad desymetryzacją 4-podstawionych pochodnych cykloheksylidenomalonytryli.



**Schemat 137.** Próby desymetryzacji (4-fenylocykloheksylideno)malononitrylu w reakcji addycji do benzoiloakrylanu etylu (reakcja **I**) oraz nitrostyrenu (reakcja **II**) oraz chalconu (reakcja **III**). Warunki reakcji **I** i **II**: donor 0.10 mmol (1.0 equiv.), akceptor 0.10 mmol (1.0 equiv.), katalizator 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu. Warunki reakcji **III**: donor 1.00 mmol (10 equiv.), akceptor 0.10 mmol (1.0 equiv.), *epi*-9-aminochinina 0.02 mmol (20% mol), kwas 2-fluorobenzoesowy 0.04 mmol (40% mol), program 20 godzin, interwał 2 godziny + 1 min. przerwy, 550 obr./min.

Ostatnim badanym donorem w reakcjach addycji Michaela był difenacylosulfid **36e** posiadający dwa atomy węgla o nukleofilowym charakterze, który jest bardzo mało znanym substratem w asymetrycznej katalizie.<sup>328</sup> Otrzymałem go w reakcji bromku fenacylu z uwodnionym wodorosiarczkiem sodu z wydajnością 89%.

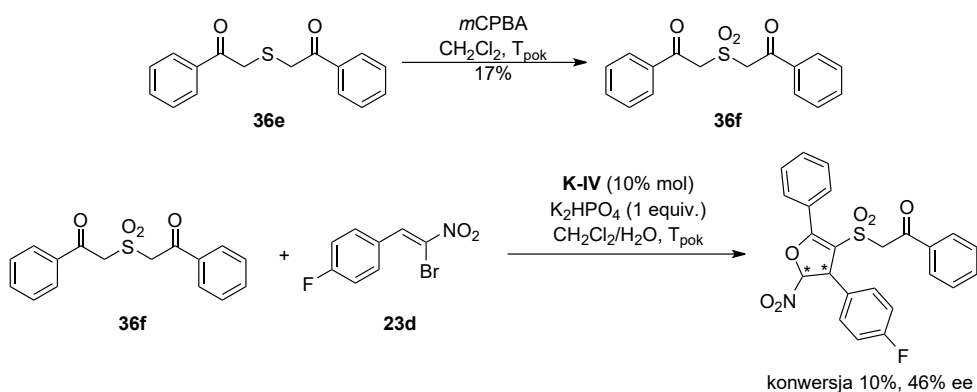
W reakcji addycji **36e** do **28c** (Schemat 138, Reakcja I) z aktywacją poprzez sole iminiowe, w której wybrałem **K-II** oraz kwas 2-fluorobenzoesowy, nie zaobserwowałem jakiegokolwiek konwersji, tak jak z **28b** (Schemat 138, Reakcja II). Brakiem postępu charakteryzowały się również reakcje kaskadowej addycji-cyklizacji z **28e** (Schemat 138, Reakcja III) lub z **23d** (Schemat 138, Reakcja IV).



**Schemat 138.** Próby addycji **36e** z aktywacją przez sole iminiowe do **28c** (**Reakcja I**) i **28b** (**Reakcja II**) oraz kaskadowej addycji-cyklizacji z **28e** (**Reakcja III**) i **23d** (**Reakcja IV**). Warunki reakcji **I** i **II**: **36e** 0.10 mmol (1.0 equiv.), akceptor 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-II** 0.02 mmol (20% mol), kwas 2-fluorobenzoesowy 0.04 mmol (40% mol), 1 ml toluenu. Warunki reakcji **III** i **IV**: **36e** 0.10 mmol (1.0 equiv.), akceptor 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-XXVI** 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu, 0.5 ml 0.2M wodnego roztworu wodorofosforanu potasu.

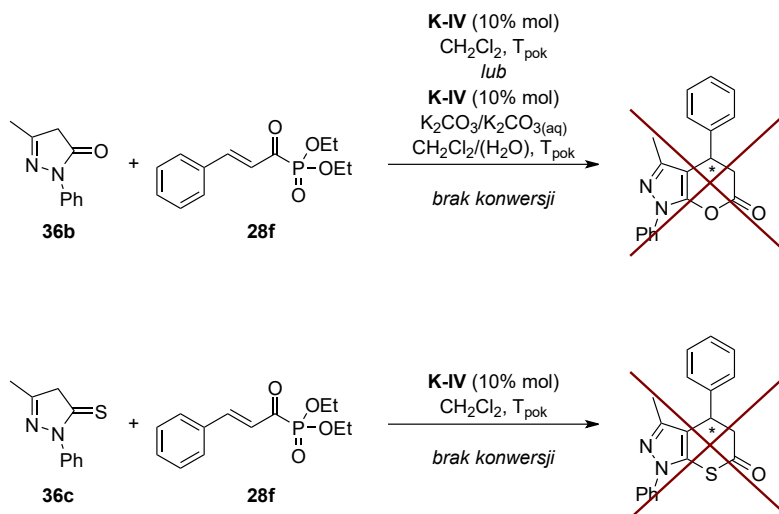
W wyniku utleniania atomu siarki do grupy sulfonowej przekształciłem difenacylosulfid **36e** w difenacylosulfon **36f**, którego atom węgla w pozycji  $\alpha$  posiada większe właściwości nukleofilowe poprzez stabilizację enolanu dodatkową strukturą rezonansową.<sup>329</sup> Sulfon otrzymałem poprzez utlenianie sulfidu nadkwasem 3-chlorobenzoesowym z wydajnością 17%. Jediną reakcją, w której zbadałem reaktywność **36f**, była kaskadowa addycja Michaela-cyklizacja z **23d**. Jako katalizator wybrałem **K-IV**. Konwersja była bardzo niska i wyniosła 10%. Również nadmiar enancjomeryczny produktu był na poziomie 46%. Otrzymano jeden diastereoizomer *trans*.





**Schemat 139.** Kaskadowa addycja-cyklizacja **36f** do **23d**. Podano konwersję oraz nadmiar enancjomeryczny. Warunki reakcji: **36f** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **23d** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-IV** 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu, 0.5 ml 0.2M wodnego roztworu wodorofosforanu potasu.

W podrozdziale 1.2.5 w części o addycjach *S*-tioestrów acetylotiooctowego opisano próby otrzymywania  $\delta$ -laktonów na drodze kaskadowej addycji Michaela-cyklizacji tioestrów do  $\alpha$ -cynamoilofosfonian dietylu (**28f**). Zbadałem możliwość otrzymania pochodnych  $\delta$ -laktonu lub  $\delta$ -tiolaktonu wychodząc od **36b** lub **36c** w obecności katalizatora **K-IV**. W żadnym z prób nie otrzymałem zakładanego produktu. Również dodatek zasady w formie soli lub roztworu wodnego soli nie dał pozytywnych rezultatów.



**Schemat 140.** Próby otrzymania  $\delta$ -laktonu lub  $\delta$ -tiolaktonu w reakcjach kaskadowych addycji-cyklizacji z **28f**. Warunki reakcji: donator 0.10 mmol (1.0 equiv.), **28f** 0.10 mmol (1.0 equiv.), **K-IV** 0.01 mmol (10% mol), 1 ml dichlorometanu. Dodano ewentualnie węgiel potasu 0.10 mmol (1.0 equiv) lub 1 ml 0.1M wodnego roztworu węgla potasu.

#### 1.4. Wnioski

Otrzymałem 17 nowych, chiralnych dwufunkcyjnych katalizatorów z podjednostką donora wiązania wodorowego, w tym 15 z podjednostką amidu kwasu kwadratowego (**K1**, **K2**, **K3**, **K4**, **K5**, **K6**, **K7**, **K8**, **K9**, **K10**, **K11**, **K12**, **K13**, **K16**, **K17**) i 2 z podjednostką tiomocznika (**K14**, **K15**). Wśród nich 10 posiadało oś symetrii  $C_2$  (**K1**, **K2**, **K3**, **K4**, **K5**, **K6**, **K8**, **K9**, **K10**, **K11**), a jeden  $C_3$  (**K7**). Dodatkowo otrzymałem 6 katalizatorów z dodatkową podjednostką donora wiązania wodorowego (**K12**, **K13**, **K14**, **K15**, **K16**, **K17**).

W reakcji desymetryzacji 5-podstawionych cykloheksano-1,3-dionów skutecznymi okazało się 5 katalizatorów o symetrii osiowej  $C_2$  (**K1**, **K3**, **K4**, **K8**, **K9**), jednakże zastosowanie katalizatora bez osi symetrii **K-VII** pozwoliło na otrzymanie adduktów Michaela cykloheksanodionów z estrami kwasu benzyliidenopirogronowego (**3a** – **3x**) z doskonałymi nadmiarami enancjomerycznymi do >99% ee. Dalsza transformacja tych produktów poprzez aminolizę prowadziła do uzyskania chiralnych pochodnych 1,4-dihydropirydiny (**4a** – **4x**) bez utraty czystości optycznej i z wysoką czystością diastereomeryczną, do >20 : 1 d.r.. Dodatkowo, pochodne dihydropirydiny wykazały się dużym potencjałem syntetycznym dzięki kolejnym przekształceniom w kierunku optycznie czynnych pochodnych pirydiny i indolu.

Katalizatory z dodatkową podjednostką donora wiązania wodorowego w postaci grupy hydroksylowej zastosowałem w asymetrycznej addycji Michaela *S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego do  $\beta$ -nitrostyrenu. W tej reakcji katalizatory **K12** i **K14** wykazały się większą selektywnością od swoich strukturalnych analogów nie posiadających dodatkowy donor wiązania wodorowego (**K12** vs. **K-IV** oraz **K14** vs. **K-III**). Ponadto koniecznym warunkiem spełniającym skuteczność katalityczną było dopasowanie chiralne części aminoindanolowej z fragmentem alkaloidowym, czego wyrazem był spadek selektywności przy zastosowaniu katalizatorów utworzonych z enancjomeru aminoindanolu (**K12** i **K13**, **K14** i **K15**). Jedyny spadek selektywności przy wprowadzeniu dodatkowego donora wiązania wodorowego zaobserwowałem w katalizatorach o strukturze *trans*-1,2-diaminocykloheksanu **K16** i **K17**. Ponadto katalizator bez dodatkowego donora **K-XV** charakteryzował się jeszcze większą selektywnością od **K12**, niezależnie od charakteru grupy tioestrowej, czy pochodnej  $\beta$ -nitrostyrenu, których produkty **19**, **20** i **21** oznaczały się wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi. Ponadto produkty pochodzące od *n*-alifatycznych *S*-tioestrów **19a**, **20a**, **20b** i **20c** uzyskałem z dobrymi stosunkami diastereomerycznymi, których wartości zależały od długości łańcucha. *S*-tioestry kwasu acetylotiooctowego okazały się być również dobrymi nukleofilami w kaskadowej reakcji addycji Michaela połączonej z wewnątrzcząsteczkową substytucją  $S_N2i$  do pochodnych  $\beta$ -bromonitrostyrenu **24** i **25**. Największą selektywnością cechował się amid kwasu kwadratowego o szkielecie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu **K-XIV**, dzięki któremu uzyskałem produkty z doskonałymi nadmiarami enancjomerycznymi.

Reakcja addycji Michaela nitrometanu do 2-benzylideno-*S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego charakteryzowała się mniejszą enancjoselektywnością od addycji *S*-tioestrów do  $\beta$ -bromonitrostyrenu. Eksperymenty również wykazały mniejszą reaktywność akceptorów z nitrometanem w stosunku do podejścia klasycznego. Podobne

lub nieznacznie lepsze wyniki osiągnąłem w reakcji addycji malononitrylu do akceptorów *S*-tioestrowych porównując ją do addycji *S*-tioestrów do benzylidenomalononitrylu.

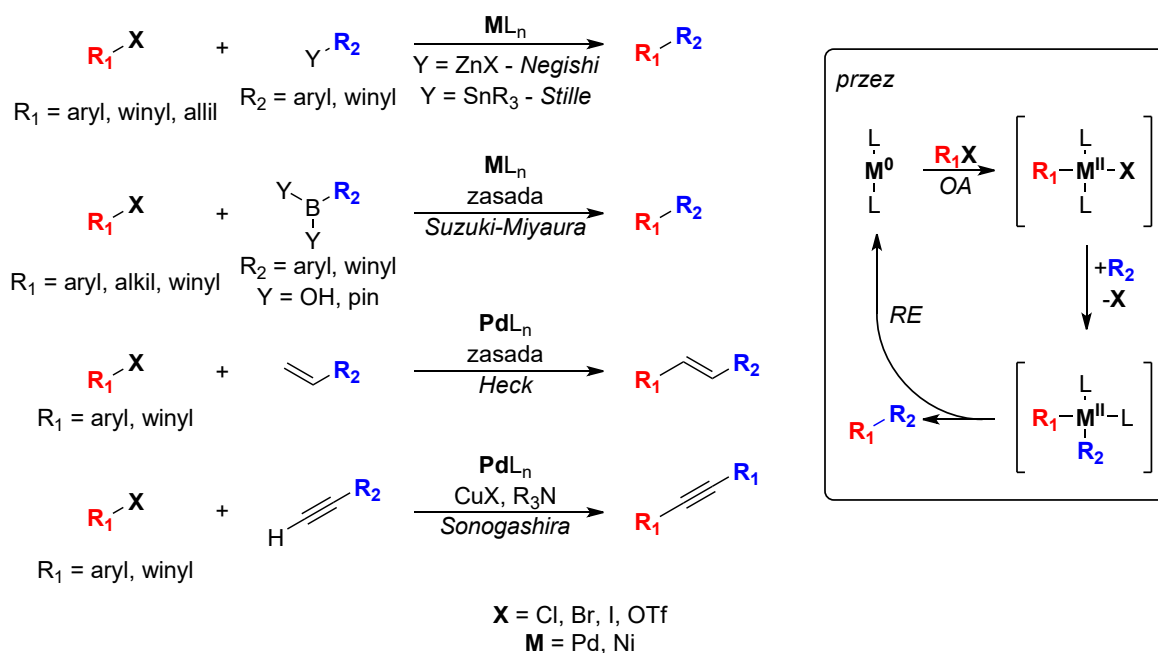
W toku badań wykazałem również większą reaktywność nukleofili zawierających atom siarki względem analogicznych z atomem tlenu (**36a** i *N*-metyloindanon oraz **36b** i **36c**). Jednakże niskie nadmiary enancjomeryczne sugerują konieczność wykorzystania innych układów katalitycznych w celu lepszego transferu chiralności w stanie przejściowym.

Wyniki badań przedstawione w Części I pokazują dużą skuteczność katalityczną dwufunkcyjnych katalizatorów z podjednostką donora wiązania wodorowego, jednakże rodzaj reakcji oraz stosowane reagenty wymagają dalszych badań nad znalezieniem stosownego katalizatora stabilizującego stan przejściowy.

## Część II – Donory wiązania wodorowego w reakcjach C-H aktywacji

### C-H aktywacja na węglu sp<sup>2</sup>

Reakcje krzyżowego sprzężenia C-C stanowią ważne narzędzie syntezy. Pierwotnie ograniczały się do reakcji pomiędzy nukleofilowym związkiem metaloorganicznym, a substratem o charakterze elektrofila. Jednakże ze względu na trudne warunki prowadzenia reakcji i niestabilność reagentów, zostały opracowane metody bardziej bezpieczniejsze i łagodniejsze. Oprócz sprzężenia Gomberga-Bachmanna wykorzystującego arylove sole diazoniowe większość z nich opiera się na aktywacji metalami bloku przejściowego. Substratem wyjściowym są halogenki, które w procesie oksydatywnej addycji (OA) z metalem tworzą kompleks organometaliczny, w którym wiązanie węgiel-halogen zastępowane jest wiązaniem z metalem. Następnie w etapie transmetalacji lub insercji (Heck) tworzy się nowy kompleks obu substratów z metalem, by w trakcie reduktywnej eliminacji (RE) utworzyć wiązanie węgiel-węgiel i odtworzyć katalizator.



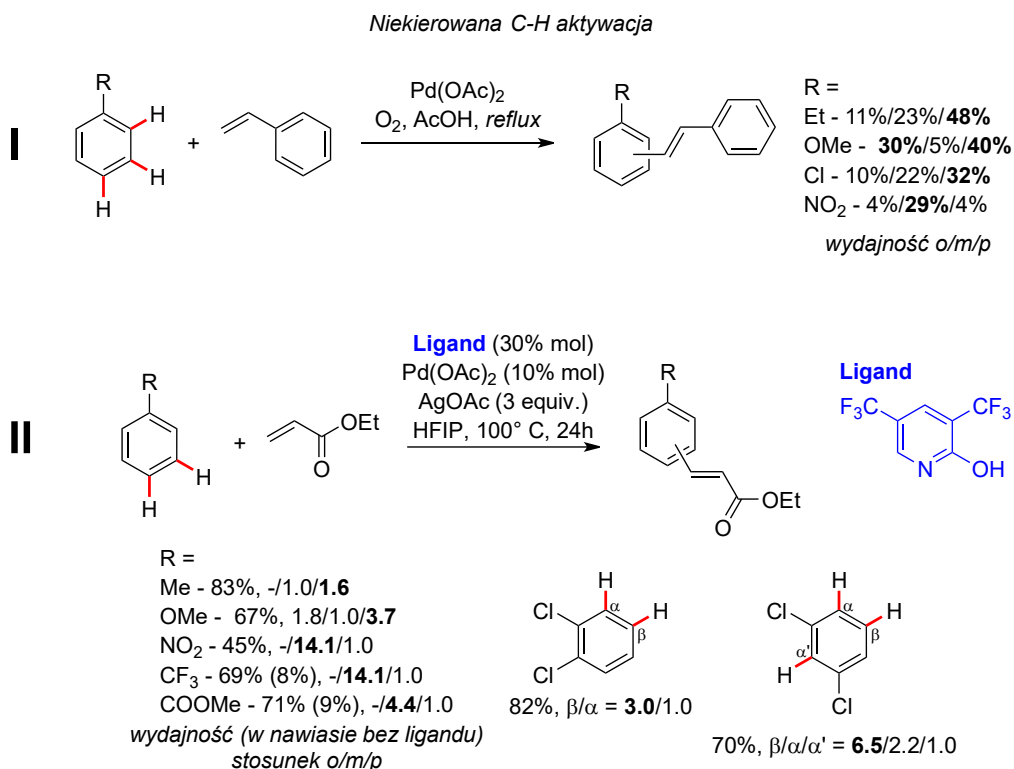
**Schemat 141.** Przykładowe reakcje krzyżowego sprzężenia z wykorzystaniem metali bloku przejściowego. Przedstawiono ogólny mechanizm reakcji.

Wraz z rozwojem reakcji krzyżowego sprzężenia odkrywano nowe metody eliminowania uciążliwych i niebezpiecznych odczynników. Wciąż jednak ograniczają się one do wstępnie funkcjonalizowanych substratów. Wyzwaniem pozostaje całkowita eliminacja konieczności prefunkcjonalizacji, którą można osiągnąć dzięki bezpośredniej C-H aktywacji. Niektórzy zamiennie stosują sformułowanie „C-H funkcjonalizacja”, jednakże formalnie C-H aktywacja jest szczególnym przypadkiem funkcjonalizacji, gdzie następuje zastąpienie wiązania C-H wiązaniem C-M. Dla funkcjonalizacji może następować tworzenie wiązania w dalszej sferze koordynacyjnej metalu.

C-H aktywację w układach arylowych dzieli się na niekierowaną oraz kierowaną. Kontrolę pozycji, w której następuje aktywacja, można osiągnąć poprzez wpływ kierujący podstawnika, który poprzez indukcyjną i/lub efekty mezomeryczne zwiększa lub zmniejsza gęstość elektronową na atomach węgla w innych pozycjach pierścienia, albo poprzez efekty steryczne uniemożliwiające C-H aktywację w pozycjach sąsiadujących.<sup>330,331</sup>

W jednej z pierwszych prac na temat niekierowanej olefinacji arenów zaobserwowano silny wpływ podstawników na skład końcowej mieszaniny izomerów.<sup>332</sup> Grupy donujące elektrony charakteryzowały się promocją reakcji w pozycji *orto* i *para*, podczas gdy grupy wyciągające elektrony w pozycji *meta*. Na szybkość reakcji silny wpływ miał także charakter aktywujący bądź dezaktywujący podstawnika (Schemat 142, Reakcja I).

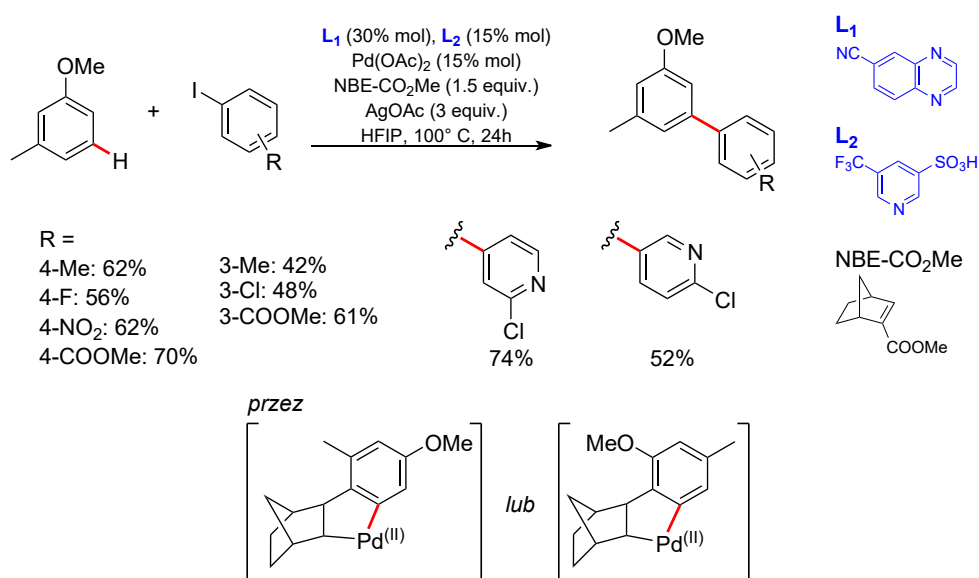
Inną metodą kontroli niekierowanej C-H aktywacji oraz jej promowanie jest wykorzystanie ligandów tworzących kompleks z metalem i substratem. Odpowiedni dobór rodzaju ligandu oraz samego metalu jest kluczowy do zwiększenia selektywności i ogólnej wydajności reakcji. Grupa badawcza J.-Q. Yu opracowała selektywną olefinację pierścieni arylowych.<sup>333</sup> Układem katalitycznym był octan palladu (II) z dodatkiem ligandu. Dla grup donujących elektrony reakcja następowała głównie w pozycji *para*, natomiast dla wyciągających w pozycji *meta*. Obecność ligandu była ważna dla zajścia samej reakcji, co wykazano dla kilku substratów. Tam, gdzie go pominięto obserwowano drastyczny spadek wydajności reakcji (Schemat 142, Reakcja II).



**Schemat 142.** Przykłady niekierowanej C-H aktywacji: kontrola pozycji poprzez wpływ podstawnika w pierścieniu arylowym (**Reakcja I**) oraz kontrola i wspomaganie poprzez wprowadzenie dodatkowego ligandu (**Reakcja II**). Pokazano wybrane przykłady.

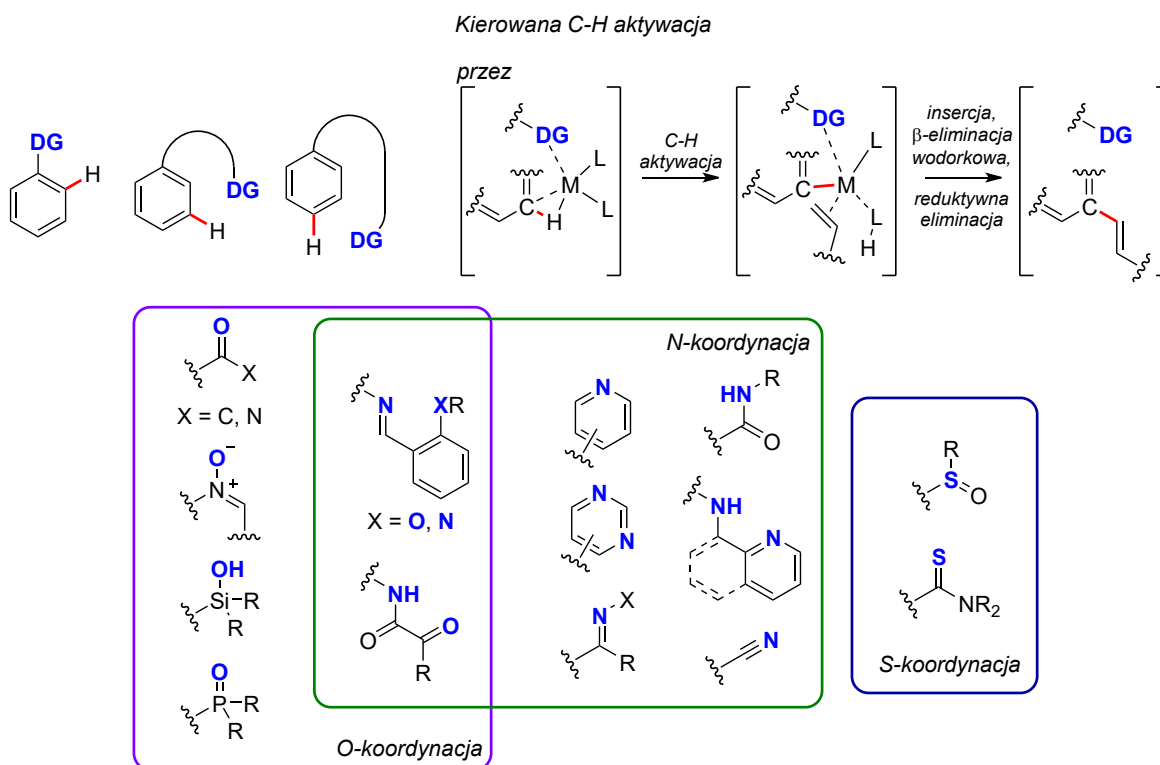
Kolejną strategią pozwalającą również na C-H aktywację w pozycjach niekonwencjonalnych jest użycie reagenta, który zostanie wprowadzony w pozycję

kierowaną przez podstawnik, ale sam później będzie kierował atom metalu w pozycję np. *meta* dla grup donujących elektrony. Pożądaną cechą reagenta jest łatwe odłączenie od substratu po zakończonej C-H aktywacji. Takie warunki spełnia norbonen wykorzystany po raz pierwszy w *meta*-alicylowaniu i końcowej *para*-olefinacji. Sama metoda została nazwana od twórczyni reakcją *Catellani*.<sup>334</sup> Z kolei w selektywnym *meta*-arylowaniu doskonałym mediatorem okazał się norborneno-1-karboksylan metylu (NBE-CO<sub>2</sub>Me).<sup>335</sup> Utworzony tandemem dodatku z parą ligandów pozwolił na otrzymanie pochodnych biarylowych z wysokimi wydajnościami z grupą donującą elektrony w pozycji *meta*. Metoda stoi na pograniczu niekierowanej oraz kierowanej C-H aktywacji ze względu na brak grupy kierującej w substracie, ale na jej obecność w produkcie pośrednim.



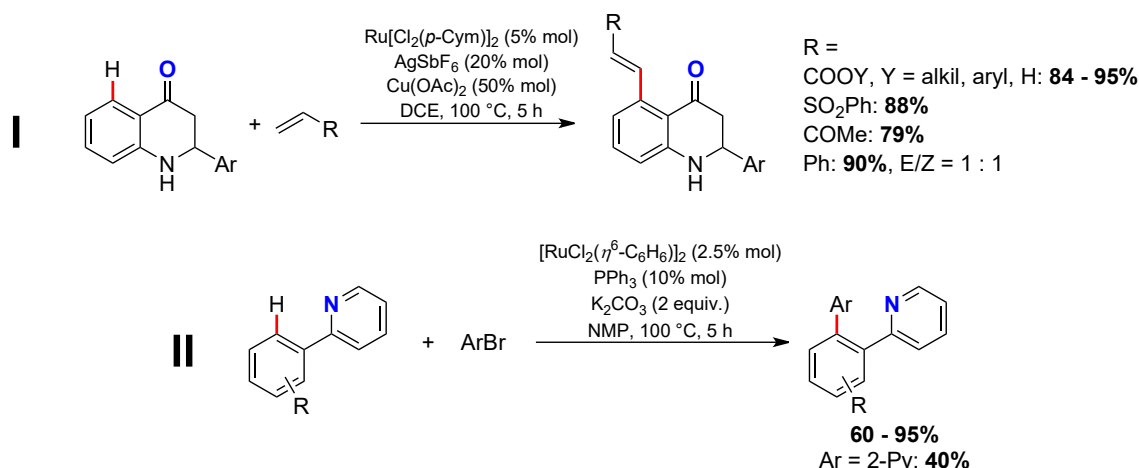
**Schemat 143.** Niekierowana C-H aktywacja (reakcja Catellani) w niekonwencjonalnej pozycji *meta* z wykorzystaniem katalizatora palladowego (II), ligandu chinoksalinowego i pirydynowego oraz dodatkiem norborneno-1-karboksylanu metylu.

W kierowanych reakcjach C-H aktywacji jednym ze sposobów na zwiększenie selektywności jest wykorzystanie grup, których zadaniem jest kierowanie insercją atomu metalu w odpowiednie miejsce. Grupa kierująca może mieć w swojej strukturze atom tlenu, azotu lub siarki, które będąc donorami pary elektronowej koordynują atom metalu, jednakże wiązanie nie może być zbyt silne aby mógł nastąpić etap insercji po C-H aktywacji.



**Schemat 144.** Schemat kierowanej C-H aktywacji poprzez grupy kierujące związane kowalencyjnie z substratem oraz przykładowe grupy funkcyjne stosowane w strukturze grupy kierującej insercją metalu w odpowiednią pozycję.

Względnie małe grupy kierujące ograniczają się do aktywacji sąsiadujących pozycji *orto*. Warunkiem powodzenia reakcji jest możliwość utworzenia pięcio- lub sześciocłonowego pierścienia metalocenowego w etapie C-H aktywacji. Pochodne acyloanilidu ulegały C-H aktywacji w reakcjach *orto*-olefinacji katalizowanej palladem<sup>336,337</sup> lub rutenem.<sup>338</sup> Z powodzeniem przeprowadzono również reakcje alkilacji i alkenylacji N-tlenków chinoliny<sup>339</sup> w pozycji 8 (pseudo-*orto*) lub olefinacji tetrahydrochinolin w pozycji 5 (*orto*) kierowanej grupą karbonylową.<sup>340</sup> Doskonałą grupą kierującą są też pochodne pirydyny i pirymidyny. Grupa 2-pirydylowa<sup>341–343</sup>, 2-pirydynoksylowa<sup>344,345</sup> lub 2-pirymidynyloaminowa<sup>346,347</sup> wykazywały wysoką selektywność i aktywność w funkcjonalizacji pozycji *orto*.



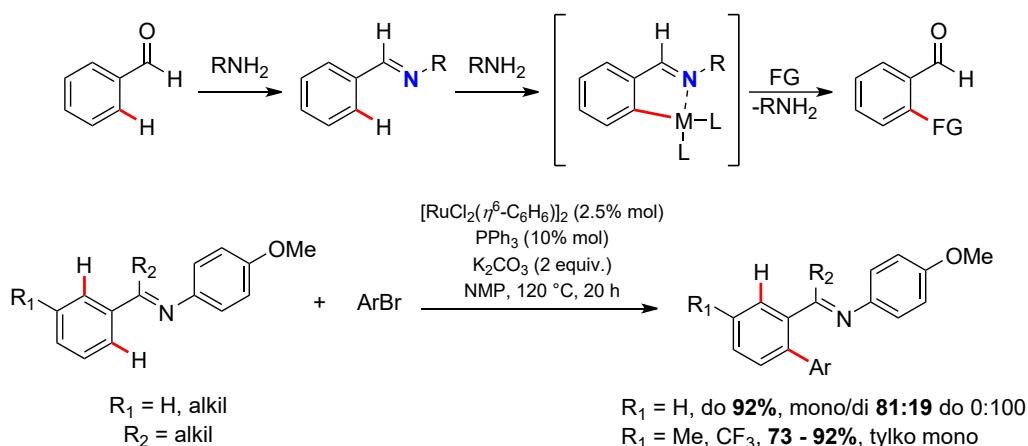
**Schemat 145.** Przykładowe reakcje C-H aktywacji w pozycji *ortho* kierowanej grupą karbonylową w C-5-olefinacji pochodnych 1,2,3,4-tetrahydrochinoliny<sup>340</sup> (**Reakcja I**) i grupą 2-pirydylową w *ortho*-arylowaniu pochodnych 2-fenylopyridyny<sup>341</sup> (**Reakcja II**).

Podstawowym wyzwaniem, z którym wiąże się kierowana C-H aktywacja jest konieczność zapewnienia dostępu grupy kierującej w odpowiedniej bliskości miejsca aktywowanego za pomocą łącznika przy jednoczesnym ograniczeniu stopni swobody przy koordynacji do metalu. Sama grupa może być połączona z substratem poprzez wiązania kowalencyjne albo oddziaływania niekowalencyjne, takie jak elektrostatyczne, tworząc parę kwas-zasada lub poprzez wiązania wodorowe.

Najpowszechniejszą klasę grup kierujących w odległe pozycje stanowią związane kowalencyjnie i mogą one stanowić integralną część struktury substratu bądź być grupami tymczasowo związanymi kowalencyjnie, by po reakcji zostać usunięte. C-H aktywacja aldehydów w pozycji *ortho* jest możliwa dzięki utworzeniu tymczasowej iminy<sup>348</sup> zawierającej atom azotu koordynujący metal i kierujący w najbliższą pozycję umożliwiającą uformowanie pięcio- lub sześcioczłonowego pierścienia metalocenowego (Schemat 146). Strategia okazała się skuteczna nie tylko w arylowaniu maskowanych benzaldehydów<sup>349</sup>, ale także w  $\beta$ -arylowaniu ketonów<sup>350</sup> i aldehydów<sup>351,352</sup> czy  $\alpha$ -alkilacji 1,2-diketonów.<sup>353</sup> Zaletą metody jest utworzenie grupy kierującej tuż przed C-H aktywacją i usunięcie jej niemalże natychmiast po reakcji, jednakże ogranicza się ona do aktywacji wiązań C-H w bliskiej odległości.



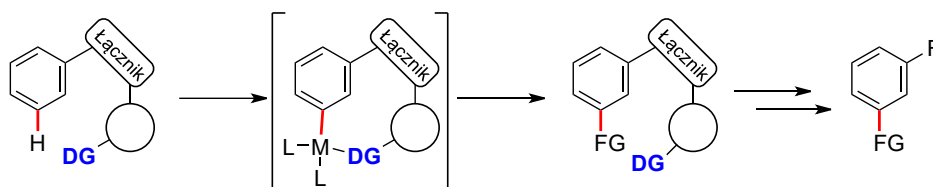
Tymczasowe wprowadzenie grupy kierującej



**Schemat 146.** Schemat tymczasowego utworzenia grupy kierującej poprzez utworzenie iminy kierującej w pozycję *ortho* oraz przykładowa reakcja *ortho*-arylowaniu maskowanych ketonów aromatycznych katalizowana kompleksem rutenu.<sup>349</sup>

Zwiększenie grupy kierującej poprzez utworzenie elastycznego łącznika z grupą koordynującą na końcu umożliwia dostęp do aktywacji wiązań C-H w dalszej odległości. Pożądaną właściwością jest również możliwość usunięcia grupy po reakcji i w tym celu wykorzystywane są pochodne kwasów, jak amidy czy estry, bądź etery. Atom metalu wiąże się z grupą koordynacyjną, a następnie elastyczny łącznik nakierowuje metal w odpowiednią pozycję tworząc w stanie przejściowym 12- do 15-członowy pierścień metalocenowy. Po reakcji aktywacji łącznik z grupą kierującą jest usuwany na drodze hydrolizy lub *ipso*-funkcjonalizacji (Schemat 147).

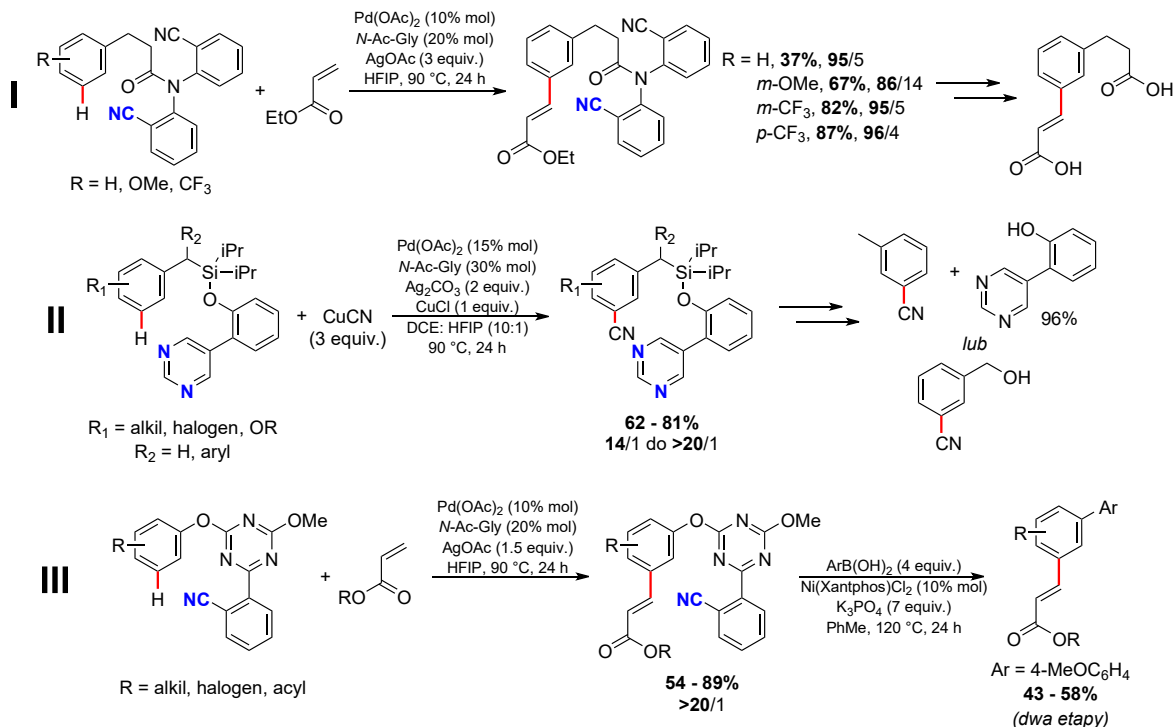
Grupa kierująca w C-H aktywacji w pozycji *meta*



**Schemat 147.** Schemat działania grupy kierującej w C-H aktywacji w pozycji *meta* oraz jej dalszej transformacji.

Jednym z pierwszych przykładów zastosowania takich grup kierujących jest *meta*-olefinacja podstawionego benzenu.<sup>354</sup> Jako łącznik posłużył alifatyczny kwas karboksylowy, który przekształcono w amid z *N,N*-di(2-cyjnaofenylo)aminą tworząc całą grupę kierującą. Reakcja olefinacji charakteryzowała się wysoką regioselektywnością, przy czym zaobserwowano również produkt podwójnej *meta*-olefinacji w przypadku braku grupy funkcyjnej w pozycji *ortho* lub *meta* (Schemat 148, Reakcja I). W *meta*-cyjanowaniu pierścienia arylowego skuteczną grupą kierującą okazała się pochodna siloksanu z pirymidyną jako grupą koordynacyjną.<sup>355</sup> Rodzaj grupy kierującej pozwolił na osiągnięcie wysokich wydajności i regioselektywności. Hydroliza siloksanu jednego z produktów pozwoliła na odzyskanie grupy koordynacyjnej w 96%, natomiast w innych warunkach hydrolizy otrzymano substrat do produkcji citalopramu będącego antydepresantem (Schemat 148, Reakcja II). Łatwą w poreakcyjnej modyfikacji grupą kierującą jest także biarylowa pochodna 1,3,5-triazyny, wybraną ze względu na dostępność handlową i prostotę

wprowadzenia do substratu.<sup>356</sup> Reakcje *meta*-olefinacji na tak zmodyfikowanych pochodnych fenolu wykazywały się wysoką regioselektywnością i wydajnością. Eterowa grupa ulegała dalszemu *ipso*-arylowaniu z dobrą wydajnością prowadząc do 3-podstawionych biaryli (Schemat 148, Reakcja III).

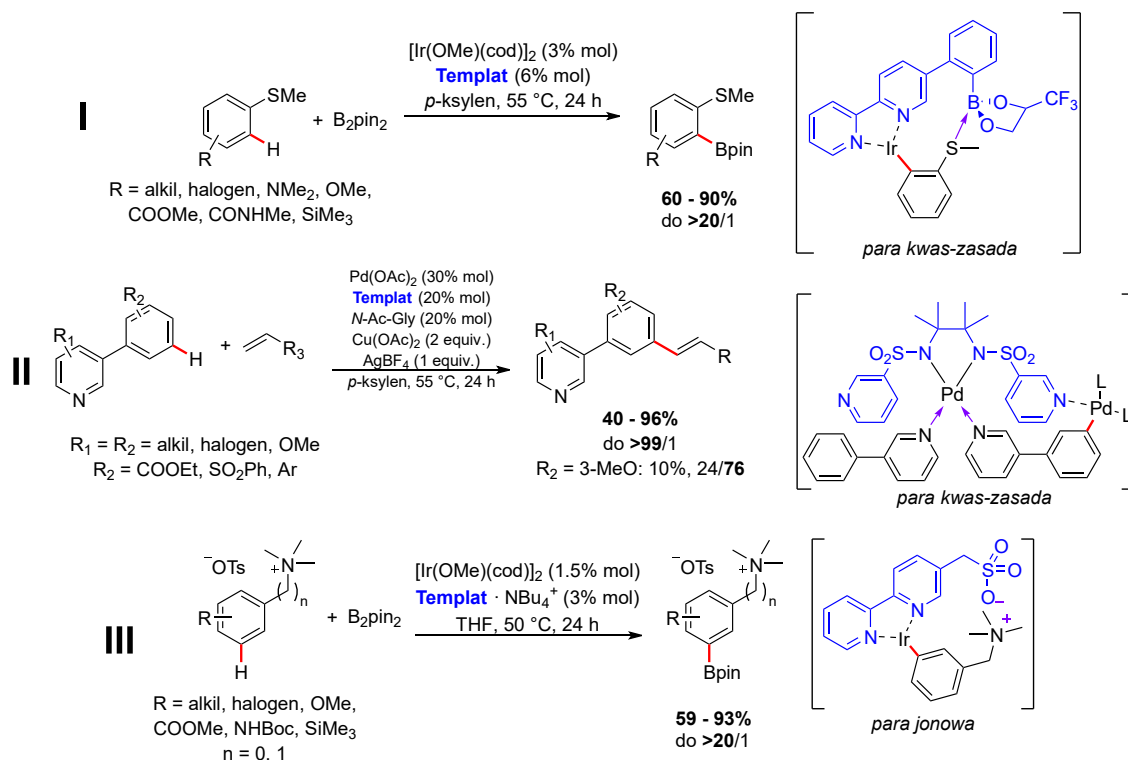


**Schemat 148.** Przykładowe reakcje kierowanej C-H aktywacji grupami kierującymi metal na pozycję *meta* oraz możliwe dalsze transformacje produktów olefinacji (Reakcja I i III) lub cyjanowania (Reakcja II). Podano wydajności oraz stosunki produktów *meta* do pozostałych.

Inną metodą wykorzystania grupy kierującej w C-H aktywacji jest wykorzystanie oddziaływań niekwalencyjnych substratu oraz samej grupy będącej osobnym reagentem, która w tym przypadku nazywana jest templatem (z jęz. ang. *template* – szablon). Zaletą takiego podejścia jest brak konieczności przeprowadzania wstępnej funkcjonalizacji substratu oraz możliwość łatwego usunięcia templaty po zakończonej reakcji.

Utworzenie pary kwas-zasada w myśli teorii Lewisa odbywa się na drodze oddziaływań pary elektronowej zasady z niezapełnionym orbitalem kwasu. Należy zwrócić uwagę na to, że w samej koordynacji metalu do miejsca aktywacji tworzy się para kwas-zasada Lewisa, jednakże wprowadzenie takich dodatkowych oddziaływań może okazać się skuteczną metodą kierowania całego templaty. Wykorzystanie adduktu Lewisa pozwoliło na selektywną *orto*-borylację arylowych sulfidów.<sup>357</sup> Zaprojektowany templat posiadał strukturę 2-2'-bipirydylową do koordynowania atomu irydu oraz strukturę 1,3-dioksaborolanu jako kwasu Lewisa do utworzenia pary z atomem siarki substratu. Eksperymenty porównawcze z zastosowaniem ligandu bipirydylowego bez struktury borolanu wykazały, że następuje obniżenie regioselektywności templaty udowadniając konieczność utworzenia pary kwas-zasada do stabilizacji substratu w selektywnej reakcji. Sama borylacja cechowała się dużą tolerancją na obecność innych grup funkcyjnych w substracie (Schemat 149, Reakcja I). Równie ciekawym przypadkiem utworzenia pary

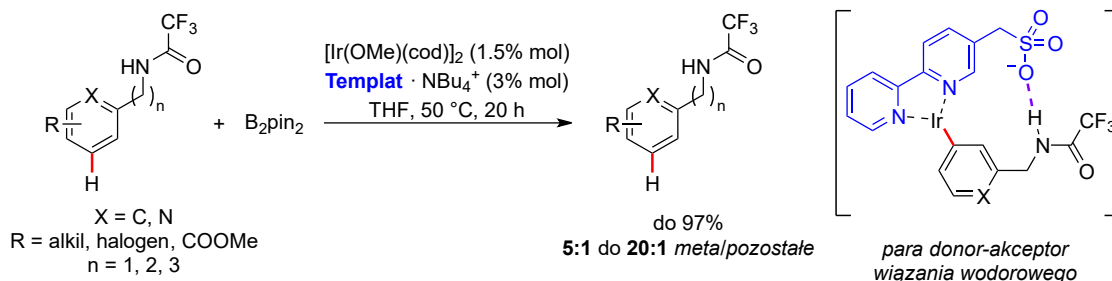
kwas-zasada w C-H aktywacji jest *meta*-olefinacja (piryd-3-ylo)benzenu z wykorzystaniem templaty bis(piryd-3-ylo)sulfonamidowego.<sup>358</sup> Układ katalityczny składa się z soli palladu i bissulfonamidu. Rolę ligandu pełni sam substrat poprzez utworzenie wiązań koordynacyjnych z grupą pirydylową substratu. Z kolei ułożenie cząsteczek pozwala na kierowanie grupy pirydylowej templaty w okolice pozycji *meta* substratu umożliwiając insercję kolejnego atomu palladu i C-H aktywację (Schemat 149, Reakcja II). Podobny mechanizm okazał się skuteczny przy zastosowaniu niesymetrycznego templaty bisamidowego w C-5-olefinacji pochodnych chinoliny, która została opisana w dalszej części publikacji. Inną metodą zastosowania templaty w C-H aktywacji jest wykorzystanie oddziaływań elektrostatycznych. Utworzenie pary jonowej pomiędzy kationowym substratem, a anionowym templatem okazało się skuteczne w *meta*-borylacji katalizowanej irydem.<sup>359</sup> Reakcje charakteryzowały się wysoką regioselektywnością, jednakże substraty nie posiadające podstawnika w pozycji *meta* lub z *orto*-podstawnikiem o niskich wymaganiach sterycznych ulegały podwójnej borylacji. Zastosowanie konwencjonalnego ligandu bipirydylowego nie przyniosło tak dobrych rezultatów, co anionowy templat (Schemat 149, Reakcja III).



**Schemat 149.** Przykładowe reakcje kierowanej C-H aktywacji za pomocą templatów tworzących oddziaływania niekowalencyjne z substratem. Reakcja *orto*-borylacji arylowych sulfidów (**Reakcja I**) z utworzeniem pary kwas-zasada, reakcja *meta*-olefinacji (piryd-3-ylo)benzenu (**Reakcja II**) z utworzeniem pary kwas-zasada oraz reakcja *meta*-borylacji soli benzylo- lub feniloamoniowych (**Reakcja III**) z utworzeniem pary jonowej.

## 2.1. C-H aktywacja i wykorzystanie donorów wiązania wodorowego

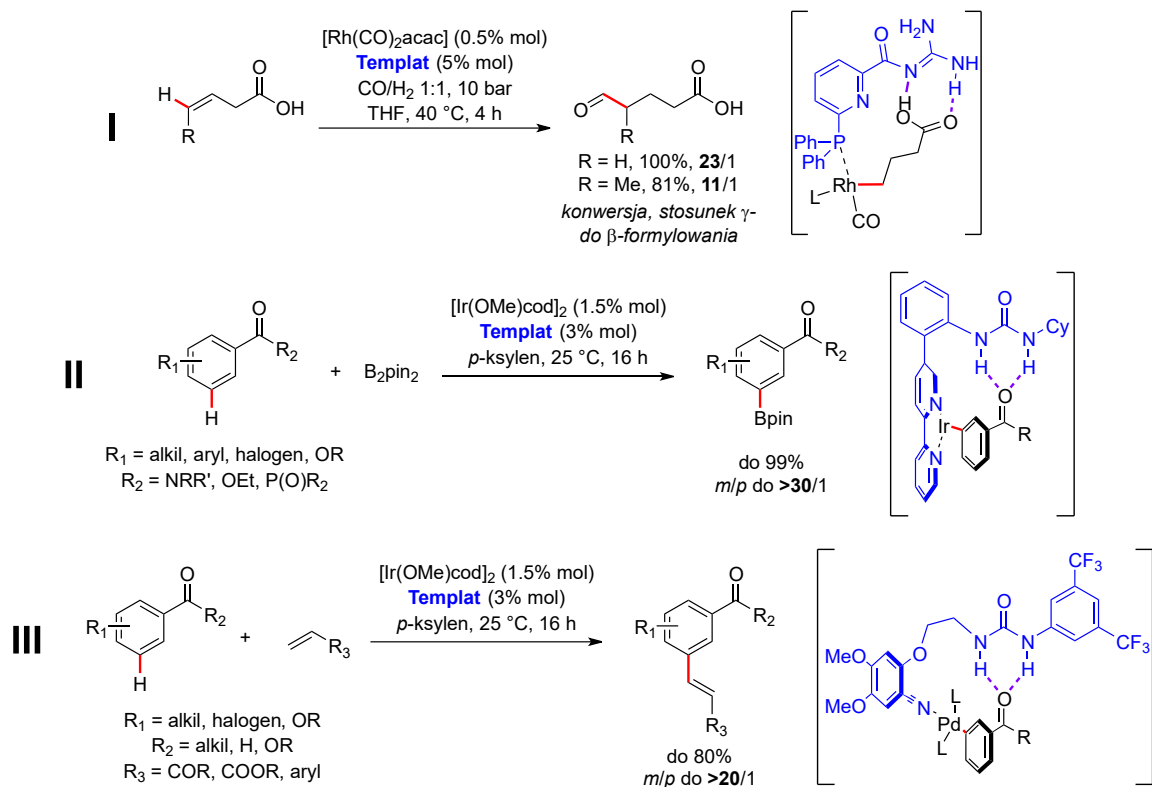
W kierowanej C-H aktywacji templatami możliwe jest również wykorzystanie wiązań wodorowych jako niekowalencyjnych oddziaływań z substratem. Strategię wiązania anionów poprzez donory wiązania wodorowego zastosowano w *meta*-borylacji pochodnych *N*-alkiloacetamidów<sup>360</sup> (Schemat 150).



**Schemat 150.** Reakcja *meta*-borylacji pochodnych *N*-alkiloacetamidów z wykorzystaniem templaty anionowej tworzącej parę donor-akceptor wiązania wodorowego z substratem.

Utworzenie pary donor-akceptor wiązania wodorowego pozwoliło na skierowanie poprzez grupę 2,2'-bipirydylowej insercji irydu w pozycji *meta*. Zastosowany układ katalityczny wykazywał dużą tolerancję na typ i położenie podstawnika w pierścieniu aromatycznym substratu, jak również na długość łańcucha węglowego łączącego grupę amidową z arylową, jednakże wysoką regioselektywność uzyskiwano dla maksymalnie 3 atomów węgla. Ze względu na częściowe kierowanie w pozycję *meta* grupy metoksyłowej dla substratów z takim podstawnikiem zanotowano obniżenie selektywności.

W innym przykładzie, podjednostka guanidynowa będąca jednocześnie donorem oraz akceptorem wiązania wodorowego została wykorzystana w templatce z grupą fosfinową do kierowanej C-H formylacji pochodnych kwasu but-3-enowego.<sup>361</sup> Templat kierował atom metalu w pozycję ω kwasu, a wysoką regioselektywność osiągnięto dzięki wprowadzeniu dodatkowego atomu azotu w pierścieniu aromatycznym. Z kolei niższą konwersję i regioselektywność uzyskano z estrem lub kwasem z wiązaniem podwójnym w dalszej pozycji ze względu na brak dopasowania templaty do substratu (Schemat 151, Reakcja I).



**Schemat 151.** Przykładowe reakcje kierowanej C-H aktywacji za pomocą templatów z podjednostką donora wiązania wodorowego. Reakcja  $\gamma$ -formylowania kwasu but-3-enowego (**Reakcja I**), reakcja *meta*-borylacji karbonylowych związków aromatycznych (**Reakcja II**) oraz reakcja *meta*-olefinacji karbonylowych związków aromatycznych (**Reakcja III**).

Pierwszym przypadkiem zastosowania podjednostki mocznika w templacie do C-H aktywacji była borylacja *N,N*-diheksylobenzamidu.<sup>362</sup> Koordynację atomu irydu w pozycję *meta* osiągnięto poprzez układ 2,2'-bipirydylowy. Wprowadzenie grupy boranowej do innych karbonylowych pochodnych benzenu okazało się równie selektywne, jednakże zaobserwowano większe ilości produktu *para*-aktywacji dla substratów zawierających małe objętościowo grupy funkcyjne w pozycji *orto* lub *meta* (Schemat 151, Reakcja II). Wprowadzenie dodatkowego pierścienia arylowego pomiędzy podjednostkę mocznika a resztą templaty oraz wymiana grupy bipirydylowej na 1,10-fenantrolinową pozwoliło na selektywny dostęp do pozycji *para* w borylacji karbonylowych związków aromatycznych.<sup>363</sup>

W literaturze można znaleźć jeszcze jeden przykład zastosowania templaty mocznikowego w reakcji C-H aktywacji. Olefinację karbonylowych związków organicznych przeprowadzono wysoce selektywnie dzięki układowi mocznikowemu z częścią arylową zawierającą grupę nitrylową.<sup>364</sup> Wprowadzenie dodatkowych grup metoksyowych w pozycjach 3 i 4 do grupy koordynującej atom palladu pozwoliło na zwiększenie aktywności i regioselektywności w *meta*-olefinacji. Zaprojektowany układ katalityczny wykazywał dużą tolerancję w stosunku do rodzaju substratu, jak i obecnych innych grup funkcyjnych w pierścieniu, które pozwalały na zajście skuteczniejszej C-H aktywacji, jeśli znajdowały się w pozycjach *orto* lub *para* (Schemat 151, Reakcja III).

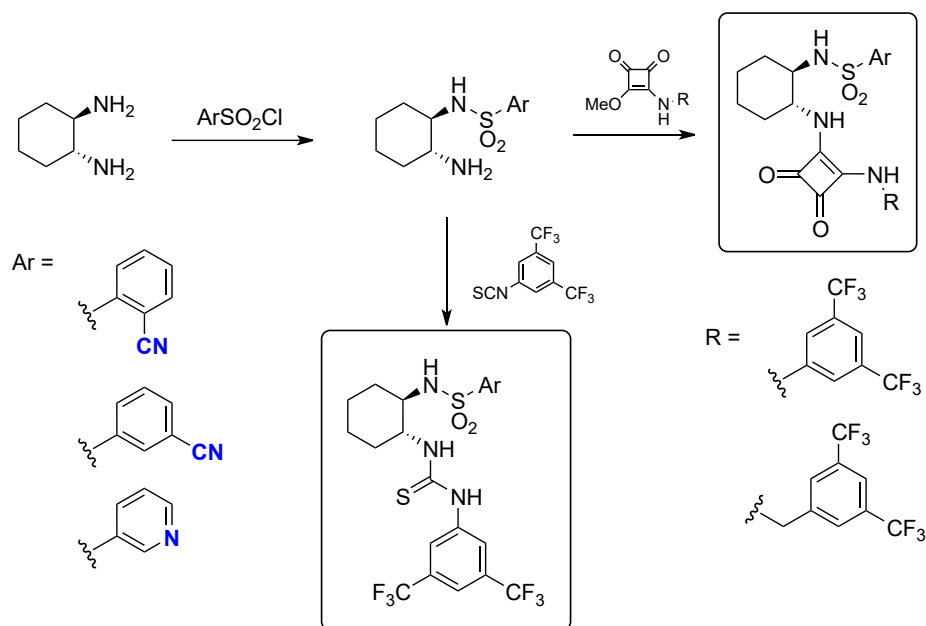
Pomimo przykładów wysokiej regioselektywności w C-H aktywacji z zastosowaniem templatów (Schemat 151, Reakcja III), sama reakcja ogranicza się głównie do jednego typu substratu, czyli związków aromatycznych z grupą acylową lub formylową. Typ grupy również znacząco wpływał na selektywność templatów, który wykazał dużą specyficzność substratową. Dodatkowo samą C-H aktywację tych substratów można przeprowadzić wprowadzając tymczasową grupę kierującą przez utworzenie iminy. Mając na uwadze bardzo ograniczoną liczbę przykładów zastosowania templatów z podjednostką donora wiązania wodorowego w C-H aktywacji oraz żadnych przykładów z zastosowaniem amidów kwasu kwadratowego zdecydowałem się na syntezę potencjalnych templatów do reakcji C-H aktywacji w pozycji *meta* związków aromatycznych, również z podjednostką amidu kwasu kwadratowego.

## 2.2. Templaty o szkielecie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu

### 2.2.1. Synteza templatów

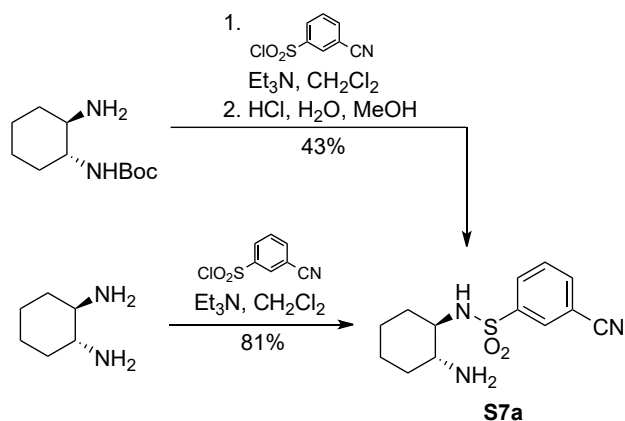
Różnica energii stanu przejściowego kompleksu metal-templat-substrat swoją wielkością wpływa na powodzenie reakcji C-H aktywacji. Z jednej strony należy zadbać o odpowiedni typ grupy kierującej insercję metalu w odpowiednią pozycję, a z drugiej zapewnić odpowiednią stabilizację całego kompleksu. Wpływ na to może mieć liczba stopni swobody cząsteczki, dlatego w pierwszej kolejności zdecydowano się na oparcie struktury templatów na szkielecie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu, który ze względu na układ cykliczny ma ograniczoną swobodę konformacji. Również obecność dwóch grup aminowych może być dodatkowym atutem, ponieważ każda z nich może zostać przekształcona w grupę funkcyjną o odmiennych właściwościach, jak w przypadku dwufunkcyjnych katalizatorów. Jednakże w kwestii zastosowania templatów w C-H aktywacji nie może ona mieć charakteru zasadowego, ponieważ może być kolejną grupą koordynującą metal zaburzając tym samym selektywność.

Jedną z grup aminowych na drodze reakcji amidowania można przekształcić w amid kwasu kwadratowego lub poprzez addycję nukleofilową z izotiocyjanianem w tiomocznik. Drugą grupę aminową należy również przekształcić, przykładowo w drugi donor wiązania wodorowego tego samego lub innego typu. Sama grupa amidowa może także pełnić rolę elementu usztywniającego ze względu na barierę rotacji wokół amidowego wiązania N-X (X to węgiel, siarka lub fosfor). Pierwszym wyborem ze względu na dostępność materiałów były pochodne aromatycznych kwasów sulfonowych zawierające w swojej strukturze element nakierowujący metal na C-H aktywację – grupę nitrową lub atom azotu w pierścieniu pirydyny. Ich chlorki kwasowe reagując z wolną grupą aminową *trans*-DACH-u tworzą sulfonamidy mogące być dodatkowym elementem stabilizacji stanu przejściowego poprzez swój jednocentrowy donor wiązania wodorowego (Schemat 152).



**Schemat 152.** Ogólny schemat otrzymywania templatów o szkieletcie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu z motywem amidu kwasu kwadratowego.

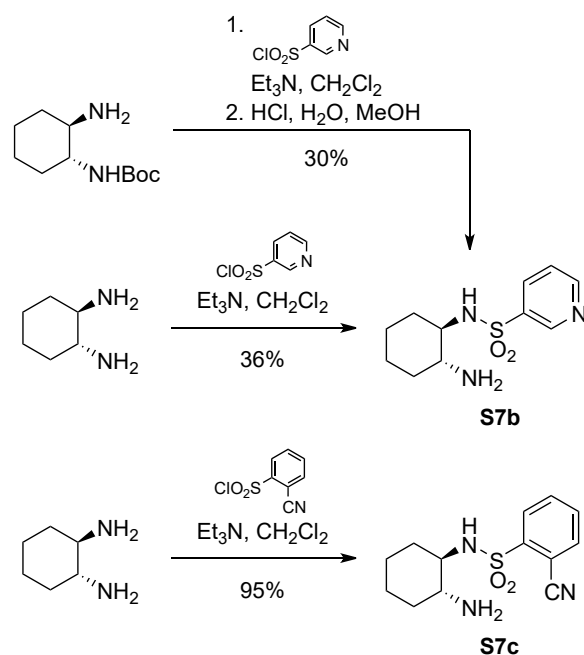
W pierwszej kolejności wprowadziłem grupę sulfonamidową, a dopiero potem utworzyłem amid kwasu kwadratowego, ze względu na dużą trudność w oczyszczaniu chromatograficznym pochodnych *trans*-DACH-u z tym ugrupowaniem (Schemat 153).



**Schemat 153.** Dwie ścieżki syntezy (1*R*,2*R*)-*N*-(3-cyjanofenylosulfonyl)-*trans*-1,2-diaminocykloheksanu (**S7a**).

Na początku wykorzystałem DACH, w którym jedna z grup aminowych była zabezpieczona ugrupowaniem *tert*-butoksykarbonylowym (Boc). Jako chlorek kwasowy wziąłem chlorek 3-cyjanobenzenosulfony w delikatnym nadmiarze, aby mieć pewność, że cały substrat zostanie wykorzystany. Niestety, reakcja charakteryzowała się niepełną konwersją, a analiza  $^1\text{H}$  NMR wykazała, że otrzymałem produkt zanieczyszczony nieprzereagowanym substratem aminowym w ilości około 1:1 molowo. Cały surowy produkt wykorzystałem w reakcji odbezpieczania grupy *tert*-butoksykarbonylowej wobec mieszaniny stężonego kwasu chlorowodorowego w metanolu. Ostatecznie otrzymałem czysty produkt **S7a** z wydajnością 43% w stosunku do początkowego zabezpieczonego DACHu. W drugiej próbie wziąłem niezabezpieczony DACH i chlorek kwasowy w równomolowej ilości, po

oczyszczaniu chromatograficznym otrzymałem gotowy produkt do dalszej syntezy z wydajnością 81% (Schemat 154). Metoda ta jest bardziej opłacalna z ekonomicznego punktu widzenia, ponieważ pomijany jest jeden etap syntezy oraz oczyszczania.



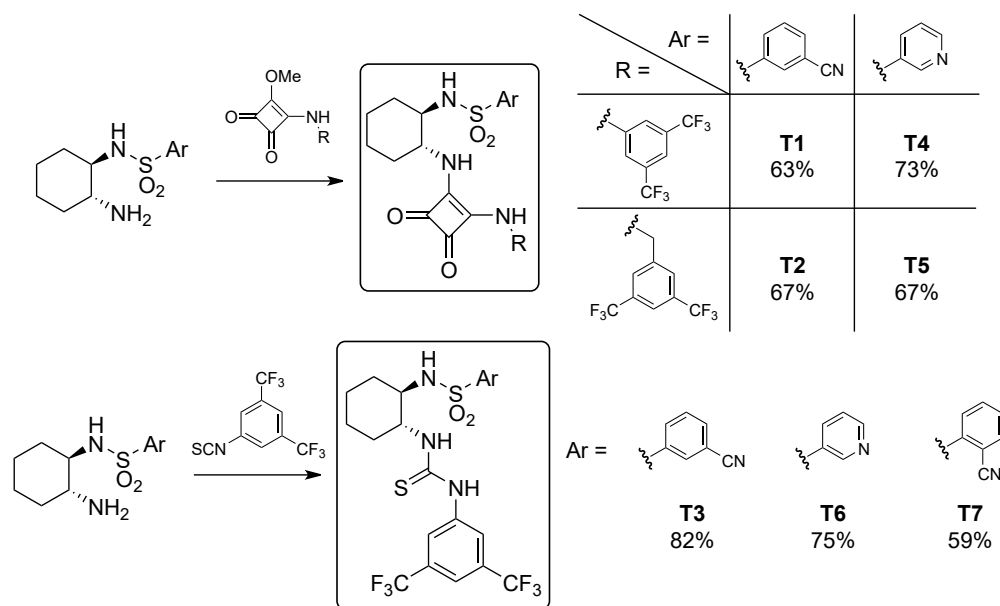
**Schemat 154.** Otrzymywanie (1*R*,2*R*)-*N*-(3-pirydylosulfonylo)-1,2-diaminocykloheksanu (**S7b**) i (1*R*,2*R*)-*N*-(2-cyjanofenylosulfonylo)-1,2-diaminocykloheksanu (**S7c**).

W przypadku 3-pirydylosulfonamidu **S7b** nie było znaczącej różnicy pomiędzy metodą dwuetapową, a jednoetapową i otrzymałem produkt ze zbliżoną końcową wydajnością, odpowiednio 30% i 36%. Pochodna 2-cyjanobenzosulfonowa **S7c** została otrzymana z wydajnością 95%. Produkt surowy miał na tyle niewielkie zanieczyszczenia, że zdecydowałem się go wykorzystać w dalszych syntezach bez dodatkowego oczyszczania.

Po otrzymaniu zestawu amin przystąpiłem do syntez końcowych potencjalnych templatów. Pomimo występowania precedensów literaturowych, w których templaty z podjednostką tiomocznikową nie wykazywały aktywności w reakcjach C-H aktywacji<sup>362,364</sup>, zdecydowałem się na syntezę pochodnych tiomocznikowych w celu potwierdzenia tezy, bądź jej obaleniu, poprzez wykazanie zależności skuteczności od struktury templaty.

W przypadku amidów kwasu kwadratowego mieszałem równomolowe ilości aminy i monoamidów. Dla tiomoczników zastosowałem niewielki nadmiar (1.05 ekwiwalentu) izotiocyanianu. Amina **S7c** nie reagowała w zamierzony sposób z monoamidami kwasu kwadratowego dając skomplikowane mieszaniny poreakcyjne i tylko z izotiocyanianem otrzymałem pożądany tiomocznik **T7**. Natomiast z **S7a** uzyskałem pozytywne rezultaty w reakcjach z monoamidami kwasu kwadratowego otrzymując templaty **T1**, **T2** oraz **T3**. Również z **S7b** zsyntezowałem zakładany zestaw (**T4**, **T5** i **T6**). Udane reakcje cechowały się dobrymi wydajnościami, a w pięciu przypadkach (**T1**, **T2**, **T4**, **T5** i **T7**) nie było wymagane oczyszczanie chromatograficzne. Struktury templatów zaprezentowano na Schemacie 155.

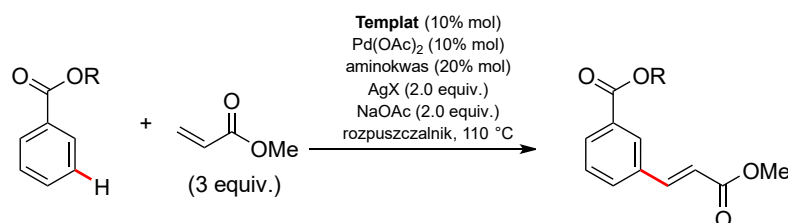




**Schemat 155.** Otrzymane templaty do reakcji C-H aktywacji o szkielecie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu.

### 2.2.2. Badania aktywności katalitycznych

Aktywność katalityczna otrzymanych templatów została zbadana w reakcji olefinacji estrów kwasu benzoowego w celu porównania aktywności oraz selektywności do struktur znanych z literatury, czyli pochodnych mocznika.<sup>362,364</sup> Także ze względu na niewielki rozmiar stworzonych templatów wybrałem relatywnie małą cząsteczkę akceptora wiązania wodorowego, jakim był ester kwasu benzoowego.



**Schemat 156.** Reakcja olefinacji estrów kwasu benzoowego akrylanem metylu z wykorzystaniem templatów o szkielecie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu.

Na początku jako substrat użyłem benzoian metylu, zabezpieczonym aminokwasem była *N*-acetyloglicyna, a solą srebra był trifluoroctan srebra (I). Rolą zabezpieczonego aminokwasu jest zastąpienie dwóch anionów octanowych w soli palladu, co może nastąpić ze względu na dwa wymienialne protony (-OH i -NH). Wykazano za pomocą obliczeń kwantowo-mechanicznych, że owa sól w reakcjach kierowanej C-H aktywacji tworzy kompleks z substratem i grupą koordynującą o niższej energii od kompleksu soli octanowej z substratem. Dodatkowo grupa karbonylowa części acetylowej stanowi akceptor protonu w etapie C-H aktywacji.<sup>365</sup> Natomiast sól srebrowa pełni rolę utleniacza mającego na celu odtworzyć stopień utlenienia atomu palladu po reduktywnej eliminacji. Obliczenia kwantowo-mechaniczne wykazały również, że atom srebra może brać udział w utworzeniu metalocenowego pierścienia makrocyklicznego z utworzeniem pary Ag-Pd, która będąc chelatowana przez dwie cząsteczki anionu octanowego i koordynowana przez grupę

nitrylową obniża energię stanu przejściowego w porównaniu do pary Pd-Pd będącej wyjściowym obiektem badań.<sup>366</sup>

Pierwsza próba z wykorzystaniem templaty **T1** nie przyniosła spodziewanych rezultatów. Nie zaobserwowałem utworzenia jakiegokolwiek produktu olefinacji w żadnej pozycji pierścienia aromatycznego (Tabela 16, pozycja 1.). W celu zbadania wpływów reagentów na utworzenie produktu usuwałem lub zmieniałem stosowany reagent. Brak aminokwasu, ani zamiana na *N*-Boc-fenyloglicynę nie pozwoliły na otrzymanie produktu (Tabela 16, pozycje 2. i 3.). Obecność templaty w formie innej pochodnej amidu kwasu kwadratowego (**T2**, **T4**), tiomocznikowej (**T3**) lub jego brak także nie doprowadziły do utworzenia jakiegokolwiek produktu (Tabela 16, pozycje 4. do 7.). Po zmianie substratu na benzoesan etylu przeprowadziłem podobne rozważania nad wymianą poszczególnych substratów, takich jak zmiana aminokwasu na *N*-Boc-fenyloglicynę lub *N*-Boc-izoleucynę, zmiana soli srebra na octan lub węglan srebra (I) i ostatecznie zmiana rozpuszczalnika, jednakże w żadnym przypadku nie osiągnięto jakichkolwiek rezultatów (Tabela 16, pozycje 8. do 12.).

**Tabela 16.** Próby reakcji olefinacji estrów kwasu benzooesowego akrylanem metylu z wykorzystaniem templatów o szkielecie DACH-u na podstawie reakcji z rysunku przy zmianie podanych reagentów. Warunki reakcji jak na Schemacie 156.

L.P.	Substrat	Templat	Aminokwas	AgX	Rozpuszczalnik	Wynik
1.	Benzoesan metylu	<b>T1</b>	Ac-Gly-OH	AgOCOCF <sub>3</sub>	1,2-DCE	-
2.			Boc-Phg-OH			-
3.			-			-
4.		<b>T2</b>	Ac-Gly-OH			-
5.		<b>T4</b>				-
6.		<b>T3</b>				-
7.		-				-
8.	Benzoesan etylu	<b>T1</b>	Ac-Gly-OH	AgOAc	HFIP	-
9.			Boc-Phg-OH			-
10.			Boc-Ile-OH			-
11.			Boc-Ile-OH			Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
12.		<b>T2</b>	Ac-Gly-OH	AgOAc		-

Templaty **T7**, **T3**, **T1** i **T2** zostały wysłane do badań nad aktywnością katalityczną do współpracującej w tym temacie grupy badawczej z IIT Bombay Profesora Debabraty Maiti.

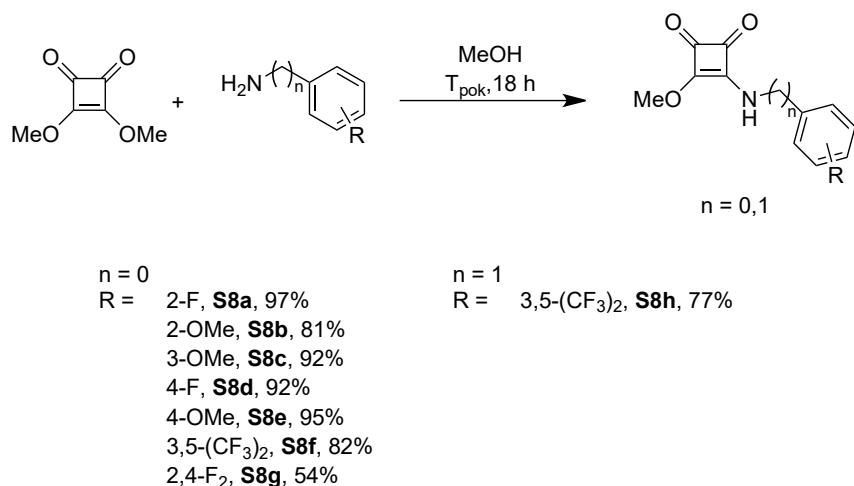
### 2.3. Templaty o szkielecie 2-aminoetanolu

Równocześnie z otrzymywaniem templatów o szkielecie DACHu przeprowadziłem syntezę templatów podobnych strukturalnie do wykorzystywanych w literaturze moczników<sup>364</sup> z zamienioną podjednostką donora wiązania wodorowego na amid kwasu kwadratowego w celu porównania aktywności i selektywności. Łącznik pomiędzy podjednostką a grupą koordynującą stanowił 2-aminoetanol będący produktem redukcji grupy karboksylowej glicyny. Zastąpienie 2-aminoetanolu inną zredukowaną pochodną aminokwasu prowadziłyby do otrzymania chiralnych templatów potencjalnie zdolnych do wspomaganiania

reakcji enancjoselektywnej C-H aktywacji, co wziąłem pod uwagę w trakcie planowania badań.

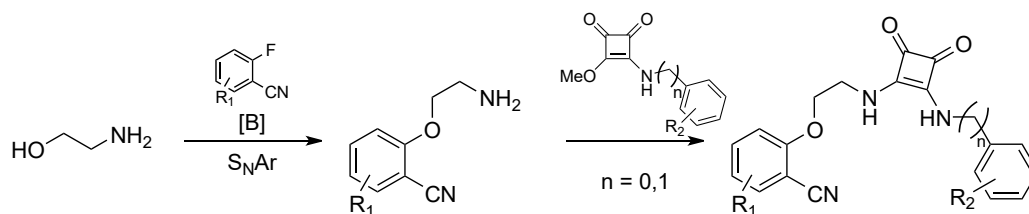
### 2.3.1. Synteza template'ów z podjednostką amidu kwasu kwadratowego

Syntezę template'ów rozpocząłem od przygotowania monoamidów kwasu kwadratowego **S8a** – **S8h** zgodnie ze zmienioną w niewielkim stopniu procedurą literaturową.<sup>367</sup> W reakcji estru dimetylowego kwasu kwadratowego z pochodnymi aniliny lub benzyloaminy otrzymałem z dobrymi wydajnościami substraty do syntezy template'ów o szkielecie 2-aminoetanolu z podjednostką amidu kwasu kwadratowego, które przedstawiono na Schemacie 157.



**Schemat 157.** Schemat syntezy monoamidów kwasu kwadratowego jako substratów do otrzymania template'ów o szkielecie 2-aminoetanolu z podjednostką amidu kwasu kwadratowego.

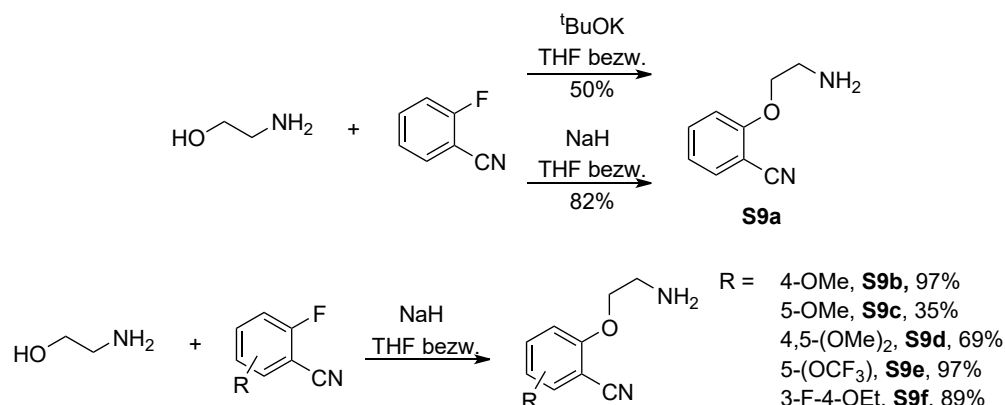
Następnie przystąpiłem do modyfikacji szkieletu 2-aminoetanolu na atomie tlenu. Na drodze substytucji nukleofilowej w pierścieniu aromatycznym dołączyłem ugrupowanie kierujące atom metalu na C-H aktywację. W tym celu za pomocą silnej zasady utworzyłem *in-situ* alkoholan będący nukleofilem zastępującym w dalszym etapie atomu fluoru w pochodnych 2-fluorobenzonitrylu, który ze względów elektronowych charakteryzuje się łatwością substytucji. Następnie wolne aminy w reakcji z monoamidami kwasu kwadratowego prowadziły do otrzymania końcowych template'ów z podjednostką amidu kwasu kwadratowego ze szkieletem aminoetanolu (Schemat 158).



**Schemat 158.** Ogólny schemat otrzymywania template'ów z podjednostką amidu kwasu kwadratowego o szkielecie 2-aminoetanolu.

Pierwszą próbą otrzymania 2-(2-aminoetoksy)benzonitrylu była procedura zaczerpnięta z literatury, która jako zasadę wykorzystywała *tert*-butanolan potasu.<sup>368</sup> Pozwoliło to na syntezę wolnej aminy **S9a** z wydajnością 50%. Zastąpienie zasady na mocniejszy wodorek sodu zwiększyło ją do 58%, a nawet 82% w ostatniej próbie.<sup>368</sup> Pozostałe pochodne

z dodatkowymi grupami donującymi lub wyciągającymi elektrony otrzymałem zgodnie z procedurą wykorzystującą wodorek sodu, wyniki zestawiono na Schemacie 159.

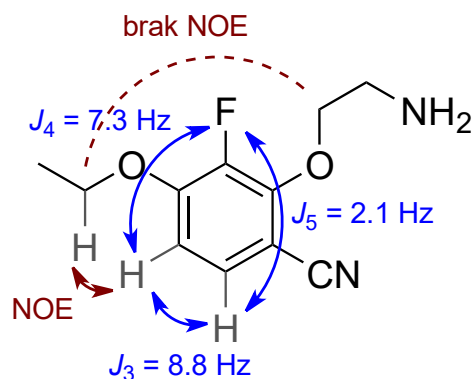


**Schemat 159.** Otrzymane wolne aminy w reakcji substytucji nukleofilowej w pochodnych 2-fluorobenzonitrylu z 2-aminoetanolem.

Największą trudnością w otrzymaniu wykazała się amina **S9c**. W pozycji *para* do odchodzącej grupy fluorkowej znajduje się silnie donująca elektrony do pierścienia grupa metoksyłowa ( $\sigma_p = -0.27$ ), która zwiększa gęstość elektronową na atomie węgla mającym charakter elektrofilowy utrudniając utworzenie przez nukleofila nowego wiązania węgiel-tlen, przez co ostateczna wydajność spadła. Odwrotna sytuacja nastąpiła w przypadku pochodnej **S9b** mającej grupę metoksyłową w pozycji *meta* ( $\sigma_m = +0.12$ ) w stosunku do grupy fluorkowej. Ze względu na znikomy wpływ efektów mezomerycznych i silny wpływ efektów indukcyjnych w tym położeniu grupa funkcyjna zmniejszyła gęstość elektronową na atomie węgla promując reakcję S<sub>N</sub>Ar. Nieco słabszą wydajność uzyskałem dla pochodnej z dwoma grupami metoksyłowymi **S9d**, gdzie mają one przeciwstawny wpływ na atom węgla w pozycji 2, przy czym delikatnie większą rolę pełni grupa w pozycji *para*. Bardzo dobrą wydajność otrzymałem również dla **S9e**, gdzie grupa trifluorometoksyłowa w pozycji *para* ( $\sigma_p = +0.35$ ) jako grupa wyciągająca elektrony poprzez silny efekt indukcyjny wspomaga reakcję S<sub>N</sub>Ar na atomie węgla z grupą fluorkową, w przeciwieństwie do zwykłej grupy metoksyłowej. Substrat dla aminy **S9f** posiadał dwie możliwe pozycje podatne na reakcję substytucji. Chociaż właściwości elektronowe obecnych podstawników sugerowało substytucję w pozycji 2, dla ustalenia ostatecznej struktury konieczne było wykonanie dodatkowych analiz magnetycznego rezonansu jądrowego, w tym efektu Overhausera.

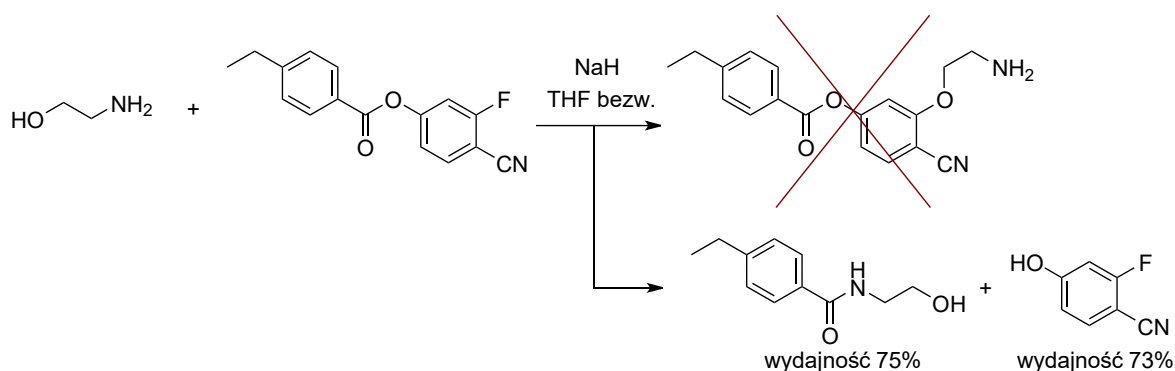
W widmie NOESY nie zaobserwowałem efektu Overhausera pomiędzy jakimkolwiek protonami grupy etoksyłowej i protonami grupy 2-aminoetoksyłowej, zatem były od siebie wystarczająco oddalone lub pomiędzy nimi występowało dodatkowe ugrupowanie. Efekt Overhausera zaobserwowałem z kolei dla protonów -CH<sub>2</sub>- (4.16 ppm) grupy etoksyłowej z protonem (6.70 ppm) w pierścieniu aromatycznym w pozycji *orto* w stosunku do grupy -OEt. Ten proton w widmie <sup>1</sup>H NMR jednocześnie sprzęgał się z pozostałym protonem (7.28 ppm) w pierścieniu ze stałą 8.8 Hz, a z pozostałym atomem fluoru ze stałą 7.3 Hz. Proton w pozycji *meta* w stosunku do grupy -OEt sprzęgał się z atomem fluoru ze stałą 2.1 Hz. Wielkości stałych sprzężenia *J*<sub>H-F</sub> mocno sugerują pozycje zajmowane przez protony

w stosunku do atomu fluoru i zgodnie z danymi pochodzącymi z literatury<sup>369</sup> oraz na podstawie widma NOESY ustalono strukturę **S9f**.



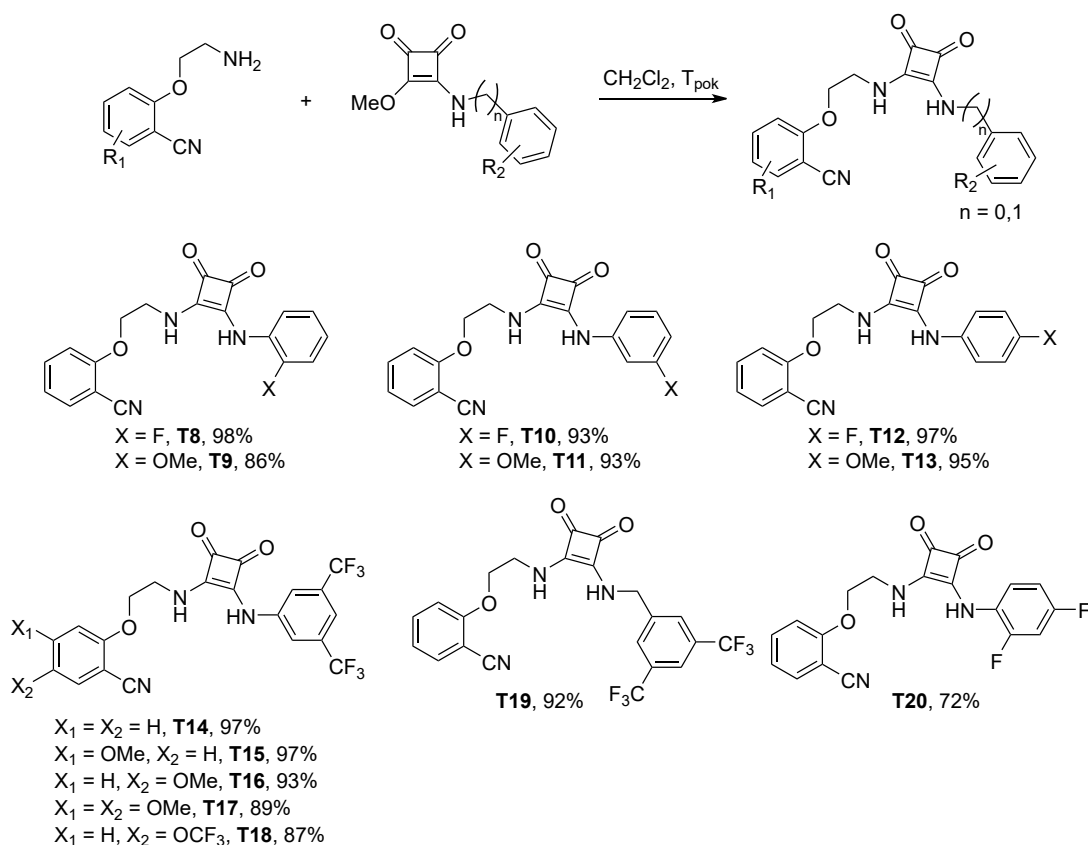
**Rysunek 50.** Zaobserwowane sprzężenia spinowo-spinowe oraz jądrowy efekt Overhausera dla aminy **S9f**. Wyróżniono protony pierścienia aromatycznego 7.28 ppm (dd,  $J = 8.8, 2.1$  Hz, 1H), 6.70 ppm (dd,  $J = 8.8, 7.3$  Hz, 1H) oraz 4.16 ppm (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H).

Do reakcji otrzymywania pochodnych 2-(2-aminoetoksy)benzonitrylu wzięłem również 4-etylobenzoesan 4-cyano-3-fluorofenyłu zakładając, że stanowi dobry substrat w reakcji  $S_NAr$  z 2-aminoetanolem. Analiza TLC mieszaniny poreakcyjnej wykazała obecność co najmniej dwóch produktów. Po oczyszczaniu chromatograficznym otrzymałem jako główny produkt 4-etylo-*N*-(2-hydroksy)benzamid. Zakwaszenie fazy wodnej po przeróbce preparatu poskutkowało powstaniem białego osadu, który wyekstrahowałem octanem etylu. Analiza  $^1H$  NMR wykazała, że drugim produktem jest 4-cyano-3-fluorofenol.



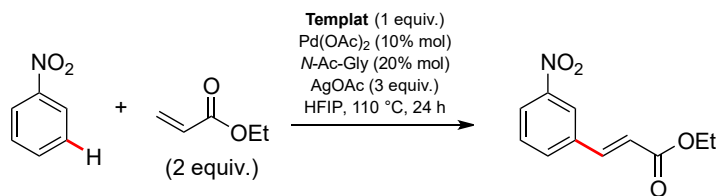
**Schemat 160.** Wynik reakcji 4-etylobenzoesanu 4-cyano-3-fluorofenyłu z 2-aminoetanolem w warunkach prowadzonych jak reakcje  $S_NAr$ .

Ostatnim etapem otrzymywania szkieletów z podjednostką amidu kwasu kwadratowego była reakcja amin z monoamidami. Syntezy cechowały się prostotą wykonania i efektywnością. Czystość i tożsamość uzyskanych szkieletów została potwierdzona analizami jądrowego rezonansu magnetycznego jak i spektrometrii mas. Struktury przedstawiono na Schemacie 161.



**Schemat 161.** Otrzymane końcowe struktury templatów o szkieletcie 2-aminoetanolu z podjednostką amidu kwasu kwadratowego do reakcji C-H aktywacji.

Templaty **T8**, **T9**, **T10**, **T11**, **T12**, **T13**, **T14**, **T15**, **T17**, **T19** i **T20** zostały wysłane do badań nad aktywnością katalityczną do współpracującej w tym temacie grupy badawczej z IIT Bombay Profesora Debabraty Maiti. Modelową reakcją była *meta*-olefinacja nitrobenzenu, w której żaden z badanych templatów nie wykazywał aktywności i nie pozwalał na przeprowadzenie C-H aktywacji. Jedynymi układami, z którymi z powodzeniem wprowadzono grupę alkenową do nitrobenzenu były pochodne mocznika z grupą nakierowującą przyłączoną do struktury biarylowej. Syntezę podobnych templatów opisano w podrozdziale 2.5.



**T8**, **T11**, **T14**, **T17**, **T19**, **T20** - brak reakcji

**Schemat 162.** Próby katalityczne templatów z podjednostką amidu kwasu kwadratowego w reakcji *meta*-olefinacji nitrobenzenu przeprowadzone przez grupę badawczą prof. Debabraty Maiti.

Obliczenia kwantowo-mechaniczne wykazały, że etapem determinującym szybkość reakcji była insercja olefiny przez utworzenie czterocząłowego pierścienia metalocenowego. Przeprowadzono również obliczenia bariery energii swobodnej trzech możliwych geometrii stanu przejściowego insercji w pozycji *ortho*, *meta* oraz *para*, które wykazały najmniejszą

wartość  $\Delta G$  dla C-H aktywacji w pozycji *meta*. Struktura całego templaty umożliwiła utworzenie niemalże liniowych wiązań wodorowych z obydwoma atomami tlenu grupy nitrowej substratu, co korzystnie wpłynęło na energię całego układu.

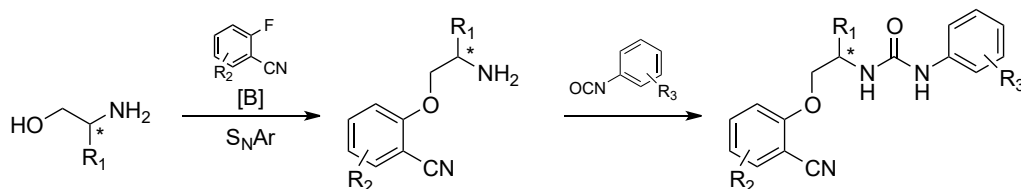
Na podstawie części badań opisanych w tym podrozdziale w trakcie przygotowywania jest manuskrypt o *meta*-olefinacji pochodnych nitrobenzenu i karbonylowych związków aromatycznych za pomocą templatów z podjednostką donora wiązania wodorowego. Prace wykonano we współpracy z grupą prof. Debabraty Maiti oraz prof. Bhaskar Mondal.

## 2.4. Templaty mocznikowe o szkielecie 2-aminoetanolu

Nieudane eksperymenty z templatami z podjednostką amidu kwasu kwadratowego mogą mieć związek ze zdolnością tworzenia trwałych kompleksów z kationami poprzez dwa atomy tlenu. Amidy wykazują większą tendencję do kompleksowania od grupy karbonylowej moczników ze względu na większą polaryzowalność i uwspólnianie gęstości elektronowej z kationem.<sup>370</sup> Czynniki te sprawiły, że silniejsze kompleksowanie palladu prawdopodobnie uniemożliwiło C-H aktywację. Mając to na względzie oraz istniejące precedensy literaturowe<sup>362–364</sup>, w dalszych badaniach nad wykorzystywaniem donorów wiązania wodorowego w reakcjach C-H aktywacji syntezowałem i sprawdzałem aktywność katalityczną templatów z podjednostką mocznika.

### 2.4.1. Synteza templatów

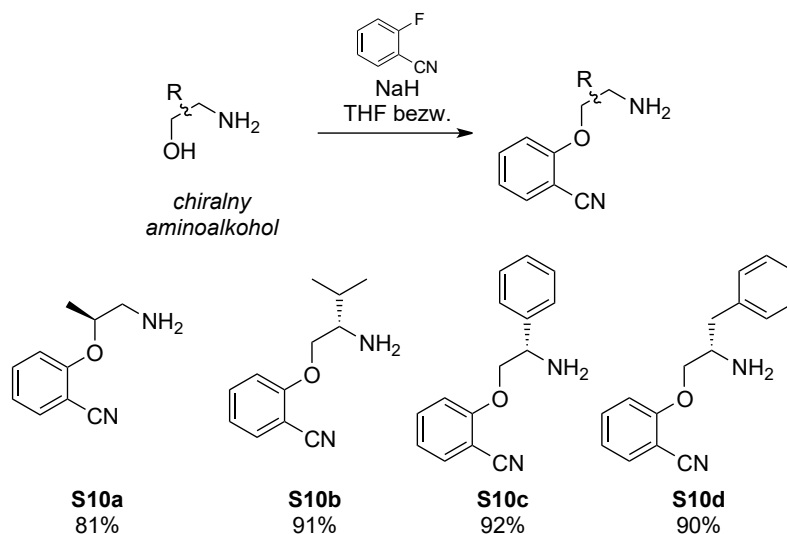
Synteza templatów mocznikowych wykorzystuje podobną ścieżkę, co templaty o strukturze amidów kwasu kwadratowego, z tym że w ostatnim etapie zamiast monoamidów używa się pochodnych izocyjanianu fenylu, które w obecności nukleofilowego atomu azotu z wolnej aminy tworzą ugrupowanie mocznikowe pełniące rolę donora wiązania wodorowego. Związki te o szkielecie 2-aminoetanolu z grupą benzonitrylu jako grupą koordynującą wykorzystywano z powodzeniem w reakcjach *meta*-olefinacji karbonylowych związków aromatycznych.<sup>364</sup> Jednak ze względu na nieznane szeroko enancjoselektywne reakcje kierowanej C-H aktywacji wykorzystujące templaty zdecydowano się na skierowanie się ku pochodnym zawierających strukturę chiralnego aminoalkoholu (Schemat 163).



**Schemat 163.** Ogólny schemat otrzymywania chiralnych templatów mocznikowych o szkielecie aminoalkoholi pochodnych aminokwasów.

Otrzymywanie chiralnych amin **S10a** – **S10d** z fragmentem kierującym atom metalu na C-H aktywację wykonałem podobnie, jak w podrozdziale 2.3.1 (Schemat 159). 2-Fluorobenzonitryl ulegał reakcji substytucji nukleofilowej z generowanym *in-situ*

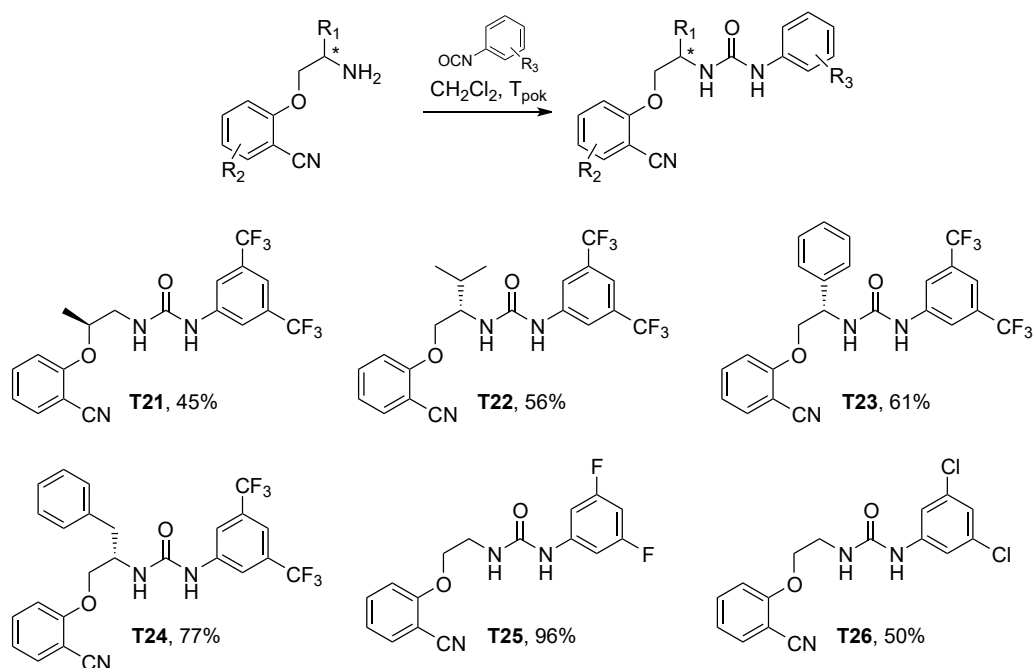
chiralnym aminoalkoholanem tworząc wolne aminy z dobrymi wydajnościami. W jednym przypadku do syntezy wziąłem izomer alaninolu, czyli (*S*)-1-aminopropan-2-ol. Wyniki tych reakcji zaprezentowano na Schemacie 164.



**Schemat 164.** Otrzymane wolne aminy w reakcji substytucji nukleofilowej  $S_NAr$  w 2-fluorobenzonitrylu z chiralnymi aminoalkoholami.

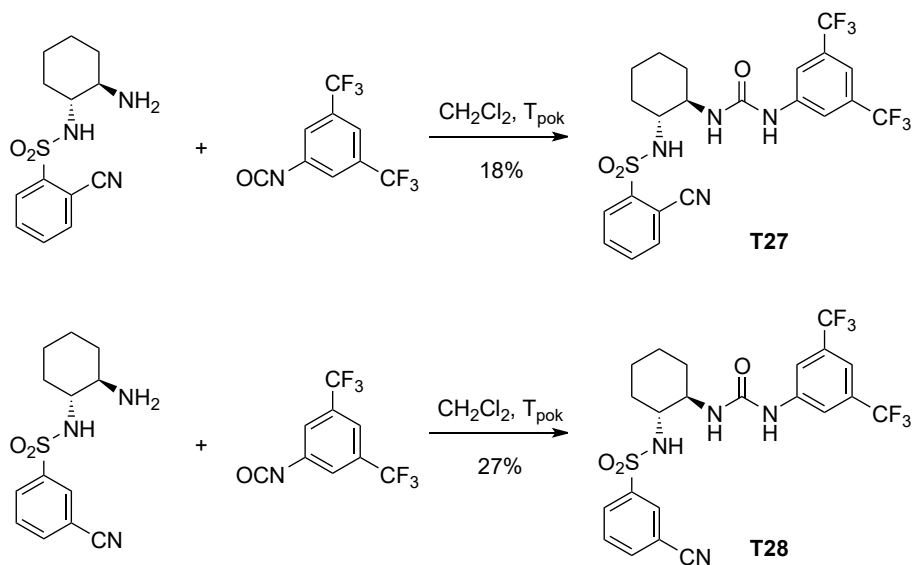
Następnie otrzymałem szereg templatów mocznikowych wykorzystując podstawione w pozycjach 3 i 5 pochodne izocyjanianu fenylu. Aby zwiększyć kwasowość wiązań N-H i tym samym siłę wiązań wodorowych stabilizujących stan przejściowy kompleksu substrat-templat-metal, wybrałem grupy wyciągające elektrony, takie jak atomy fluoru, chloru czy grupy trifluorometylowe. Reakcje charakteryzowały się umiarkowanymi wydajnościami, ponieważ izocyjaniany jako dobre elektrofile są wrażliwe na obecność wody podczas przechowywania i reakcji. Obok końcowych templatów otrzymywałem również pewną ilość symetrycznego bismocznika, który tworzył się podczas długiego i nieodpowiedniego przechowywania izocyjanianu. Wyniki przedstawiono na Schemacie 165.





**Schemat 165.** Otrzymane końcowe struktury templatów mocznikowych o szkielecie 2-aminoetanolu lub chiralnych aminoalkoholi do reakcji C-H aktywacji.

W tej samej reakcji otrzymałem dodatkowo dwa moczniki wychodząc z pochodnych *trans*-1,2-diaminocykloheksanu. Wydajności były dość niskie, a same reakcje wymagały dokładnego oczyszczania chromatograficznego ze względu na obecność wielu frakcji produktów ubocznych.

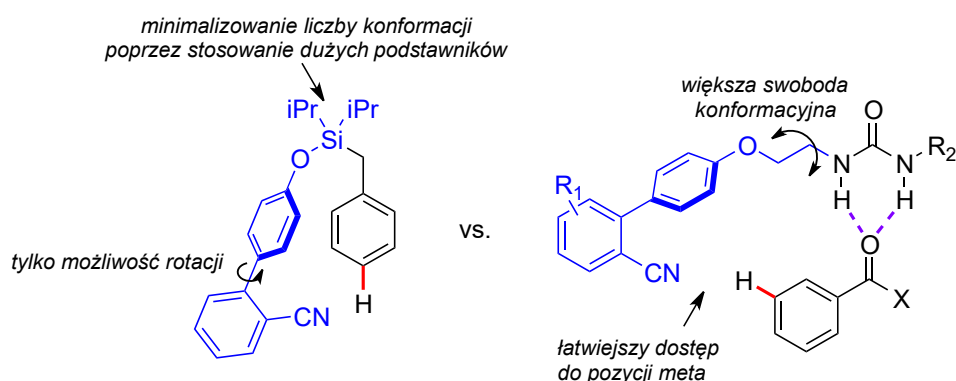


**Schemat 166.** Otrzymane templaty mocznikowe o szkielecie (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocykloheksanu do reakcji C-H aktywacji.

Templaty **T21**, **T22**, **T23**, **T24**, **T25**, **T26**, **T27** i **T28** zostały wysłane do badań nad aktywnością katalityczną do współpracującej w tym temacie grupy badawczej z IIT Bombay Profesora Debabraty Maiti.

## 2.5. Templaty mocznikowe o szkielecie bifenyłu i 2-aminoetanolu

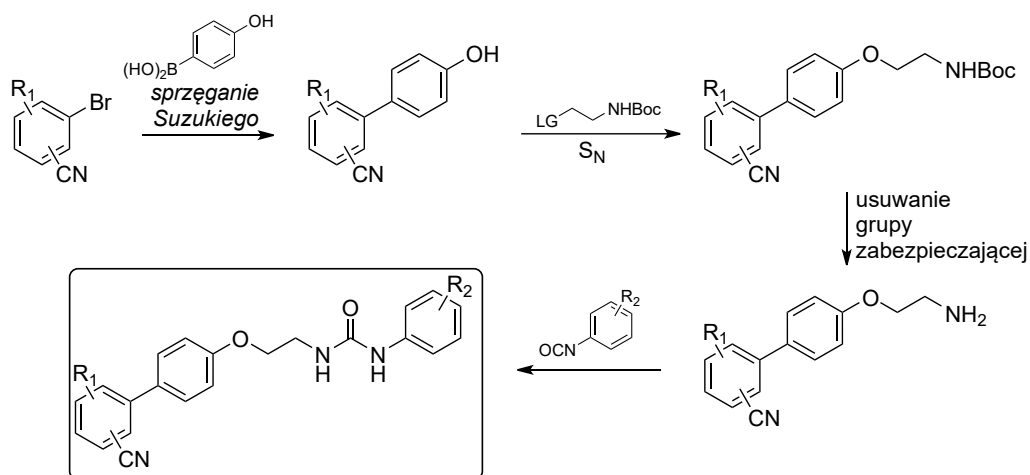
Struktura bifenyłu kilkakrotnie pojawiała się jako łącznik w grupach kierujących w reakcjach C-H aktywacji. Zaletą jej jest liniowa struktura pozwalająca jedynie na rotację wokół własnej osi eliminując liczbę możliwych konformacji. Jednakże rozmiar bifenyłu sprawia, że użycie tego szkieletu ograniczyło się do aktywacji w pozycji *para*, przykładowo w reakcjach olefinacji<sup>371,372</sup>, silylowania<sup>373</sup> lub cyjanowania.<sup>374</sup> Wielkość grupy mogłaby być atutem w zastosowaniu w strukturach templatów do C-H aktywacji zwiększając obszar centrum aktywnego donora wiązania wodorowego i pozwalając na reakcje z bardziej wymagającymi przestrzennie substratami. Wprowadzenie elastycznego dodatkowego elementu w łączniku może wprowadzić zwiększyć stopnie swobody cząsteczki, ale pozwoliłoby na lepsze dopasowanie grupy kierującej w okolice pozycji *meta* substratu (Rysunek 51).



**Rysunek 51.** Porównanie możliwości grupy bifenyłowej w roli grupy kierującej (**Prawo**) lub elementu templatów (**Lewo**) w reakcjach C-H aktywacji. Strukturę po prawej zaczerpnięto z publikacji.<sup>371</sup>

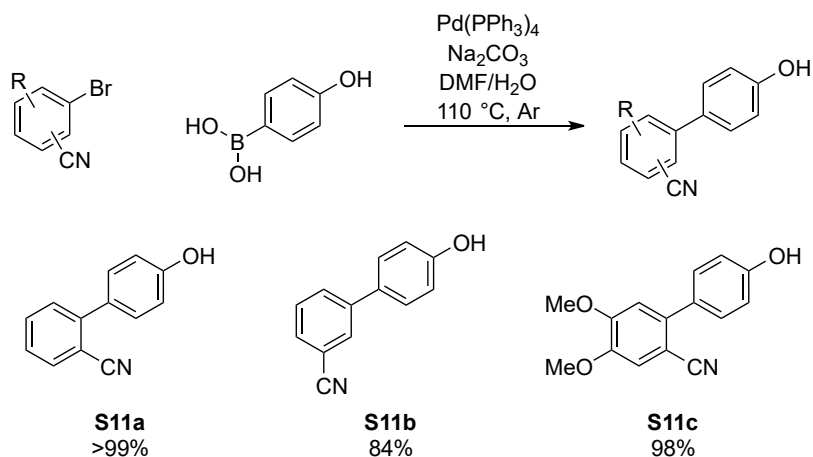
### 2.5.1. Synteza templatów

Synteza templatów o szkielecie aminoalkoholu i bifenyłu wymagała innego podejścia od pochodnej 2-cyjanobenzenu ze względu na brak grup funkcyjnych sprzyjających reakcji  $S_NAr$  przy przyłączaniu części aminoalkoholowej (Schemat 159). Próby wykazały brak postępu reakcji substytucji nukleofilowej 4-arylo-4-fluorobenzenu z alkoholami. Należało zatem zamienić role substratów i w tym celu zdecydowałem się na wprowadzenie grupy opuszczającej w strukturę aminoalkoholu oraz syntezę substratu aryłowego z nukleofilową grupą hydroksylową.



**Schemat 167.** Schemat otrzymywania templatów mocznikowych ze szkieletem bifenyli i 2-aminoetanolu.

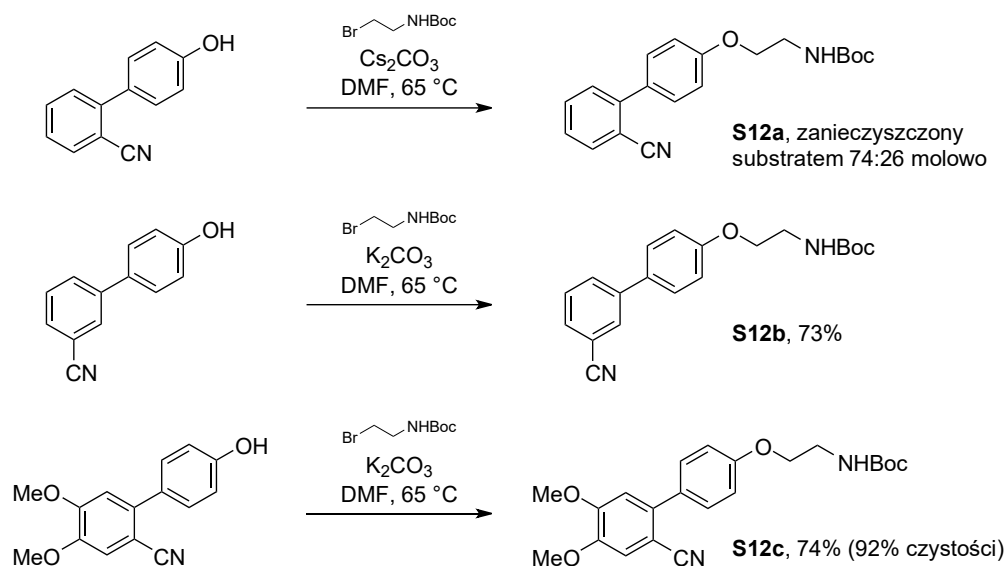
4'-hydroksy-[1,1'-bifenylo]-2-karbonitryl otrzymałem w reakcji sprzężenia Suzukiego pomiędzy kwasem 4-hydroksyfenyloboronowym i 2-bromobenzonitrylem zgodnie z procedurą literaturową.<sup>375</sup> Taką samą procedurę zastosowałem do otrzymania izomeru z grupą nitylową w pozycji 3 oraz do pochodnej 4,5-dimetoksyowej. Reakcje charakteryzowały się bardzo dobrymi wydajnościami, wyniki przedstawiono na Schemacie 168.



**Schemat 168.** Otrzymywanie pochodnych 4'-hydroksy-[1,1'-bifenylo]-karboksynitrylu w reakcji sprzężenia Suzukiego oraz wydajności uzyskanych produktów.

Do pierwszych prób otrzymywania kolejnego produktu pośredniego użyłem handlowo dostępnego 2-bromo-*N*-(*tert*-butoksykarbonylo)aminoetanu. Jako zasadę zastosowałem węglan cezu, a rozpuszczalnikiem był polarny i aprotyczny dimetyloformamid. Ze związkiem **S11a** uzyskałem mieszaninę produktu **S12a** z nieprzereagowanym fenolem w stosunku 74:26 molowo. W kolejnej próbie z **S11b** wykorzystałem węglan potasu jako zasadę i uzyskałem czysty produkt **S12b** z wydajnością 73%. Jednakże dla substratu **S11c**

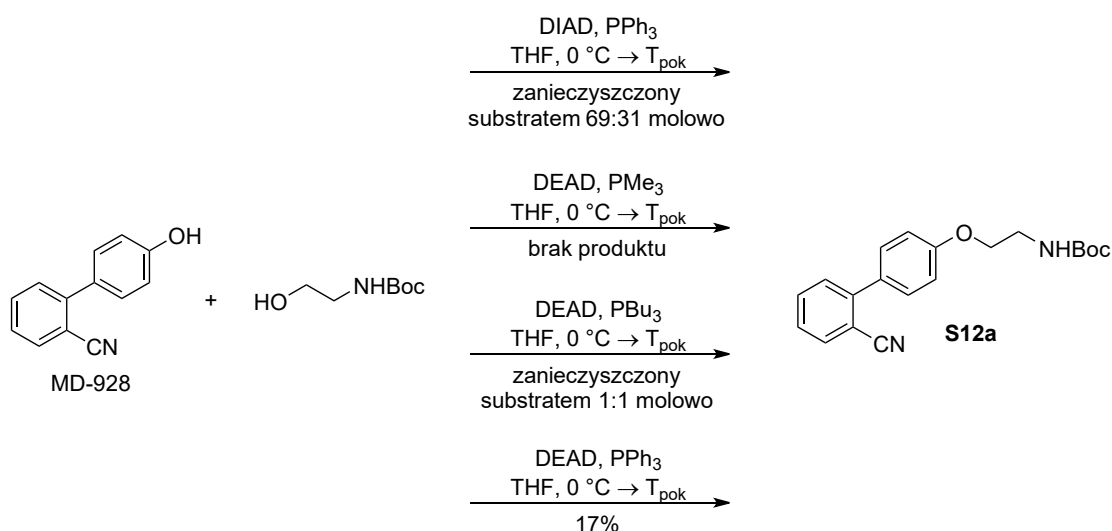
w tych warunkach ponownie uzyskałem mieszaninę nieprzereagowanego fenolu i produktu **S12c** w stosunku 88 : 12 molowo. Wyniki zestawiono na Schemacie 169.



**Schemat 169.** Wyniki reakcji otrzymywania zabezpieczonych grupami Boc amin w reakcji substytucji nukleofilowej.

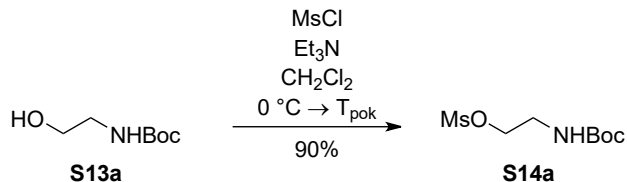
Chiralne pochodne 2-bromo-*N*-(*tert*-butoksykarbonylo)aminoetanu z grupami w pozycji 1, czyli będące strukturalnie podobnymi do aminokwasów są handlowo trudno dostępne. Ich synteza obarczona jest koniecznością wykorzystywania niebezpiecznych substancji, jak czterobromek węgla, lub możliwością racemizacji przy reakcjach ewentualnego zamknięcia i otwarcia pierścienia azyrydyny. W poszukiwaniu dogodnej metody modyfikacji grupy hydroksylowej aminoalkoholu zdecydowałem się na próby reakcji Mitsunobu. W łagodnych warunkach w obecności trójpodstawionej fosfiny i estru kwasu azodikarboksylowego grupa hydroksylowa alkoholu przekształcana jest w łatwo odchodzącą grupę oksyfosfoniową, która promuje substytucję nukleofilową S<sub>N</sub>2 na podstawionym atomie węgla.

W pierwszej próbie otrzymywania produktu pośredniego **S12a** zastosowałem trifenylofosfinę i azodikarboksylan diizopropylu (DIAD). Uzyskałem frakcję produktu zawierającą substrat w stosunku 69:31 molowo, która zawierała pozostałe zanieczyszczenia. W poszukiwaniu lepszych warunków zmieniałem stosowane odczynniki reakcji. W parze azodikarboksylan dietylu (DEAD) i trimetylofosfina nie zaobserwowałem powstawania produktu. Przy zmianie na tributylfosfinę uzyskałem mieszaninę produkt-substrat w stosunku 1:1 molowo. Z kolei przy trifenylofosfinie udało się uzyskać czysty produkt, ale tylko z wydajnością 17%. Wyniki przedstawiono na Schemacie 170.



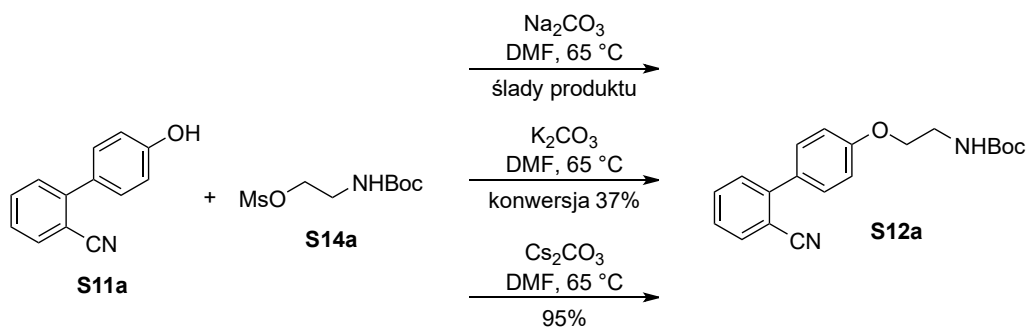
**Schemat 170.** Próby syntezy substratu **S12a** za pomocą reakcji Mitsunobu w obecności różnych reagentów.

Po niepowodzeniu syntezy substratu za pomocą reakcji Mitsunobu przy otrzymywaniu substratu **S12a**, zwróciłem się ponownie do klasycznej substytucji nukleofilowej. Tym razem zdecydowałem się na wprowadzenie grupy metanosulfonowej na atomie azotu aminoalkoholu, aby utworzyć aktywny ester. W tym celu zabezpieczony grupą *tert*-butoksykarbonylową 2-aminoetanol **S13a** przekształciłem za pomocą chlorku mesylu w ester **S14a** z wydajnością 90%. Związek ten jest wrażliwy na wilgoć i temperaturę i był przechowywany w atmosferze argonu w lodówce.



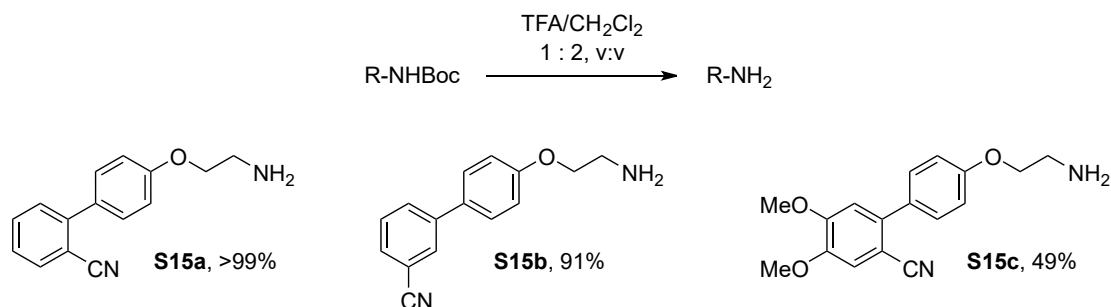
**Schemat 171.** Otrzymywanie mesylanu Boc-zabezpieczonego 2-aminoetanolu **S14a**.

Następnie wykorzystałem podobne warunki, jak na Schemacie 169. Przy zastosowaniu węgla sodu analiza <sup>1</sup>H NMR wykazała tylko ślady produktu. Z węglem potasu konwersja substratu wyniosła tylko 37%. Dopiero użycie silnej zasady, jaką jest węgiel ceszu doprowadziło do otrzymania czystego produktu z wydajnością 95%.



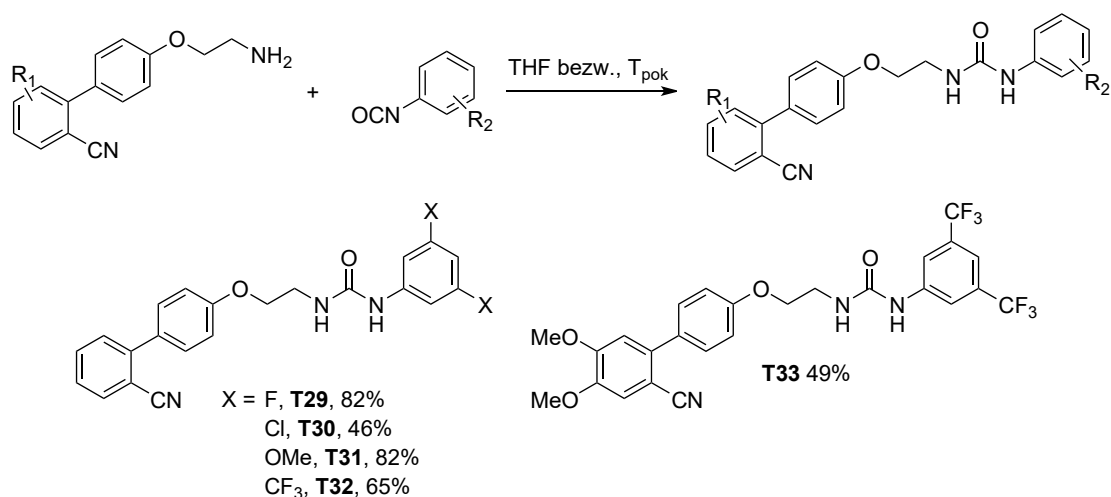
**Schemat 172.** Próby syntezy substratu **S12a** wychodząc od fenolu **S11a** i mesylanu **S14a** w obecności zasad o rosnącej zasadowości.

Usuwanie grupy zabezpieczającej przeprowadziłem za pomocą roztworu kwasu trifluorooctowego w dichlorometanie w stosunku 1:2 objętościowo. Po oczyszczeniu chromatograficznym otrzymałem wolne aminy **S15a** oraz **S15b** z dobrymi wydajnościami. Przy otrzymywaniu **S15c** za substrat wziąłem mieszaninę poreakcyjną z próby jego syntezy z 2-bromo-*N*-Boc-etyloaminą. Również otrzymałem czystą aminę, ponieważ współczynnik opóźnienia  $R_f$  znacząco różni się od fenolu **S11c**, jednakże wydajność była znacząco niższa od pozostałych amin. Wyniki przedstawiono na Schemacie 173.



**Schemat 173.** Otrzymane wolne aminy do syntezy ligandów o szkielecie 2-aminoetanolu i bifenylu.

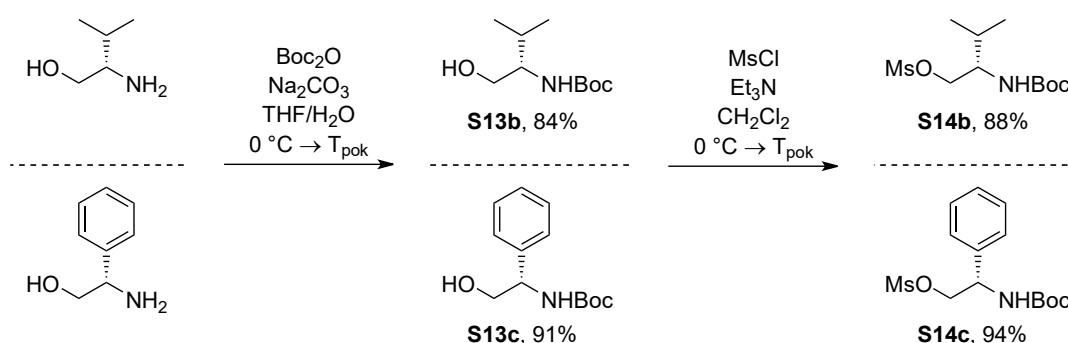
Otrzymane wolne aminy wykorzystano w reakcji syntezy templatów mocznikowych. Tak jak w podrozdziale 2.4.1, użyłem pochodnych izocyjanianu fenylu z grupami wyciągającymi elektrony, ale również z grupami metoksyłowymi. Reakcje charakteryzowały się dobrymi wydajnościami, lecz wymagającymi warunkami oczyszczania. W pierwszej kolejności stosowałem mieszaninę  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan w gradiencie z 1 : 1 do czystego dichlorometanu objętościowo, aby usunąć nieprzereagowany izocyjanian i bismocznik, produkt hydrolizy i następczej reakcji aminy z izocyjanianem. Następnie dodawałem 10% polarnego octanu etylu, aby uzyskać końcowe moczniki w postaci białego osadu. Struktury otrzymanych moczników i ich wydajności przedstawiono na Schemacie 174.



**Schemat 174.** Otrzymane templaty mocznikowe o szkielecie 2-aminoetanolu i bifenylu do reakcji C-H aktywacji.

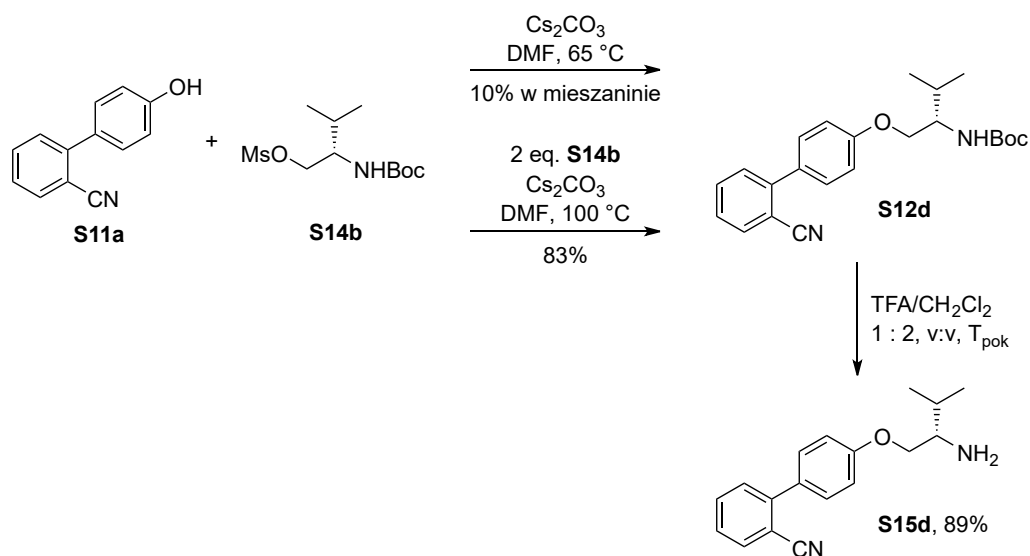
Znacznie większym wyzwaniem syntetycznym charakteryzowało się otrzymywanie chiralnych templatów wychodząc od aminoalkoholi pochodnych aminokwasów. Zabezpieczenie grupy aminowej ugrupowaniem Boc w (*S*)-walinolu i (*S*)-fenyloglicynie

zgodnie z procedurą literaturową<sup>376</sup> przebiegało z bardzo dobrymi wydajnościami. Również przeprowadzenie alkoholi w aktywne estry kwasu metylosulfonowego okazało się być wydajne (Schemat 175).



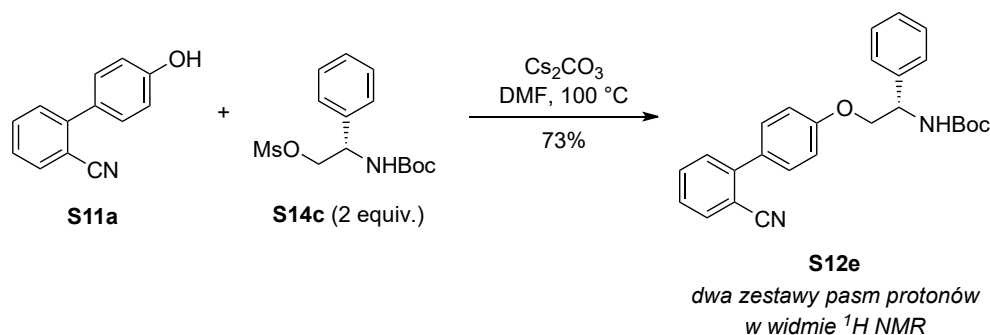
**Schemat 175.** Otrzymywanie estrów kwasu metanosulfonowego zabezpieczonych chiralnych aminoalkoholi.

W reakcji substytucji nukleofilowej na mesylenie **S14b** zastosowałem takie same warunki, jak w przypadku otrzymywania achiralnego substratu **S12a** (Schemat 172, trzecia reakcja). Wynik okazał się być poniżej oczekiwań, ponieważ otrzymałem frakcję produktu wraz z substratem w stosunku 41 : 59 molowo. Przełożyło się to ostatecznie na 10% produktu w całej mieszaninie poreakcyjnej. Założyłem, że temperatura reakcji była zbyt niska, aby przeprowadzić skutecznie substytucję na tyle szybko, żeby nie uległ zniszczeniu mesylian. Zdecydowałem się na zwiększenie temperatury do 100 °C, co pozwoliło na zwiększenie szybkości reakcji, jednak poskutkowało szybszym rozpadem mesylianu przed całkowitym przereagowaniem fenolu. Wymagało to zatem dodania kolejnej porcji mesylianu jako pół ekwiwalentu po 3 godzinach i kolejne pół ekwiwalentu po kolejnych 3 godzinach, po czym zostawiłem mieszaninę w 100 °C na 14 godzin. Pozwoliło to na otrzymanie substratu **S12d** z 83% wydajnością. Następnie odbezpieczyłem ugrupowanie aminowe w roztworze kwasu trifluorooctowego i dichlorometanu i uzyskałem wolną aminę **S15d** z wydajnością 89%.



**Schemat 176.** Próby otrzymania substratu **S12d** z wykorzystaniem mesylianu *N*-Boc-walinolu **S14b** oraz następcze usunięcie grupy zabezpieczającej prowadzące do produktu **S15d**.

Przy zastosowaniu chiralnego mesylanu **S14c** zaobserwowałem podobną sytuację, w której zbyt niska temperatura reakcji nie pozwoliła na zajście reakcji substytucji. Podniesienie temperatury wraz z dodawaniem porcjami substratu pozwoliło na otrzymanie produktu z 73% wydajnością. Jednakże widmo  $^1\text{H NMR}$  wykazało, że każdy z sygnałów był podwojony, z czego w części alifatycznej (od 3.0 do 5.5 ppm) różnice przesunięć pomiędzy podwojonymi pasmami była największa. Pierwotnie założyłem, że było to spowodowane obecnością rotamerów. Widmo w metanolu- $d_4$  w podwyższonej temperaturze również wykazało podwojone sygnały.

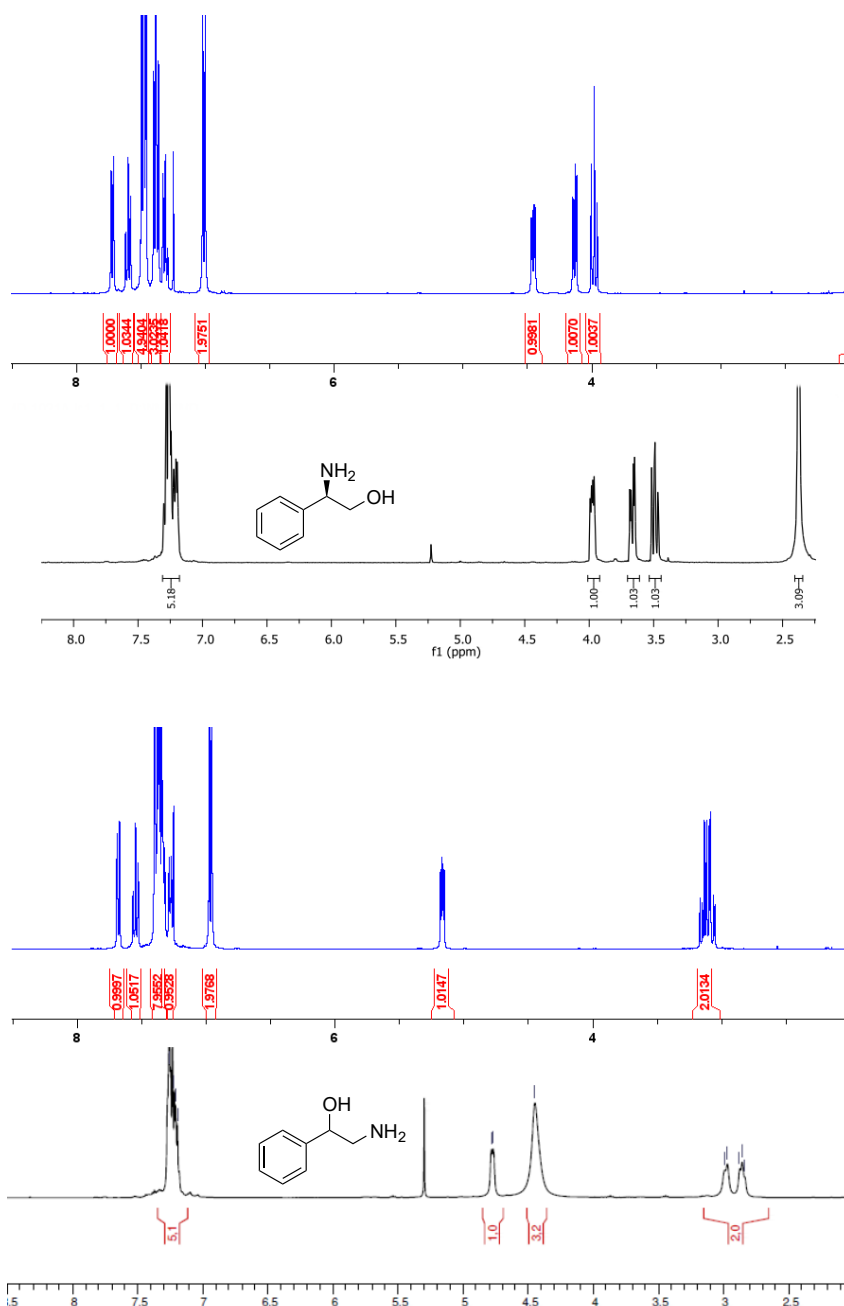


**Schemat 177.** Próby otrzymania substratu **S12e** z wykorzystaniem mesylanu *N*-Boc-fenyloglicynolu **S14c**.

Dopiero po usunięciu grupy zabezpieczającej za pomocą kwasu trifluorooctowego okazało się, że otrzymałem dwa produkty na etapie substytucji nukleofilowej. Związki te wykazują podobne widma, jeśli chodzi o liczbę protonów, ale wykazują znaczne różnice w części alifatycznej. Pasma pochodzące od protonu  $-\text{CH}-$ , czyli w najbliższym sąsiedztwie podstawnika fenyłowego będące dubletem dubletów dla obu produktów różnią się o około 0.7 ppm. Dla jednego z produktów jest ono silnie odsłonięte, co sugeruje, że oprócz grupy fenyłowej pojedynczy proton znajduje się blisko atomu silnie elektroujemnego. Porównanie widm protonowych otrzymanych produktów z założonymi analogicznymi strukturalnie aminoalkoholami pozwoliło na identyfikację struktur (Rysunek 52), jednakże tylko dogłębna



analiza strukturalna technikami innymi od NMR może pomóc przypisać ostateczną strukturę do konkretnej frakcji produktu.

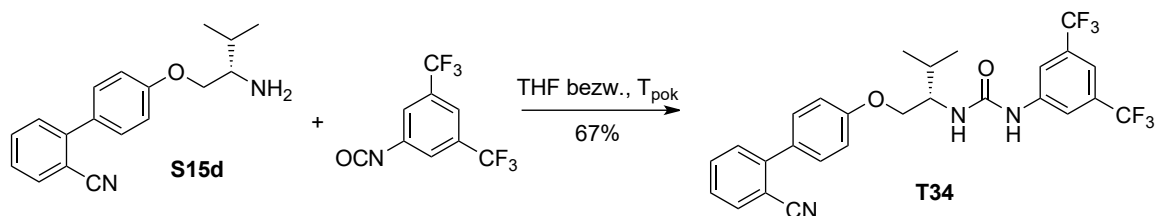


**Rysunek 52.** Porównanie widm uzyskanych dwóch frakcji po usunięciu grupy zabezpieczającej z **S12e** z literaturowymi widmami 2-amino-2-fenyletanolu (**Góra**) i 2-amino-1-fenyletanolu (**Dół**).

Nie znane są dokładne przyczyny przegrupowania pierścienia w reakcji substytucji nukleofilowej. Pierwsza hipoteza zakłada działanie mechanizmu  $S_N1$  równocześnie z  $S_N2$ , co mogłoby wytłumaczyć przegrupowanie w kierunku bardziej trwałego kationu, jednakże aprotyczne środowisko reakcji promuje w niewielkim stopniu taką ścieżkę substytucji nukleofilowej. Drugą hipotezą jest możliwa wewnątrzcząsteczkowa substytucja nukleofilowa w **S13c** w warunkach zasadowych, ale jedynym doniesieniem literaturowym jest taka reakcja w mesylamidzie mesylanu fenyloglicynolu, w dodatku zachodzi ona w obecności silnej zasady jaką jest wodorek sodu. Poza tym otwarcie pierścienia

azyrydynowego za pomocą nukleofila jest wysoce regioselektywne i prowadziłyby do otrzymania zakładanego produktu **S12e**, tylko że z racemizacją.

W ostateczności zdecydowano się tylko na otrzymanie mocznika z pochodnej walinołu, który uzyskano w reakcji z izocyjanianem fenylu z dobrą wydajnością.

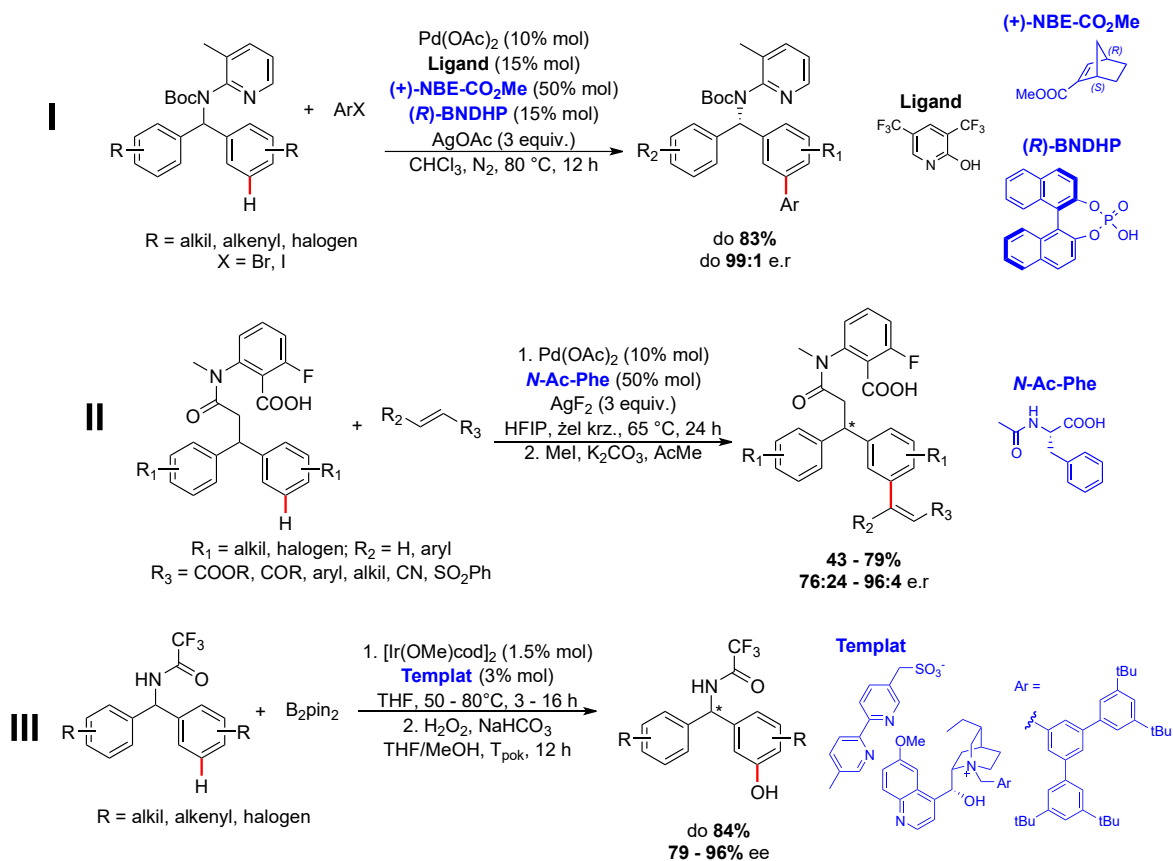


Schemat 178. Otrzymywanie templaty mocznikowej o szkielecie (S)-walinołu i bifenyłu **T34**.

### 2.5.2. Badania efektywności katalitycznych

Jedyną możliwością enancjoselektywnej C(sp<sup>2</sup>)-H aktywacji jest tylko reakcja desymetryzacji lub alkilacji, która jednak nie była dotychczas badana. Desymetryzacja może nastąpić na substracie C-H aktywowanym albo na substracie przyłączanym do struktury pierścienia, co w tym drugim przypadku także nie było obiektem zainteresowania badaczy. W dużej mierze reakcje desymetryzacji poprzez C-H aktywacji ograniczają się do wprowadzania grup funkcyjnych w pozycje *orto* jednego z dwóch podstawników arylowych prochiralnej cząsteczki. Do koordynacji metalu wykorzystywano grupę pirydynową<sup>377</sup>, karbonylową<sup>378,379</sup> lub fosforylową.<sup>380,381</sup>

Desymetryzacje na drodze C-H aktywacji w pozycji *meta* są wciąż mało zbadane. W *meta*-arylowaniu połączonej z desymetryzacją wykorzystano parę chiralny ligand/chiralny mediator w celu otrzymania optycznie czynnych pochodnych benzhydrolominy.<sup>382</sup> Kluczowe okazało się wykorzystanie (+)-NBE-CO<sub>2</sub>Me, zdolnego do kierowania atomu palladu w pozycję *meta* po etapie *orto*-aktywacji i insercji (reakcja Catellani). Dalsze próby optymalizacyjne wykazały, że dodatek chiralnego kwasu fosforowego korzystniej wpływał na selektywność norbornenu i prowadził do otrzymania produktu z wysokim stosunkiem enancjomerycznym (Schemat 179, Reakcja I). Metoda okazała się skuteczna również w desymetryzacji pochodnych (2,2'-diaryloetylo)aminy lub rozdziału kinetycznego racemicznych pochodnych aminokwasów.



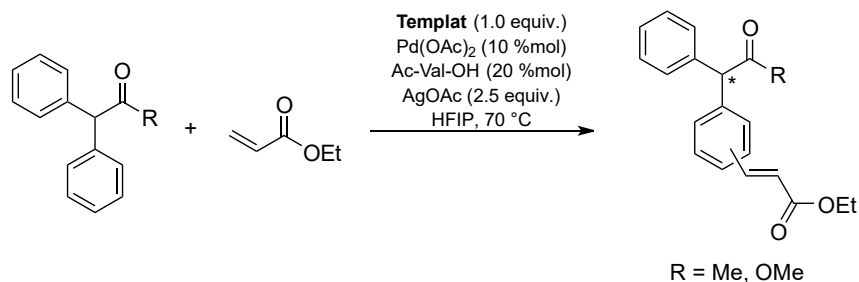
**Schemat 179.** Przykłady enancjoselektywnych reakcji kierowanych C-H aktywacji w pozycji *meta*. *meta*-Arylowanie pochodnych benzhydryloaminy z wykorzystaniem palladu i chiralnego mediatora (**Reakcja I**), *meta*-olefinacja pochodnych amidu kwasu 3,3-diarilopropionowego z wykorzystaniem palladu i chiralnego ligandu (**Reakcja II**) oraz *meta*-borylacja pochodnych benzhydryloaminy z wykorzystaniem irydu i chiralnej pary jonowej w roli templaty (**Reakcja III**).

Inną strategię wybrano w kierowanej *meta*-olefinacji pochodnych kwasu 3,3-difenylopropionowego za pomocą grupy kierującej.<sup>383</sup> Koordynację metalu osiągnięto za pomocą grupy benzenokarboksylowej, natomiast za desymetryzację odpowiadał chiralny ligand, który był *N*-acetylo-*(S)*-fenyloalaniną. Odpowiedni dobór reagentów pozwolił na uzyskanie wysokich stosunków enancjomerycznych, również dla innych pochodnych kwasu 3,3-difenylopropionowego lub innych stosowanych alkenów, ale otrzymywano je jako mieszaniny mono- i di-olefinowanych produktów (Schemat 179, Reakcja II). Wykorzystanie chiralnego ligandu umożliwiło również desymetryzację poprzez *meta*-arylowanie, jednakże należało zmienić warunki reakcji.

Jedynym udokumentowanym przypadkiem z wykorzystaniem templatów tworzących oddziaływania niekowalencyjne z substratem podczas enancjoselektywnej C-H aktywacji w pozycji *meta* jest borylacja pochodnych benzhydryloaminy.<sup>384</sup> Reakcja wykorzystywała kompleks irydu jako katalizator, natomiast templat posiadał strukturę 2,2'-bipirydyli jako grupę koordynującą oraz grupę sulfonową w postaci soli z chiralnym kationem. Utworzone wiązania wodorowe części amidowej substratu z anionem sulfonowym pozwoliły na kierowanie bipirydyli insercji metalu w pozycji *meta*, jednocześnie przeciwjon, jakim była alkilowana dihydrochinina, indukował transfer chiralności poprzez umożliwienie aktywacji

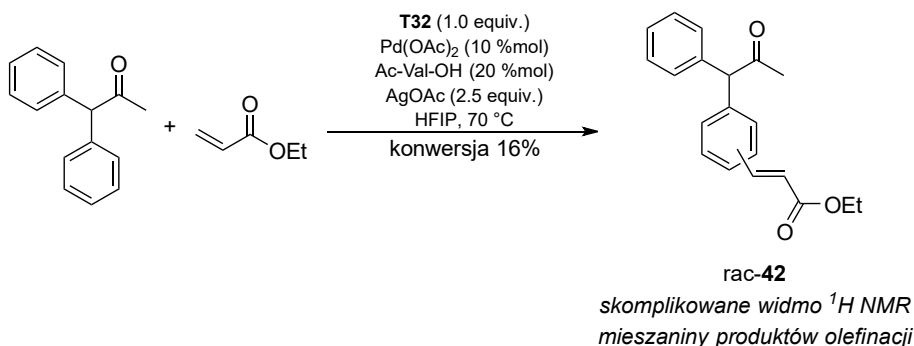
tylko na odpowiednim pierścieniu arylovym. Następnie utlenianie prowadziło do otrzymania optycznie czynnych pochodnych fenolu. Metoda okazała się skuteczna również dla innych pochodnych zawierających ugrupowania w pozycji *meta*, a nawet *orto* wykazując wysoką regioselektywność i enancjoselektywność (Schemat 179, Reakcja III).

Do prób desymetryzacji wybrałem pochodne prochiralnych  $\alpha,\alpha$ -dwupodstawionych związków karbonylowych będących akceptorami wiązania wodorowego przez atom tlenu. Przy wyborze substratu kierowałem się ponadto koniecznością utrzymania prochiralnego atomu węgla w bliskości pierścienia aromatycznego, aby nowo powstałe asymetryczne centrum pozostało w sferze oddziaływań templaty w celu skutecznego transferu chiralności. Do porównania reaktywności i możliwości desymetryzacji różnych pochodnych karbonylowych wybrałem 1,1-difenyloaceton oraz 1,1-difenylooctan metylu będący bliską pochodną estru kwasu benzoesowego wykorzystywanego w literaturze w próbach *meta*-olefinacji<sup>333,385</sup>. Warunki prowadzenia reakcji C-H aktywacji zostały zaczerpnięte z istniejącego precedensu literaturowego<sup>364</sup> (Schemat 180).



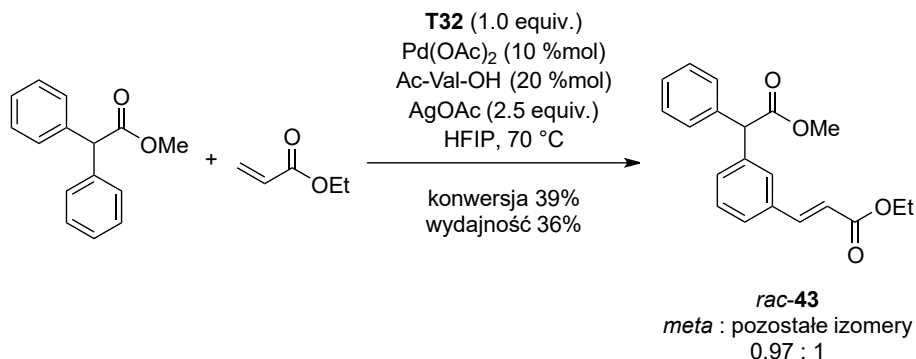
**Schemat 180.** Schemat reakcji C-H aktywacji olefinacji/desymetryzacji  $\alpha,\alpha$ -dwupodstawionych związków karbonylowych.

Reakcja z wykorzystaniem achiralnego templaty **T32** do desymetryzacji 1,1-difenyloacetonu zakończyła się niepowodzeniem. Po oczyszczaniu chromatograficznym odzyskałem 84% substratu, a frakcja produktu charakteryzowała się skomplikowanym zestawem pasm w widmie <sup>1</sup>H NMR w regionie protonu olefinowego, sugerując, że nie tylko otrzymano produkty *orto*, *meta* i *para* olefinacji w jednym pierścieniu, ale również produkt dodatkowej olefinacji w pozostałych pozycjach.



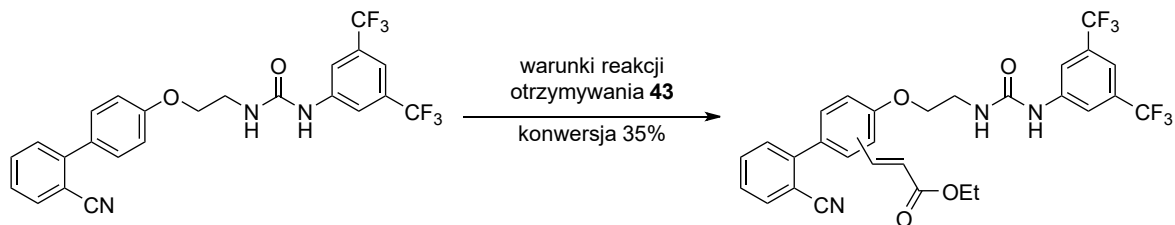
**Schemat 181.** Reakcja C-H aktywacji olefinacji/desymetryzacji 1,1-difenyloacetonu z akrylanem etylu z wykorzystaniem templaty **T32**.

Przy próbie z wykorzystaniem 1,1-difenylooctanu metylu, wykorzystując te same warunki reakcji, uzyskałem produkt pojedynczej olefinacji substratu z wydajnością 36%, przy czym odzyskano 61% substratu, czyli konwersja wyniosła 39%. Na podstawie widma  $^1\text{H NMR}$  i pasm pochodzących od protonu alkenowego produktu oszacowałem stosunek podstawienia w pozycji *meta* do pozostałych (*orto* i *para*) na 0.97 : 1.



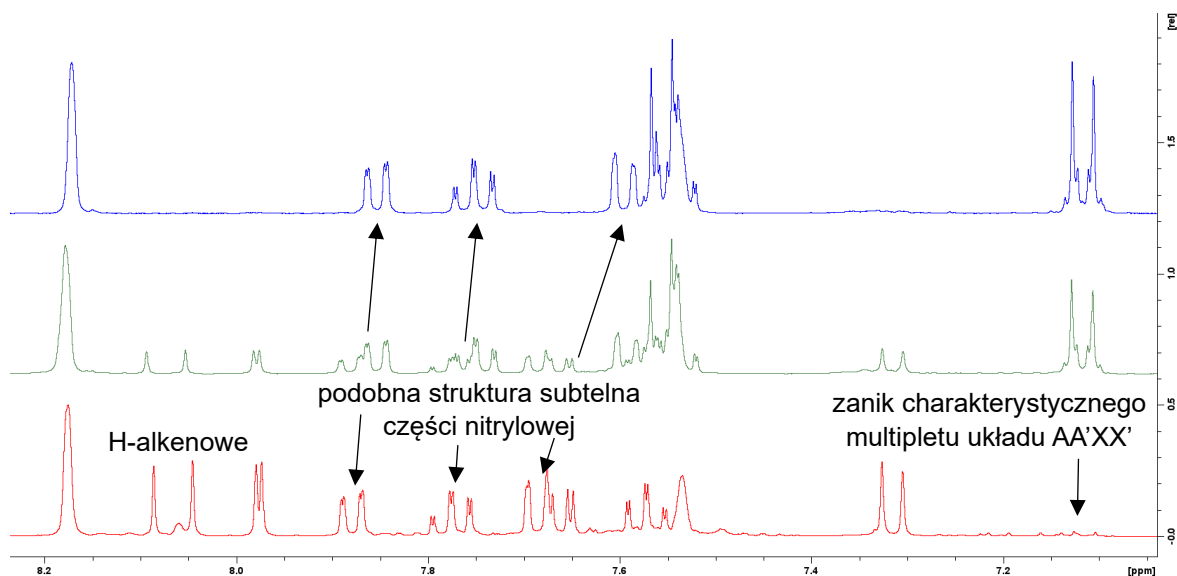
**Schemat 182.** Reakcja C-H aktywacji olefinacji/desymentryzacji 1,1-difenylooctanu metylu z akrylanem etylu z wykorzystaniem achiralnego templaty **T32**.

Zaobserwowałem również produkt olefinacji na templatcie **T32**. Podczas oczyszczania chromatograficznego uzyskałem w sumie trzy frakcje – pierwsza jako nieprzereagowany templat, druga jako mieszanina nieprzereagowanego i olefinowanego templaty i trzecia to tylko olefinowany templat. Na podstawie widm  $^1\text{H NMR}$  wyznaczyłem stopień konwersji templaty na 35%.



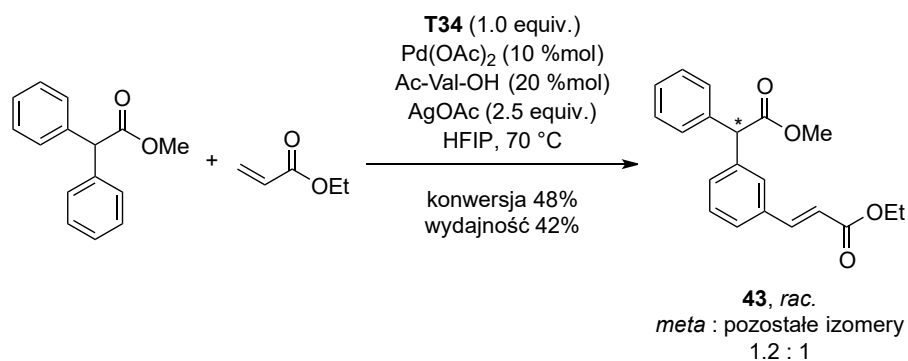
**Schemat 183.** Poboczna reakcja C-H aktywacji olefinacji na templatcie w reakcji desymetryzacji 1,1-difenylooctanu metylu.

Porównanie widm  $^1\text{H NMR}$  tych trzech frakcji pozwoliło na ustalenie, w którym pierścieniu aromatycznym templaty zachodzi reakcja olefinacji. Charakterystyczne dwa pasma 2H dla protonów z pierścienia podstawionego *para* (układ spinowy AA'XX') przekształcają się w dwa dublety po 1H i jeden dublet dubletów 1H (układ spinowy ABX,  $J_{AX} \approx 0$  Hz). Natomiast pasma od pierścieni benzonitrylowego i 3,5-bis(trifluorometylo)fenyloвого zachowują swoją multipletowość i nieznacznie zmieniają przesunięcia chemiczne. Sugeruje to zatem, że olefinacja nastąpiła właśnie na pierścieniu bifenyłu o podwójnym podstawieniu *para*. Widma porównawcze przedstawiono na Rysunku 53.



**Rysunek 53.** Widma frakcji czystego templaty **T32** (niebieski, góra), mieszaniny templaty i produktu olefinacji (zielony, środek) i czystego produktu olefinacji (czerwony, dół). Widma wykonano w programie TopSpin firmy Bruker.

Ostatnią próbą reakcji C-H aktywacji olefinacji i jednoczesnej desymetryzacji było wykorzystanie chiralnego templaty **T34** i 1,1-fenylooctanu metylu jako substratu. Konwersja wyniosła 48%, a całkowita wydajność 42%. Stosunek podstawienia w pozycji *meta* do pozostałych (*orto* i *para*) oszacowałem na 1.2 : 1. Analiza HPLC z wykorzystaniem chiralnej kolumny wykazała, że otrzymałem produkt racemiczny. Sugeruje to zatem, że centrum stereogeniczne może znajdować się zbyt daleko od tworzącego się nowego centrum stereogenicznego w produkcie, aby mógł nastąpić transfer chiralności.



**Schemat 184.** Reakcja C-H aktywacji olefinacji/desymetryzacji 1,1-difenylooctanu metylu z akrylanem etylu z wykorzystaniem chiralnego templaty **T34**.

## 2.6. Wnioski

W badaniach nad wykorzystaniem donorów wiązania wodorowego w reakcjach C-H aktywacji otrzymałem 34 nowe struktury, 13 achiralnych (**T8**, **T9**, **T10**, **T11**, **T12**, **T13**, **T14**, **T15**, **T16**, **T17**, **T18**, **T19**, **T20**) i 4 chiralne (**T1**, **T2**, **T4**, **T5**) z podjednostką amidu kwasu kwadratowego, 3 chiralne z podjednostką tiomocznika (**T3**, **T6**, **T7**), 7 achiralnych (**T25**, **T26**, **T29**, **T30**, **T31**, **T32**) i 7 chiralnych (**T21**, **T22**, **T23**, **T24**, **T27**, **T28**, **T34**) z podjednostką mocznika.

Templaty będące pochodnymi amidów kwasu kwadratowego nie wykazywały aktywności w reakcjach *meta*-olefinacji estrów kwasu benzoowego lub nitrobenzenu. Ponadto ich obecność w środowisku reakcyjnym nie pozwoliło na jakikolwiek postęp reakcji hamując całkowicie aktywność katalityczną palladu, prawdopodobnie poprzez silne kompleksowanie kationów Pd<sup>2+</sup>. Także struktury tiomocznikowe charakteryzowały się całkowitym zahamowaniem postępu reakcji C-H aktywacji, czego powodem może być zatrucie palladu tiomocznikowymi atomem siarki.

W reakcji *meta*-olefinacji  $\alpha,\alpha$ -dwupodstawionych związków karbonylowych częściową reaktywnością wykazały się mocznikowe templaty o szkielecie 2-aminoetanolu i bifenylu. Wyższą konwersją charakteryzował się 2,2-difenylooctan metylu w porównaniu do 2,2-difenyloacetanu, jednakże maksymalną wydajność osiągnąłem na poziomie 42% przy 48% konwersji wykorzystując chiralny templat będący pochodną mocznika **T34**. W asymetrycznej C-H aktywacji uzyskano produkt w postaci racematu. Same reakcje *meta*-olefinacji  $\alpha,\alpha$ -dwupodstawionych związków karbonylowych wymagają dalszych badań nad doбором warunków reakcji, aby zwiększyć stopień konwersji i tym samym wydajność. Jednym z rozwiązań mogło być zastosowanie templatów o chiralności typu planarnego. Także odpowiednie zaprojektowanie templatów o chiralności osiowej, którego jeden z atropoizomerów zawierałby grupę nitrylową w optymalnym otoczeniu centrum stereogenicznego mógłby charakteryzować się większą selektywnością. Wstępne obliczenia kwantowo-mechaniczne wykonane przez zespół prof. Bhaskara Mandala sugerują dużą zależność energii stanu przejściowego od konformacji pierścienia bifenylowego templatów, co może być wskazówką w dalszych badaniach nad enancjoselektywnymi reakcjami C-H aktywacji.

## Część III – Inne zastosowania donorów wiązania wodorowego oraz inne badania

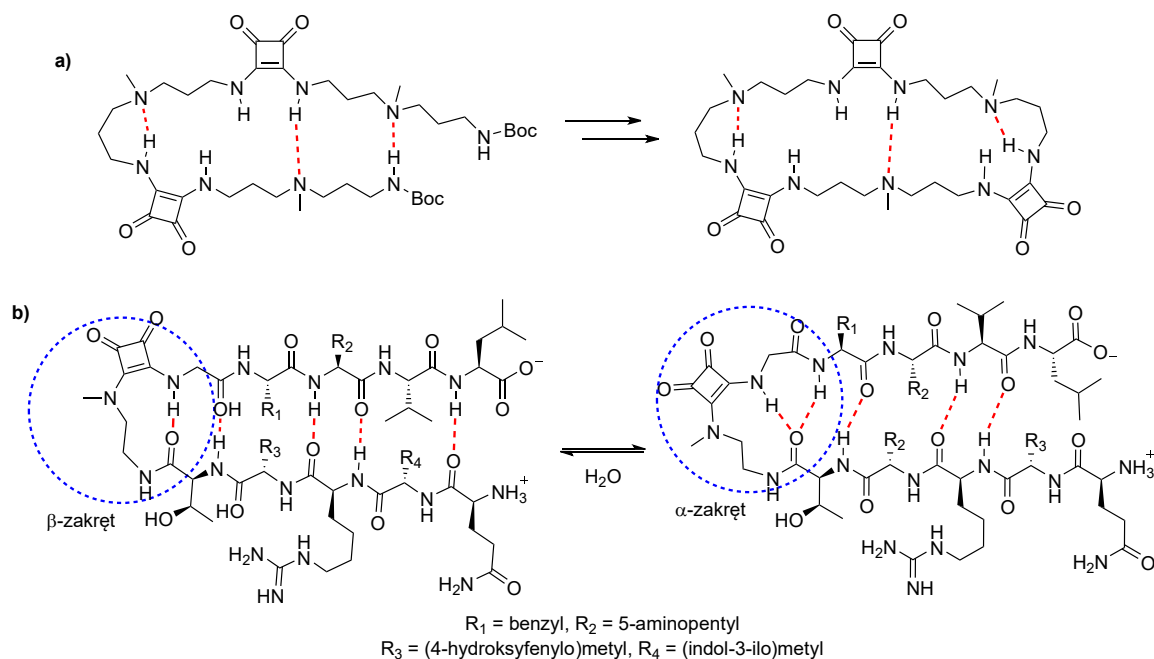
### 3.1. Donory wiązania wodorowego w kontroli struktury peptydów

Wiązania wodorowe są jednym z kluczowych elementów kontroli struktury białek. Pojawiają się już w strukturach drugorzędowych, dzięki czemu łańcuch peptydowy może się składać z  $\alpha$ -helis lub  $\beta$ -harmonijek. Tworzące się oddziaływania pomiędzy aminokwasami wewnątrz łańcucha kreują i podtrzymują kształt zapewniając określone właściwości biologiczne i chemiczne. Współczesnym wyzwaniem dla bioinżynierii stanowi odtworzenie lub naśladowanie układów biologicznych zdolnych do budowania tak złożonych struktur. W tym celu do łańcucha wprowadzane są podjednostki zdolne do kontroli i nadawania kształtów syntetycznych polipeptydów.

Zdolności do tworzenia wiązań wodorowych oraz możliwości rotacji wiązań C-N u amidów kwasu kwadratowego sprawiają, że znajdują one zastosowania w chemii supramolekularnej<sup>386</sup>, jako wewnątrzcząsteczkowe przekaźniki konformacyjne<sup>387</sup> lub zastępując grupę karboksylową w natywnej chemicznej ligacji<sup>388</sup>. Również ze względu na możliwość naśladowania podjednostek są także potencjalnymi surogatami elementów kontrolujących strukturę peptydów. W procesie organizacji kształtu ułatwiają obecne wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe pomiędzy N-H amidu z akceptorem<sup>37,389</sup> lub innych donorów z grupą karbonylową<sup>390</sup>, także tworzenie dimerycznych agregatów poprzez międzycząsteczkowe oddziaływania donor-akceptor amidu<sup>389</sup>.

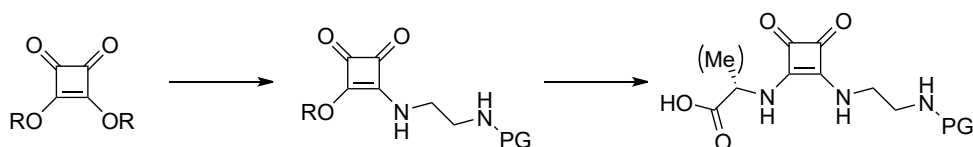
Przykładowo, dzięki występowaniu wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych pomiędzy amidem kwasu kwadratowego, a akceptorem, możliwe jest tworzenie makrocycli<sup>389,391</sup> zamiast struktur polimerycznych (Rysunek 54a), które mogą przykładowo posiadać właściwości przeciwnowotworowe.<sup>392</sup> Innym zastosowaniem jest tworzenie  $\beta$ -zakrętów i  $\alpha$ -zakrętów za pomocą wprowadzenia podjednostki z drugorzędowym<sup>390</sup> lub trzeciorzędowym<sup>393</sup> ugrupowaniem amidowym. Dzięki względnie niskiej barierze rotacji wokół wiązania C-N możliwe jest uzyskanie konformacji *anti/syn* podjednostki amidu kwasu kwadratowego, co pozwala na skręcenie łańcucha peptydowego poprzez zakręt i tym samym utworzenie struktury  $\beta$ -harmonijki. Elementem odpowiadającym dodatkowo na umożliwienie skręcenia łańcucha była *N*-metyloetylenodiamina, która wchodziła w skład trzeciorzędowego ugrupowania amidowego. Cała struktura wykazywała dużą trwałość nawet w silnie polarnym rozpuszczalniku, jakim była woda, jednakże zaobserwowano równowagę pomiędzy formami  $\beta$ - i  $\alpha$ -zakrętów łańcucha peptydowego (Rysunek 54b). Badania rentgenografii strukturalnej oraz NMR dla podobnych związków wykazały większą tendencję utworzenia struktur  $\beta$ -harmonijki dla podjednostek z trzeciorzędowym ugrupowaniem amidowym niż z drugorzędowym.<sup>394</sup>





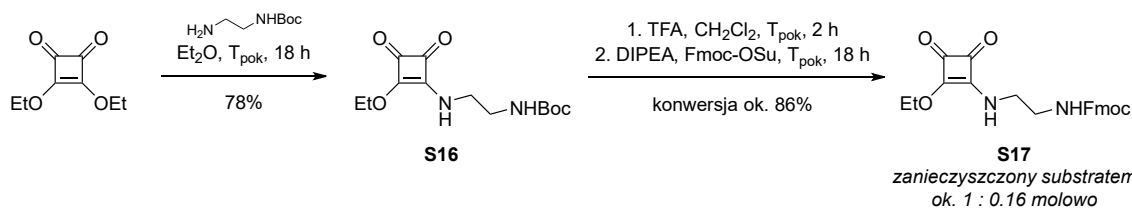
**Rysunek 54.** a) Kontrola makrocyklizacji poprzez wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe pomiędzy podjednostkami amidu kwasu kwadratowego a grupami aminowymi. b) Równowaga konformacyjna pomiędzy strukturami polipeptydowymi z  $\beta$ -zakrętem oraz  $\alpha$ -zakrętem zawierającymi podjednostkę amidu kwasu kwadratowego.

Możliwości wykorzystania podjednostek amidu kwasu kwadratowego w kontroli struktury peptydów skłoniły mnie do syntez takich połączeń, z tym że dla większego umożliwienia swobody konformacyjnej i tym samym prowadzenia do otrzymania innych struktur peptydów nie zawierały one II-rzędowych grup amidowych. Próby syntezy rozpocząłem od ścieżki opisanej w literaturze z pominięciem etapu metylowania grupy amidowej pośredniego monoamidu kwasu kwadratowego (Schemat 185).<sup>393</sup>



**Schemat 185.** Schemat otrzymywania podjednostek amidu kwasu kwadratowego kontrolujących strukturę peptydu.

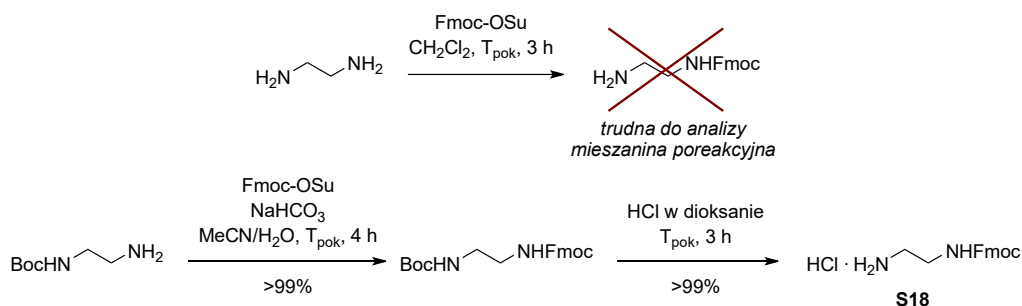
W pierwszym etapie otrzymałem monoamid **S16** wychodząc od estru dietylowego kwasu kwadratowego oraz pojedynczo zabezpieczonej grupą *tert*-butoksykarbonylową (Boc) etylenodiaminy. Następnie wymieniłem grupę zabezpieczającą na jednym końcu etylenodiaminy z Boc na 9-fluorenylmetoksykarbonylową (Fmoc) za pomocą węgla 9-fluorenylometylu *N*-bursztynoimidylu (Fmoc-OSu).



**Schemat 186.** Próba syntezy monoamidu kwasu kwadratowego **S17** z fragmentem etylenodiaminy zabezpieczonej grupą Fmoc.

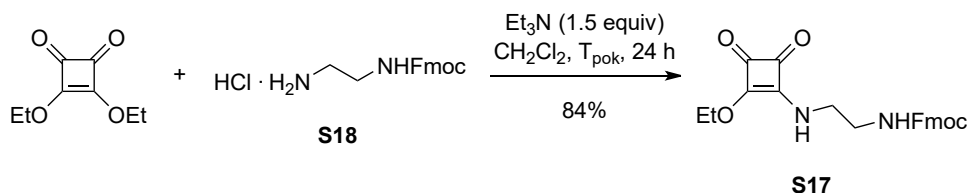
Produkt pośredni **S16** uzyskałem z dobrą wydajnością 78%. Następnie po procesie usuwania grupy Boc i ponownym zabezpieczeniu wolnej grupy aminowej grupą Fmoc otrzymałem mieszaninę produktu **S17** oraz **S16** w stosunku 1 : 0.16 molowo, co przełożyło się na konwersję 86%. Ponowne zawieszenie mieszaniny w roztworze kwasu trifluorooctowego w dichlorometanie nie doprowadziło do znaczącego oczyszczenia produktu.

Ze względu na trudności w wymianie grup zabezpieczających zmieniłem strategię syntezy podjednostki kontrolującej strukturę. Wpierw przeprowadziłem reakcję zabezpieczania pojedynczej grupy aminowej etylenodiaminy grupą Fmoc. Zastosowanie procedury literaturowej<sup>395</sup> zakończyło się fiaskiem, ponieważ po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałem szybko twarde ciało stałe, które nie rozpuszczało się w większości rozpuszczalników uniemożliwiając jakąkolwiek analizę. Zatem odwołałem się do procedury zabezpieczenia grupą Fmoc wolnej grupy aminowej Boc-zabezpieczonej etylenodiaminy. Następnie za pomocą roztworu chlorowodoru w dioksanie odbezpieczyłem grupę Boc otrzymując chlorowodorek *N*-Fmoc-etylenodiaminy **S18** z ilościową wydajnością.



**Schemat 187.** Próba otrzymania Fmoc-zabezpieczonej etylenodiaminy oraz otrzymywanie chlorowodoru *N*-Fmoc-etylenodiaminy **S18**.

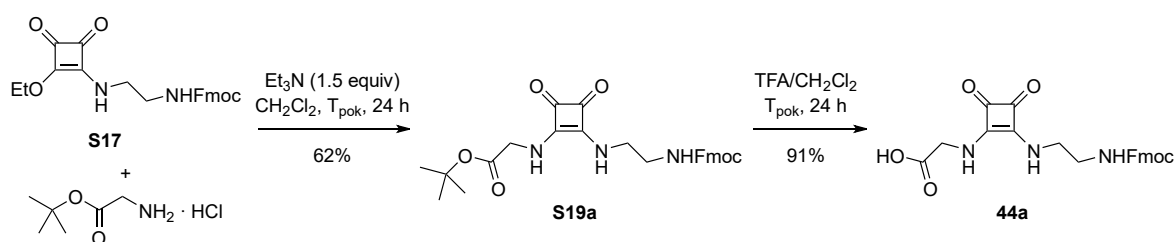
Aby uniknąć etapu uwalniania aminy i ewentualne jej oczyszczanie wykorzystałem sól bezpośrednio w syntezie **S17**. W tym celu do roztworu estru dietylowego kwasu kwadratowego i trietyloaminy powoli dodawałem porcjami sól *N*-Fmoc-etylenodiaminy otrzymując produkt z 84% wydajnością. Generowanie *in-situ* wolnej aminy eliminowało problem tworzenia się produktów utleniania grupy aminowej i skróciło całkowitą ścieżkę syntezy **S17**.



**Schemat 188.** Synteza monoamidu kwasu kwadratowego **S17** będącego produktem pośrednim w otrzymywaniu podjednostek kontrolującej strukturę peptydu.

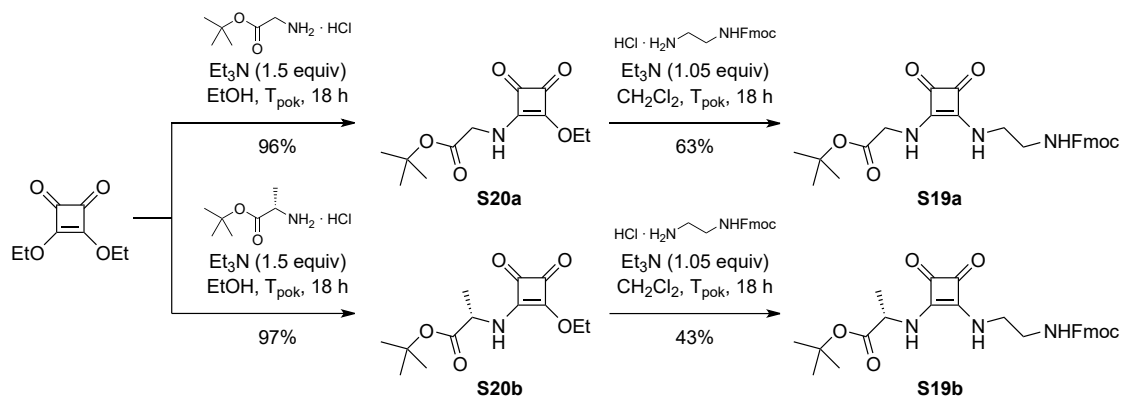
Do otrzymywania końcowej podjednostki kontrolującej strukturę peptydu będącej pochodną glicyny wykorzystałem procedurę literaturową.<sup>393</sup> Niestety, reakcja bezpośrednio z glicyną nie doprowadziła do uzyskania pożądanego produktu. Również procedura kondensacji katalizowaną DMAP nie przyniosła rezultatów.<sup>396</sup> Skierowałem się ku estrom aminokwasów, których grupy karboksylowe zostały zabezpieczone grupą *tert*-butylową jako łatwą w

usuwaniu. Dostępne handlowo estry glicyny i L-alaniny występują w postaci soli kwasu chlorowodorowego, zatem otrzymywanie amidów kwasu kwadratowego będących estrami na C-końcu przeprowadziłem podobnie do syntezy **S17** z soli *N*-Fmoc-etylenodiaminy (Schemat 188). Otrzymałem produkt **S19a** z około 62% wydajnością, który zawierał dodatkowe zanieczyszczenia niemożliwe do usunięcia dzięki bardzo słabej rozpuszczalności produktu oraz samych zanieczyszczeń w wielu rozpuszczalnikach. Hydrolizę estru w celu uwolnienia C-końca przeprowadziłem za pomocą mieszaniny kwasu trifluorooctowego i dichlorometanu w stosunku 1 : 1 objętościowo. Końcową podjednostkę kontrolującą strukturę peptydu pochodzącą od glicyny **44a** otrzymałem z 91% wydajnością, jednakże zawierała dodatkowe zanieczyszczenia.



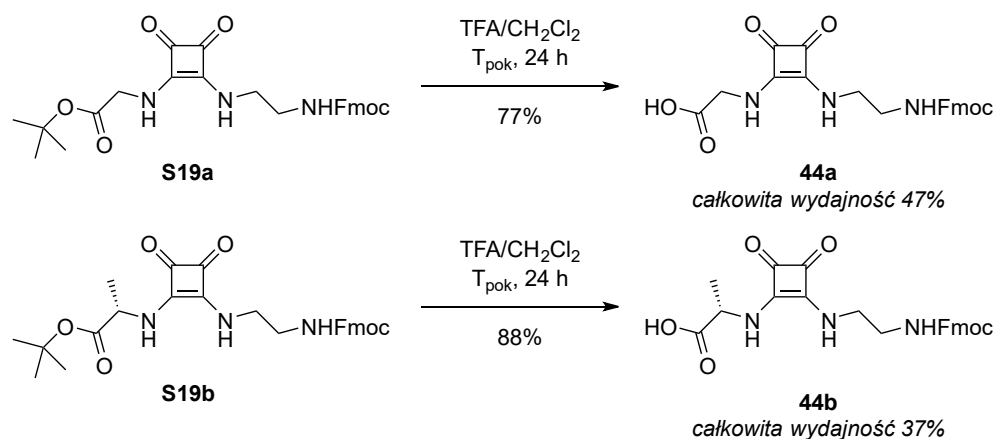
**Schemat 189.** Otrzymywanie amidu kwasu kwadratowego pochodnej glicyny w formie estru *tert*-butylowego **S19a** oraz hydroliza w celu uwolnienia C-końca podjednostki kontrolującej strukturę peptydu na bazie glicyny **44a**.

Oczyszczanie końcowego kwasu karboksylowego metodą chromatograficzną było niemożliwe ze względu na silną adsorpcję substancji na żelu krzemionkowym, jak również na neutralnym tlenku glinu. Aby uzyskać kontrolę nad czystością substratów na każdym etapie syntezy i tym samym nad końcową czystością, zmieniłem ścieżkę otrzymywania **S19a** zaczynając od utworzenia monoamidu **S20a** w reakcji estru kwasu kwadratowego z solą estru aminokwasu, a następnie przyłączeniu części etylenodiaminy w reakcji z solą *N*-Fmoc-etylenodiaminy **S18** (Schemat 190). Otrzymywanie monoamidu charakteryzowało się łatwością oczyszczania chromatograficznego i wysoką wydajnością 96%. Podczas syntezy tą metodą **S19a** produktem ubocznym była sól trietyloaminy i kwasu chlorowodorowego, którą usunięto przemywając wodą powstały podczas reakcji osad. Niski poziom zanieczyszczeń tak powstałego surowego produktu pozwolił na bezproblemowe nałożenie na kolumnę chromatograficzną za pomocą roztworu tetrahydrofuranu i metanolu i otrzymanie **S19a** w postaci czystej z 63% wydajnością. Analogicznie postąpiłem z pochodną L-alaniny uzyskując monoamid **S20a** z 97% wydajnością i amid kwasu kwadratowego **S19a** z wydajnością 43%.



**Schemat 190.** Otrzymywanie amidów kwasu kwadratowego pochodnych glicyny (**S19a**) i L-alaniny (**S19b**) w formie estru *tert*-butylowego zaczynając od syntezy monoamidów z estru dietylowego kwasu kwadratowego i chlorowodoru *tert*-butyloglicyny (**S20a**) lub *tert*-butylo-L-alaniny (**S20b**).

Hydrolizę estrów przeprowadziłem za pomocą mieszaniny kwasu trifluorooctowego i dichlorometanu w stosunku 1 : 1 objętościowo, końcowe podjednostki kontrolujące strukturę peptydu otrzymałem z wydajnością 77% dla **44a** (całkowita wydajność 47%) i z wydajnością 88% dla **44b** (całkowita wydajność 37%).

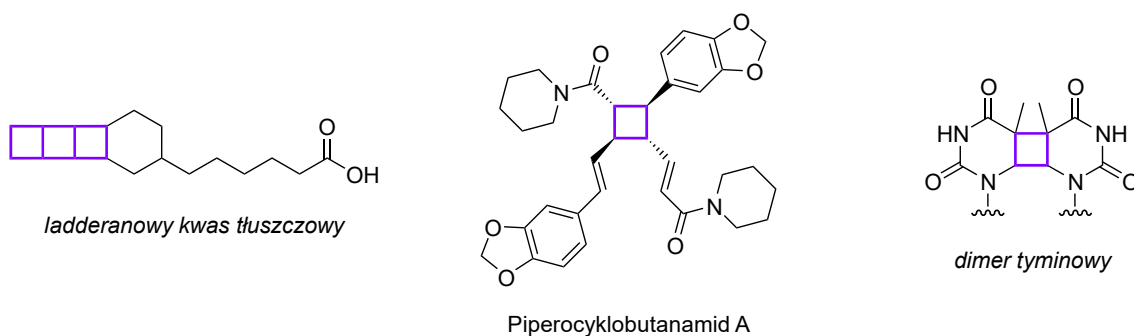


**Schemat 191.** Otrzymywanie końcowych podjednostek kontrolujących strukturę peptydu pochodnych glicyny (**44a**) i L-alaniny (**44b**) w reakcji hydrolizy estrów **S19a** i **S19b** odpowiednio.

Otrzymane związki przekazałem do dalszych badań grupie badawczej prof. dr hab. inż. Łukasza Berlickiego, które zostaną wykorzystane w tworzeniu nowych struktur  $\alpha$ - i  $\beta$ -zakrętów. Dodatkowo zakłada się, że regularne wprowadzenie podjednostek kontrolujących utworzy końcową strukturę  $\alpha$ -helisy.

### 3.2. Reakcje fotocyklizacji [2+2]

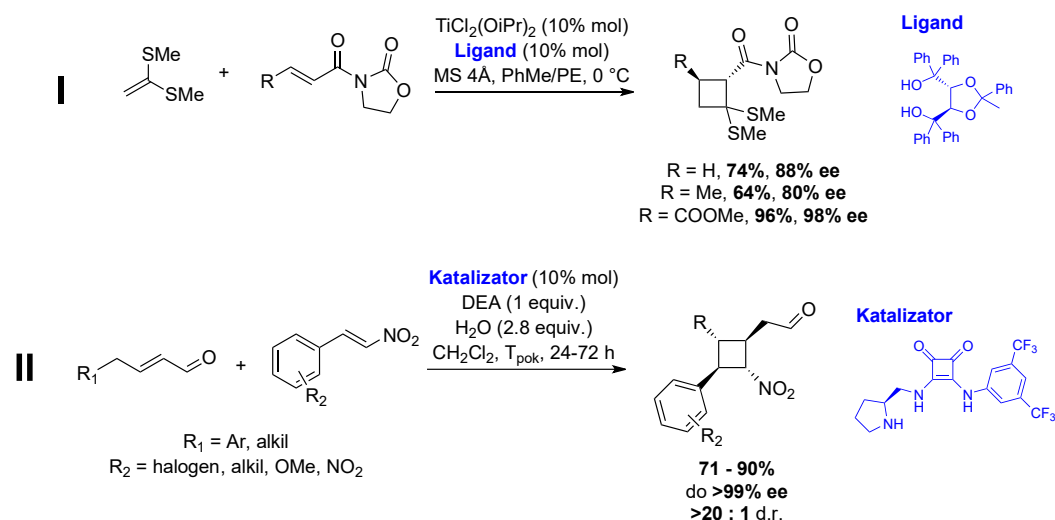
Pierścień cyklobutanowy, mimo względnej niskiej trwałości, może być elementem związków o znaczeniu biologicznym. Wśród nich dużą grupę stanowią ladderany będące obecne w błonie anamoksonów, wewnątrzkomórkowych elementów, które są miejscami zachodzących procesów anamoksonowych bakterii beztlenowych. Przypuszcza się, że obecność ladderanów wpływa na zmniejszoną przepuszczalność błon znacznie redukując pasywny transport protonów oraz toksycznych produktów pośrednich procesu beztlenowego utleniania amoniaku.<sup>397</sup> Również w wielu alkaloidach pochodzących z organizmów żywych występuje pierścień cyklobutanowy. Związki te posiadają szerokie spektrum zastosowań, od insektycydów po inhibitory enzymów.<sup>398</sup> Podczas ekspozycji łańcuchów DNA lub RNA na promieniowanie UV sąsiadujące ze sobą pirymidynowe pary zasadowe tworzą dimery zawierające szkielet cyklobutanu. Defekty mogą być łatwo naprawiane dzięki enzymom wycinającym nukleotydy, jednakże zaburzenia w tym procesie prowadzą do uszkodzenia materiału genetycznego i w konsekwencji do mutacji<sup>399</sup> (Rysunek 55).



**Rysunek 55.** Przykładowe związki o znaczeniu biologicznym ze strukturą cyklobutanu. Od lewej: jeden z ladderanowych kwasów tłuszczowych obecnych w błonie anamoksonów, alkaloid wyizolowany z owoców pieprzu czarnego będący potencjalnym inhibitorem cytochromu P450 2D6, utworzony na drodze fotochemicznej dimer tyminowy prowadzący do uszkodzenia struktury DNA.

Reguły przejść elektronowych pomiędzy orbitalami, jak również możliwości nakładania się ich o takiej samej symetrii kierują ścieżkami pericyklicznych reakcji. Z tych właśnie względów, które zbiorczo zostały opisane przez Woodwarda i Hoffmana, jednoetapowe cykloaddycje  $(4n+2)\pi$  elektronowe są dozwolone w warunkach termalnych, a  $4n\pi$  elektronowe tylko w warunkach fotochemicznych. Jednym z rozwiązań tego problemu, związanego z koniecznością wykorzystywania promieniowania o bardzo krótkiej długości fali przy wzbudzeniu alkenów, jest polarna dwuetapowa cykloaddycja [2+2], w której jeden z substratów pełni rolę nukleofila, a drugi elektrofila. Po etapie addycji następuje zamknięcie pierścienia cyklobutanowego, co może nastąpić wysoce stereoselektywnie przy wykorzystaniu chiralnych katalizatorów aktywujących nukleofila lub elektrofila. Zastosowanie kwasu Lewisa w postaci chiralnego kompleksu tytanu pozwoliło na regioselektywne otrzymanie pochodnych kwasu 3,3-di(metylosulfanylo)cyklobutano-1,2-dikarboksylowego o wysokiej czystości optycznej<sup>400</sup> (Schemat 192, Reakcja I). Chiralny kompleks charakteryzował się dużą selektywnością w reakcji cykloaddycji [2+2] również z allenami<sup>401-403</sup> i alkinami.<sup>402,404</sup> Przykładem aktywacji nukleofila jest wykorzystanie

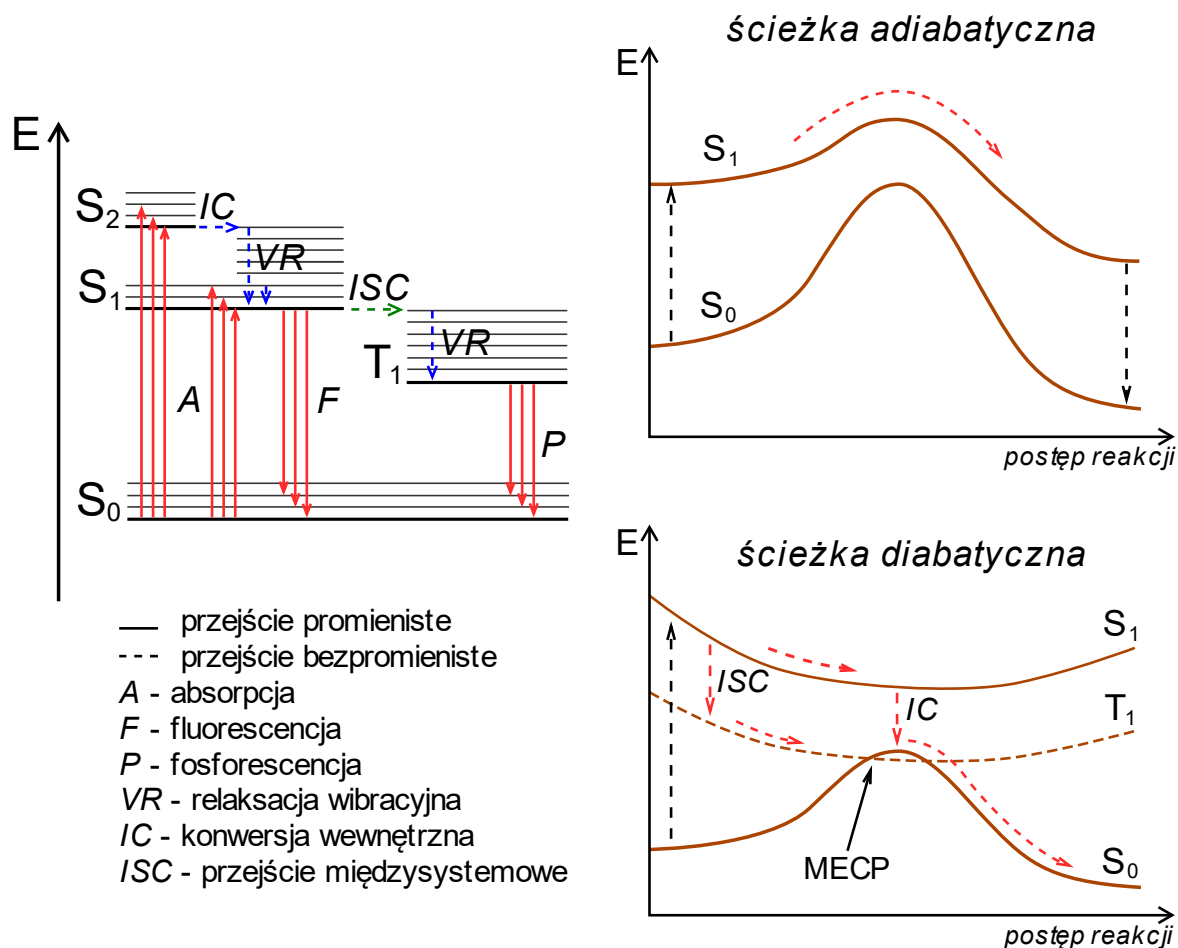
dwufunkcyjnego katalizatora o szkielecie amidu kwasu kwadratowego w cykloaddycji pochodnej aldehydu but-2-enowego i  $\beta$ -nitrostyrenu poprzez utworzenie enaminy<sup>405</sup> (Schemat 192, Reakcja II). Bardzo wysoką stereoselektywność osiągnięto dzięki utworzeniu kompleksu jednocześnie z nukleofilem poprzez wiązanie kowalencyjne oraz z elektrofilem poprzez wiązania wodorowe. Reakcja pozwoliła na utworzenie 1,2,3,4-czteropodstawionych pochodnych cyklobutanu wychodząc od innych  $\alpha,\beta$ -nienasyconych aldehydów. W podobnej reakcji cykloaddycji [2+2] aldehydów z  $\beta$ -hydroksymetylo- $\beta$ -nitrostyrenem wysoką selektywnością charakteryzował się kooperatywny układ chiralnej aminy oraz bistiomocznika.<sup>406</sup>



**Schemat 192.** Przykładowe reakcje enancjoselektywnej polarnej cykloaddycji [2+2] między 1,1-di(metylosulfanylo)etenem oraz  $\alpha,\beta$ -nienasyconymi związkami karbonylowymi aktywowana chiralnym kompleksem tytanu (**Reakcja I**) lub między pochodną aldehydu but-2-enowego i  $\beta$ -nitrostyrenem poprzez aktywację enaminiową chiralnym katalizatorem z podjednostką amidu kwasu kwadratowego (**Reakcja II**).

Polarne cykloaddycje zachodzą tylko pomiędzy olefinami mającymi wyraźny charakter dipolowy, zatem ograniczają się do wysoce funkcjonalizowanych alkenów. Cykloaddycja [2+2] w warunkach normalnych charakteryzuje się bardzo wysoką barierą energetyczną ze względu na zabronione przejścia pomiędzy orbitalami. Natomiast reakcja jest możliwa po osiągnięciu stanu wzbudzonego, ponieważ umożliwia nakładanie się orbitali HOMO oraz LUMO i utworzenie dwóch nowych wiązań  $\sigma$ . Sama reakcja ma szansę zajść wtedy, kiedy wzbudzenie cząsteczki w danej geometrii promuje reakcję z mniejszym nakładem energicznym od stanu podstawowego. Wyróżnia się mechanizm adiabatyczny (reakcja tylko na powierzchni stanu wzbudzonego) oraz diabatyczny (reakcja z powierzchni stanu wzbudzonego przechodzi na powierzchnię stanu podstawowego). W ścieżce adiabatycznej w obu stanach (podstawowym i wzbudzonym) obydwie powierzchnie posiadają lokalne maksimum odpowiadające geometrii stanu przejściowego, jednakże w stanie wzbudzonym bariera energetyczna jest znacznie mniejsza. Po jej przekroczeniu otrzymany produkt na drodze bezpromienistej lub promienistej przechodzi do stanu podstawowego (Rysunek 56, Prawo na górze). Natomiast w ścieżce diabatycznej stan wzbudzony jest niestabilny i dąży do minimum energetycznego znajdującego się w bliskiej odległości od geometrii stanu przejściowego  $S_0$  tworząc tzw. lejek, w którym następuje przejście MECP (ang. Minimum

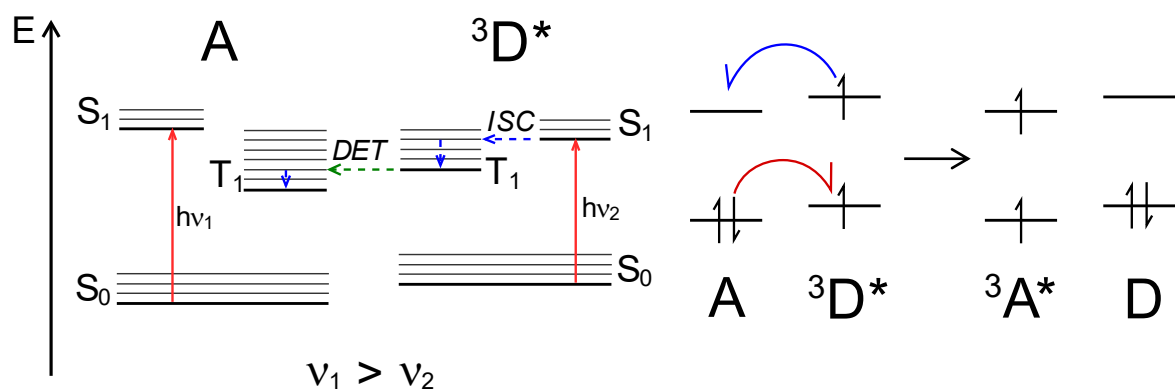
Energy Crossing Point, punkt przecięcia się powierzchni) mogące prowadzić do produktu lub do substratów wyjściowych (Rysunek 56, Prawo na dole).



**Rysunek 56.** Lewo: Diagram Jabłońskiego opisujący schematycznie przejścia pomiędzy stanami energetycznymi cząsteczki. Prawo: Schematyczne przedstawienie hiperpowierzchni energii potencjalnej ścieżki adiabatycznej (na górze) i ścieżki diabatycznej z uwzględnieniem stanu trypletowego (na dole).

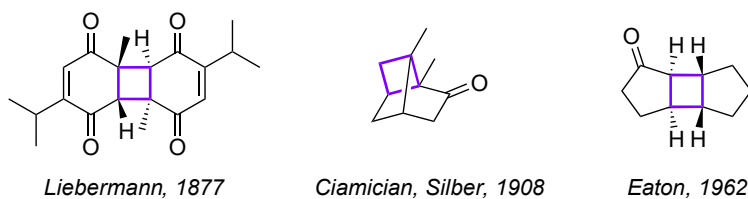
Przejście  $S_0 \rightarrow S_1$  jest dozwolone, ale charakteryzuje się niskim czasem życia ze względu na szybką fluorescencję oraz dyssypację energii poprzez rotację wokół wiązania C-C podczas przejścia  $\pi, \pi^*$ , zatem niewiele cząsteczek ulega fotoindukowanej cykloaddycji [2+2] w stanie singletowym. Alternatywną ścieżką jest bezpromieniste przejście międzysystemowe  $S_1 \rightarrow T_1$ , które ze względu na reguły wyboru może być osiągnięte tylko poprzez uprzednie wzbudzenie w stanie singletowym i jeśli poziomy wibracyjne się nakładają. W stanie trypletowym spiny elektronów na orbitalach HSOMO (ang. *Highest Single Occupied Molecular Orbital*, najwyżej pojedynczo zajęty orbital molekularny, były LUMO) oraz LSOMO (ang. *Lowest Single Occupied Molecular Orbital*, najniżej pojedynczo zajęty orbital molekularny, były HOMO) są takie same, co wpływa na znacznie dłuższy czas życia cząsteczki w tym stanie ze względu na wzbronione przejście promieniste  $T_1 \rightarrow S_0$  wraz ze zmianą spinu. Z przejściem międzysystemowym wiąże się również większe prawdopodobieństwo zajścia reakcji cykloaddycji [2+2], ponieważ hiperpowierzchnia energii potencjalnej w stanie trypletowym znajduje się niżej od stanu singletowego, dzięki czemu z większym prawdopodobieństwem następuje przejście MECP (Rysunek 56, Prawo na dole).

Wyzwaniem dla fotoindukowanych reakcji jest nie tylko przejście cząsteczki na stabilny stan trypletowy, ale przede wszystkim wzbudzenie do stanu  $S_1$ , który charakteryzuje się wysoką energią. Mechanizm ten można ominąć wprowadzając do środowiska reakcji łatwo wzbudzany sensybilizator będący pierwszym związkiem pochłaniającym promieniowanie (Schemat 193, z symbolem D). Po przejściu w stan trypletowy, na drodze zderzenia lub w bliskiej odległości akceptora (na rysunku A), następuje wymiana elektronów z zachowaniem spinów zgodnie z zasadą Wignera, co skutkuje przejściem w stan trypletowy z pominięciem singletowego. Proces nazywa się wymianą elektronową Dexter (DET, ang. Dexter Electron Transfer) i wymaga częściowego nakładania się pasm absorpcyjnych donora i akceptora. Stopień transferu energii jest funkcją wykładniczą zależną od odległości cząsteczek, zatem wydajny transfer zachodzi w odległości do 10 Å.



**Schemat 193.** Uproszczony schemat wymiany elektronowej Dexter (DET) przedstawiony na diagramie Jabłońskiego (**Lewo**) oraz elektronowym (**Prawo**).

Fotoindukowane cykloaddycje [2+2] znane są już od końca XIX wieku, kiedy to po raz pierwszy opisano dimeryzację tymochinonu w świetle słonecznym.<sup>407</sup> W porównaniu do *p*-benzochinonu, który na skutek działania światła tworzy mieszaninę polimerów, uzyskano produkt o takim samym składzie chemicznym, ale innych właściwościach. Z kolei na początku XX wieku zaobserwowano wewnątrzcząsteczkową cyklizację [2+2] karwonu<sup>408</sup>, ale dopiero w drugiej połowie stulecia przeprowadzono pierwsze międzycząsteczkowe cykloaddycje<sup>409,410</sup> (Rysunek 57).

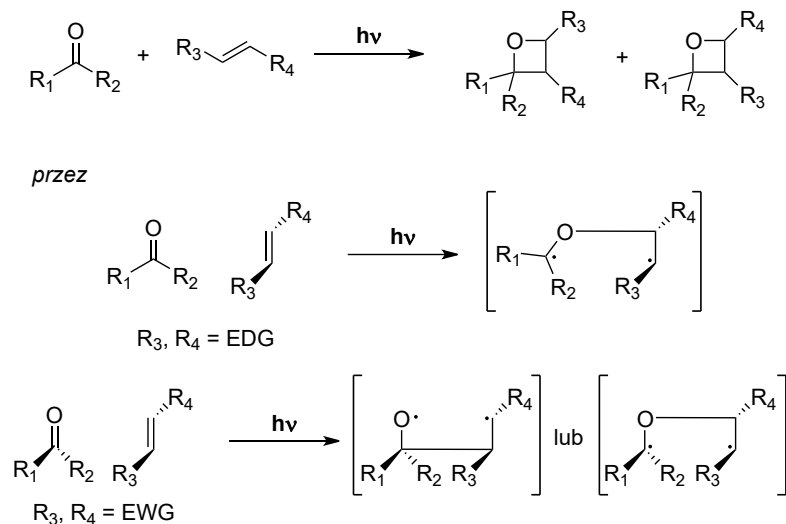


**Rysunek 57.** Jedne z pierwszych udokumentowanych w swoich kategoriach produktów fotoindukowanej cykloaddycji [2+2], od lewej: dimeryzacja tymochinonu, wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja *S*-karwonu oraz cykloaddycja cyklopentenu i cyklopentenu.

Fotoindukowane cyklizacje [2+2] zachodzą nie tylko pomiędzy dwoma olefinami, czego przykładem jest reakcja Paternó-Büchi, w której substratem jest związek karbonylowy, a produktem końcowym oksetan.<sup>411</sup> W większości przypadków następuje przejście  $n,\pi^*$  z osiągnięciem stanu trypletowego głównie dla  $\alpha$ -arylowych związków karbonylowych lub stanu singletowego dla alifatycznych. Po wzbudzeniu tworzy się 1,2-dwurodnik reagujący z

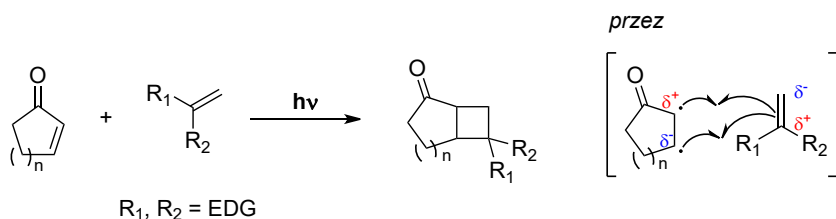


olefiną prowadząc do 1,4-dwurodnikowego stanu przejściowego. Eksperymenty z wygaszaniem fluorescencji pochodnych 2-norbornanu sugerują, że wzbudzona grupa karbonylowa tworzy wiązanie z bogatą w elektrony olefiną poprzez orbital n ustawiając wiązanie C=O w prostopadłej płaszczyźnie do wiązania C=C, z kolei z ubogą w elektrony olefiną poprzez orbital  $\pi^*$  tworząc równoległą konfigurację<sup>412</sup> (Schemat 194).



**Schemat 194.** Schemat reakcji Paternó-Büchi będącej fotoindukowaną cykloaddycją [2+2] związku karbonylowego z olefiną.

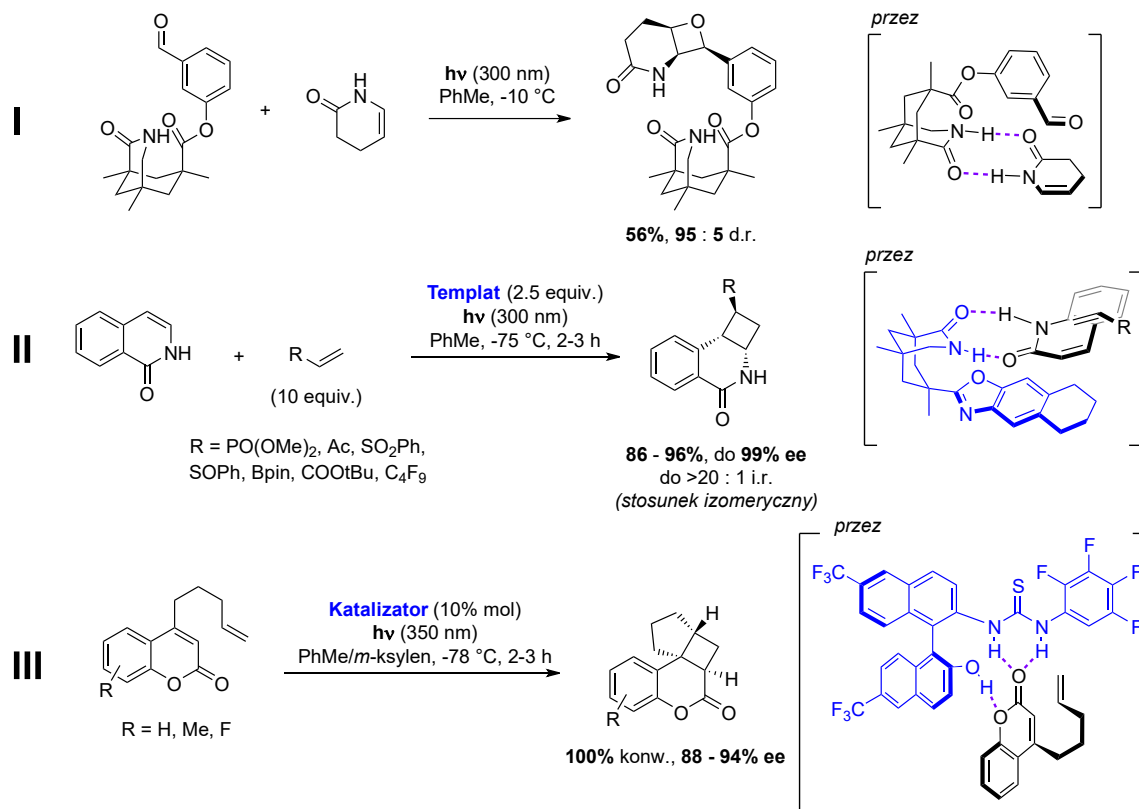
Wysoką regioselektywnością w cykloaddycji [2+2] charakteryzują się reakcje  $\alpha,\beta$ -nienasyconych związków karbonylowych, zwłaszcza cyklicznych ketonów, z bogatymi w elektrony olefinami. Po wzbudzeniu ketonu na drodze  $n,\pi^*$  lub  $\pi,\pi^*$  utworzony 1,2-dwurodnik cechuje się częściową polaryzacją ze względu na elektroujemny charakter grupy karbonylowej. Częściowa polaryzacja na olefinie kieruje substrat z odpowiedniej strony promując reakcję o określonej regioselektywności.



**Schemat 195.** Schemat fotoindukowanej cykloaddycji [2+2]  $\alpha,\beta$ -nienasyconego związku karbonylowego z olefiną bogatą w elektrony.

Pomimo dużego zainteresowania w dziedzinie fotoindukowanej cykloaddycji [2+2] to wciąż enancjoselektywne reakcje pomiędzy achiralnymi substratami pozostają rzadkością. Pojedyncze przypadki nie bazujące na tworzeniu wiązań wodorowych opierają się na reakcji wykorzystującej dwa cykle katalityczne, jeden ze światłoczułym kompleksem metalu oraz drugi z chiralnym kompleksem drugiego metalu<sup>413</sup>, lub z cyklizacją w ciele stałym z wytworzeniem inkluzji w kryształach chiralnego gospodarza.<sup>414</sup> W pozostałych badanych cykloaddycjach [2+2] stosowano kwasy Lewisa na bazie oksazoborolidyn<sup>415-417</sup> lub katalizatory z podjednostką donora wiązania wodorowego w celu stabilizacji geometrii stanu przejściowego i promowaniu otrzymywania produktów z wysoką czystością optyczną.

Inspiracją dla wykorzystania zewnętrznego reagenta jako donora wiązania wodorowego była reakcja Paternó-Büchi pomiędzy aldehydem a nienasyconym laktamem<sup>418</sup> (Schemat 196, Reakcja I). Sam aldehyd w swojej strukturze posiadał grupę laktamową tworząc wiązania wodorowe z olefiną poprzez stan przejściowy o geometrii wymuszonej przez kształt cząsteczki. Podobny mechanizm stabilizujący poprzez utworzenie wiązań wodorowych zaobserwowano również w wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji [2+2] pochodnej cyklopent-2-enonu z wiązaniem podwójnym w łańcuchu bocznym<sup>419</sup>.



**Schemat 196.** Przykładowe reakcje indukowanej światłem cyklizacji [2+2] z kontrolą poprzez wiązania wodorowe między substratami<sup>418</sup> (**Reakcja I**) lub z użyciem katalizatora pochodnej laktamu<sup>420</sup> (**Reakcja II**) lub tiomocznika<sup>422</sup> (**Reakcja III**).

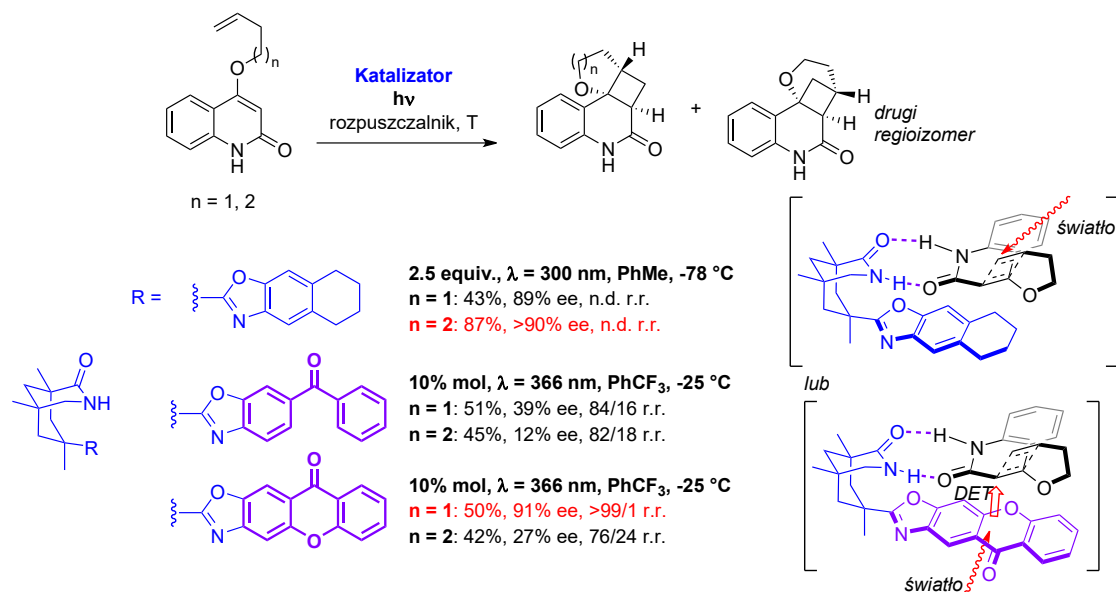
Grupa laktamowa stanowiła podjednostkę donora wiązania wodorowego w templatach, których rolą było utworzenie kompleksu z substratem wzbudzonym światłem. Zawarta w strukturze grupa o dużych wymaganiach sterycznych promuje zajście reakcji przez stan przejściowy o odpowiedniej geometrii prowadzącej do zakładanego produktu. Przykładem jest enancjoselektywna i regioselektywna cykloaddycja [2+2] izochinolonów z olefinami<sup>420</sup> (Schemat 196, Reakcja II). Templat wykazywał wysoką selektywność dla zróżnicowanej grupy ubogich w elektrony alkenów. Związek oraz jego enancjomer był wykorzystywany również w innych reakcjach cyklizacji, także rodnikowych.<sup>421</sup>

Indukowanie odpowiedniej geometrii stanu przejściowego poprzez wiązania niekowalencyjne zrealizowano także w reakcji wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji [2+2] 4-podstawionych kumaryn, gdzie zastosowano katalizator o szkielecie BINOLu z podjednostką tiomocznikową<sup>422</sup> (Schemat 196, Reakcja III). Kluczową grupą dodatkowo stabilizującą stan przejściowy reakcji była wolna grupa hydroksylowa. Katalityczna ilość

tiomocznika pozwoliła na otrzymanie produktów z dobrymi nadmiarami enancjomerycznymi.

Strategię utworzenia bariery sterycznej dla promowania reakcji w pożądanym kierunku można również wykorzystać z grupą zasłaniającą będącą jednocześnie fotoczułaczem, który po utworzeniu kompleksu z substratem i po wzbudzeniu światłem na drodze bezpromienistej (DET) przekaże energię cząsteczce tworzącą pierścień cyklobutanu z drugą olefiną. Wymagania stawiane takiemu katalizatorowi to zdolność do wzbudzania w określonej długości fali, możliwość nakładania się widm absorpcyjnych donora z akceptorem (substratem) oraz bliska odległość między nimi. W katalizatorach zawierających donory wiązania wodorowego wykorzystywano strukturę benzofenonu, ksantonu lub tioksanonu.

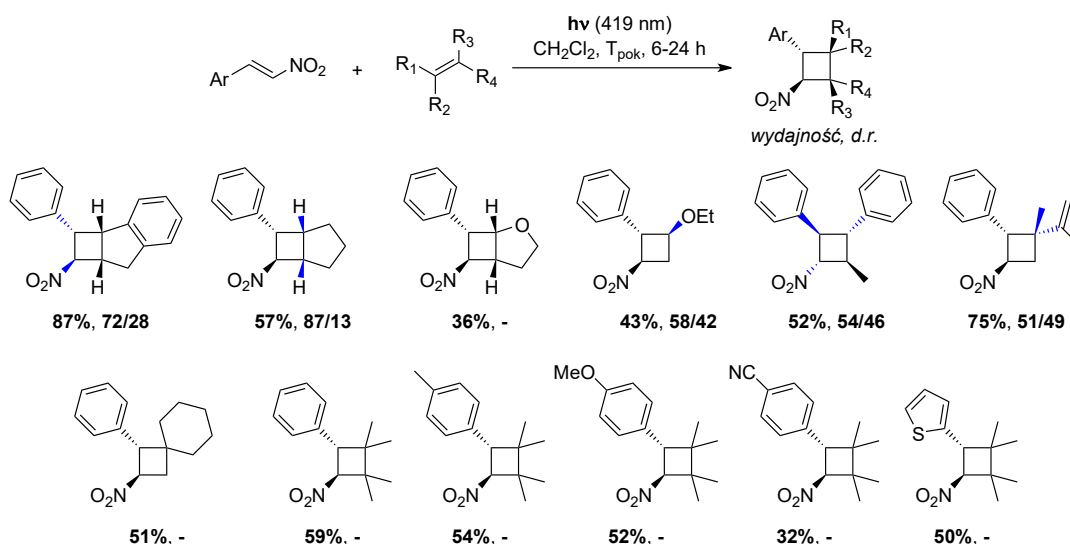
Skuteczność katalityczną układu laktamowego z elementem światłoczułym benzofenonu lub ksantonu porównano z katalizatorem strukturalnie podobnym bez fotosensybilizatora<sup>423</sup> (Schemat 196, Reakcja II). Wykazano silną zależność wydajności, stosunku regioselektywnego oraz nadmiaru enancjomerycznego od rodzaju substratu oraz katalizatora (Schemat 197). Wykorzystując 4-(but-4-enyloksy)chinolon największą regioselektywnością, jak i enancjoselektywnością charakteryzował się układ zawierający ksanton jako fotoczułacz, natomiast dla 4-(pent-5-enyloksy)chinolonu najlepsze wyniki osiągnięto z układem bez fotosensybilizatora. Nadmiar enancjomeryczny produktów w reakcji z katalizatorem opartym tylko o donor wiązania wodorowego zależy tylko od parametrów termodynamicznych (stałej asocjacji z katalizatorem oraz stała dimeryzacji substratu), natomiast z elementem fotoczułym należy brać pod uwagę szybkość cyklizacji, która dla 4-(pent-5-enyloksy)chinolonu jest większa. Dysocjacja wzbudzonego substratu prowadzi do racemizacji, dlatego obserwowany jest znaczny spadek enancjoselektywności dla substratu z dłuższym łańcuchem, ponieważ ze względu na niskie stężenie wzbudzona cząsteczka nie jest w stanie szybko utworzyć kompleksu z chiralnym katalizatorem. Większe ilości katalizatora prowadzą do poprawy enancjoselektywności, jednakże jest ona wciąż niższa od próby z katalizatorem bez fotosensybilizatora. Szybkość cyklizacji [2+2] dla 4-(but-4-enyloksy)chinolonu jest znacznie większa i porównywalna z szybkością dysocjacji kompleksu katalitycznego, zatem zaobserwowano podobnie wysoki nadmiar enancjomeryczny produktu przy wysokiej regioselektywności. Zaobserwowano również szybką degradację katalizatora z elementem światłoczułym. Ostatecznie najlepszym katalizatorem w reakcji wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji [2+2] 4-(but-4-enyloksy)chinolonu był z motywem ksantonu, natomiast dla 4-(pent-5-enyloksy)chinolonu bez fotosensybilizatora. W innych badaniach nad tą samą reakcją z 4-podstawionymi pochodnymi chinolonu wykorzystywano katalizator z motywem tioksanonu, dzięki któremu osiągnięto wysokie nadmiary enancjomeryczne i stosunki regioizomeryczne, przy czym nie porównywano aktywności do katalizatora bez elementu światłoczułego.<sup>424</sup>



**Schemat 197.** Reakcja wewnątrzcząsteczkowej fotoindukowanej cyklizacji [2+2] alkenyloksyloowanych pochodnych chinolonu z wykorzystaniem katalizatorów bez fotosensybilizatora lub z nim (kolor fioletowy). Przedstawiono dwa modele wzbudzenia substratu – bezpośredniego promieniowaniem z wykorzystaniem templaty lub poprzez fotosensybilizator w katalizatorze.

Utworzenie kompleksu poprzez wiązania wodorowe oraz następczą fotosensybilizację w reakcjach cyklizacji [2+2] także osiągnięto poprzez zastosowanie chiralnego kwasu wodorofosforowego pochodnej BNDHP z elementami światłoczułymi o strukturze tioksantonu<sup>425</sup> (Schemat 198). Cyklizacja pomiędzy pochodnymi kwasów cykloheks-2-eno-3-karboksylowych a alkenami zachodziła z umiarkowaną regioselektywnością oraz enancjoselektywnością. Dużą zaletą zastosowanego katalizatora było częściowe zahamowanie reakcji dekarboksylacji utworzonego produktu cyklizacji. Na podstawie eksperymentów NMR autorzy postulowali utworzenie pary kwasu karboksylowego z fosforowym tworząc dwa wiązania wodorowe. Swoboda rotacji grupy tioksantowej pozwoliła na orientację fotosensybilizatora i bezpromienisty transfer energii.





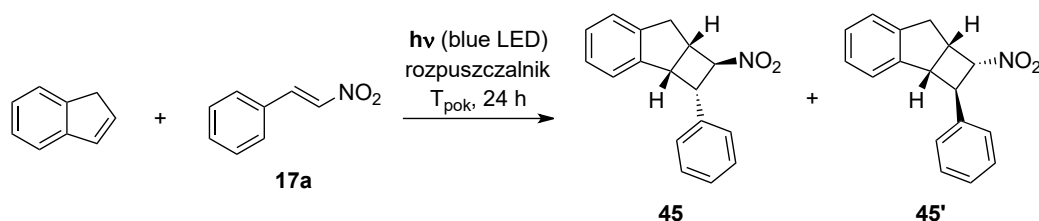
**Schemat 199.** Fotoindukowana cyklizacja [2+2] pomiędzy pochodnymi  $\beta$ -nitrostyrenu i olefinami. Podano wydajności produktów oraz stosunki diastereomeryczne. Na niebiesko zaznaczono wiązania, których położeniami różniły się diastereoizomery.

Postulowany mechanizm zakładał addycję wzbudzonego kwantem promieniowania  $\beta$ -nitrostyrenu będącego w stanie trypletowym do olefiny prowadząc do utworzenia 1,4-dirodnika. Następnie podczas przejścia międzysystemowego następowało zamknięcie pierścienia cyklobutanowego tworząc produkt. Zaobserwowano również zwiększenie szybkości reakcji po dodaniu zewnętrznego fotosensybilizatora, jakim był tioksanton.

Grupa Roberta Góry zaproponowała możliwość zbadania na drodze obliczeń kwantowo-mechanicznych dokładnej ścieżki reakcji. W tym celu, jak również aby móc sprawdzić diastereoselektywność w innych warunkach, zaproponowano przeprowadzenie fotoindukowanej cyklizacji [2+2] indenu i  $\beta$ -nitrostyrenu również w innych rozpuszczalnikach.

Reakcje fotoindukowanej cykloaddycji przeprowadziłem zgodnie z w niewielkim stopniu zmienioną procedurą literaturową.<sup>426</sup> Substraty rozpuściłem w uprzednio odgazowanym za pomocą argonu rozpuszczalniku. Mieszaninę w zakręconej fiolce mieszałem w temperaturze pokojowej w świetle diody emitującej światło w zakresie niebieskim przez 24 godziny. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowałem, a pozostałości oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej otrzymując produkt w postaci brązowego oleju. Stosunek diastereomeryczny wyznaczałem na podstawie analizy NMR porównując charakterystyczne pasma dla diastereoizomerów. Wyniki zebrano w Tabeli 17.

**Tabela 17.** Reakcje fotoindukowanej cyklizacji [2+2] indenu i  $\beta$ -nitrostyrenu w różnych rozpuszczalnikach. Rozpuszczalniki podano w kolejności rosnącej wartości stałej dielektrycznej. Warunki reakcji: nitrostyren 0.20 mmol (1 equiv.), inden 2.0 mmol (10 equiv.) i 2 ml rozpuszczalnika.

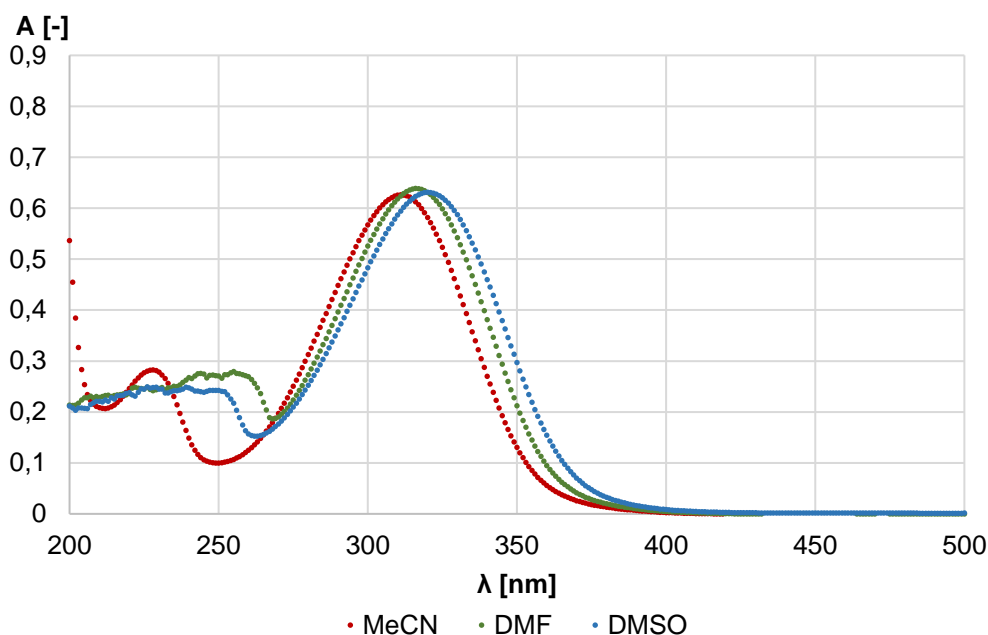


Rozpuszczalnik	wydajność	d.r. (45/45')
C <sub>6</sub> F <sub>6</sub>	86% <sup>a)</sup>	78 : 22
HFIP <sup>b)</sup>	-	-
MeCN	68%	72 : 28
DMF	57%	75 : 25
DMSO	72% <sup>a)</sup>	67 : 33
H <sub>2</sub> O <sup>c)</sup>	60% <sup>a)</sup>	74 : 26

<sup>a)</sup> Wydajność na podstawie qNMR; <sup>b)</sup> Po dodaniu indenu do rozpuszczalnika natychmiast powstał biały osad rozpuszczalny w dichlorometanie, nie zaobserwowano postępu reakcji; <sup>c)</sup> Utworzyła się zawiesina rozpuszczonego nitrostyrenu w indenie i wody.

Reakcje, poza HFIP, charakteryzowały się dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami. Najlepszą wydajnością wykazała się próba z wykorzystaniem heksafluorobenzenu jako rozpuszczalnika wynosząc 86%. Przy zwiększaniu polarności rozpuszczalnika wydajność spadła i oscylowała w granicach 60% do 70%. Diastereoselektywność reakcji również była zależna od medium reakcji. Przy silnie niepolarnym heksafluorobenzenu uzyskałem produkt jako mieszaninę diastereoizomerów w stosunku 78 : 22, co w przybliżeniu równa się 4 : 1. Zwiększenie polarności skutkowało zmniejszeniem stosunku **45** do **45'**, by osiągnąć najniższą wartość 67 : 33 w DMSO (w przybliżeniu 2 : 1). Zastosowanie HFIP nie pozwoliło na otrzymanie produktu ze względu na pojawienie się silnego zmętnienia po dodaniu indenu do mieszaniny reakcyjnej. Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskałem biały amorficzny osad, którego analiza NMR wykazała obecność dwóch bardzo szerokich pasm, jednego w części aromatycznej (od 6.5 do 7.5 ppm), drugiego w części alifatycznej (od 1.3 do 3.0 ppm). Sugeruje to powstanie, dzięki HFIP, struktur polimerycznych pochodzących od indenu, co sugerują literaturowe doniesienia, w których wykorzystywano taki rozpuszczalnik w wolnej od kwasów polimeryzacji kationowej.<sup>427,428</sup>

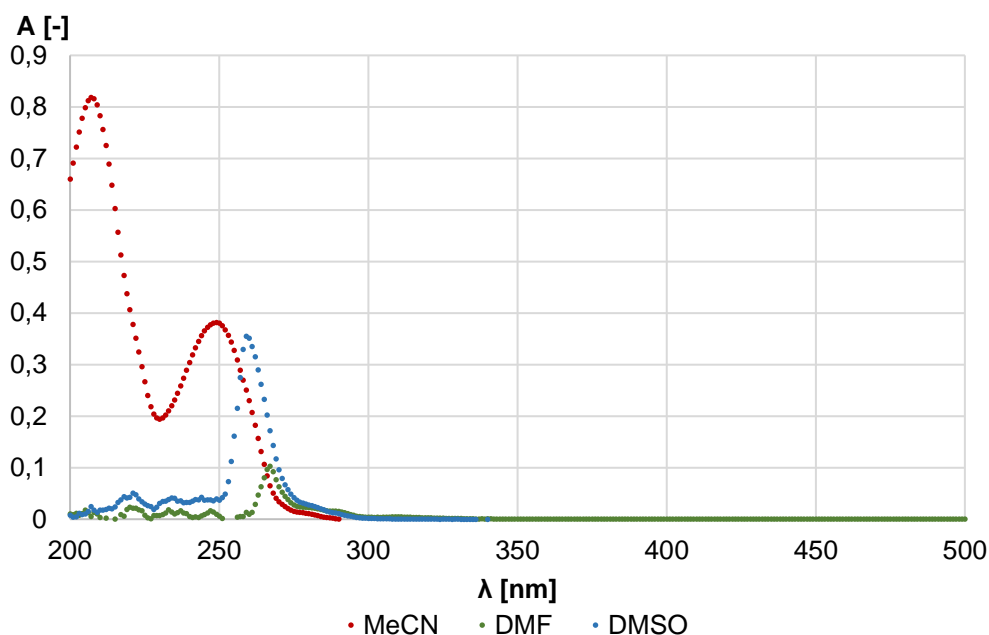
Wykonałem również pomiary widm w zakresie UV-Vis  $\beta$ -nitrostyrenu oraz indenu w acetonitrylu, dimetyloformamidzie i dimetylosulfotlenku w celu porównania efektów solwatochromowych. Stężenia roztworów wynosiły 0.05 mM, a zakres pomiaru od 200 do 700 nm, przy czym powyżej 500 nm nie zaobserwowano żadnej absorpcji promieniowania dla obu związków.



**Wykres 3.** Widma UV-Vis β-nitrostyrenu w acetonitrylu (czerwony), dimetyloformamidzie (zielony) i dimetylosulfotlenku (niebieski). Stężenie substancji wynosiło w każdym z rozpuszczalników 0.05 mM. Pokazano zakres od 200 do 500 nm.

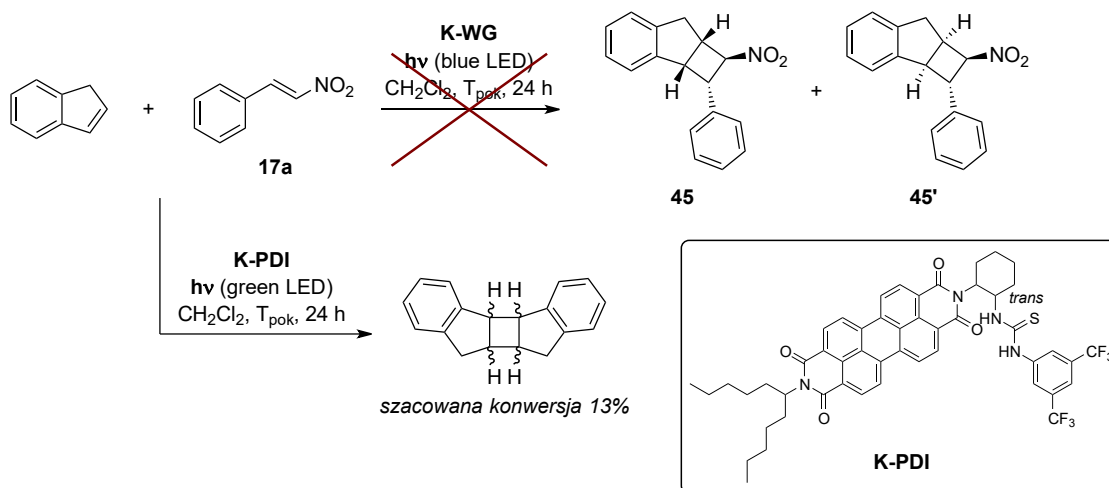
Widmo absorpcyjne w acetonitrylu wykazało istnienie dwóch pasm, przy czym główne pasmo 311 nm odpowiada za przejście elektronowe  $\pi \rightarrow \pi^*$ .<sup>429</sup> Dla DMF i DMSO pomiar widma w zakresie 200 do około 260 nm był niemożliwy ze względu na absorpcję promieniowania samego rozpuszczalnika. Zaobserwowano natomiast przesunięcie batochromowe pasma głównego. Dla dimetyloformamidu  $\Delta\lambda$  wyniosło 5 nm, dla dimetylosulfotlenku 9 nm w stosunku do acetonitrylu. Zdolności absorpcyjne promieniowania DMF i DMSO w zakresie od 200 do 260 nm były powodem braku możliwości rejestracji widma indenu w tych rozpuszczalnikach. Jednakże nieznacznie mniejszy zniekształcony zakres dla DMSO (do 250 nm) pozwolił na zaobserwowanie w niewielkim stopniu efektu batochromowego również dla indenu. Dla acetonitrylu wykonałem również pomiar widma absorpcyjnego mieszaniny równomolowej indenu i β-nitrostyrenu o stężeniu 0.05 mM każdy. Poza uzyskaniem widma będącego idealnym zsumowaniem widm substancji z osobna nie zaobserwowano pojawienia się dodatkowych pasm sugerujących inne możliwe przejścia elektronowe.





**Wykres 4.** Widma UV-Vis indenu w acetonitrylu (czerwony), dimetyloformamidzie (zielony) i dimetylosulfotlenku (niebieski). Stężenie substancji wynosiło w każdym z rozpuszczalników 0.05 mM. Pokazano zakres od 200 do 500 nm.

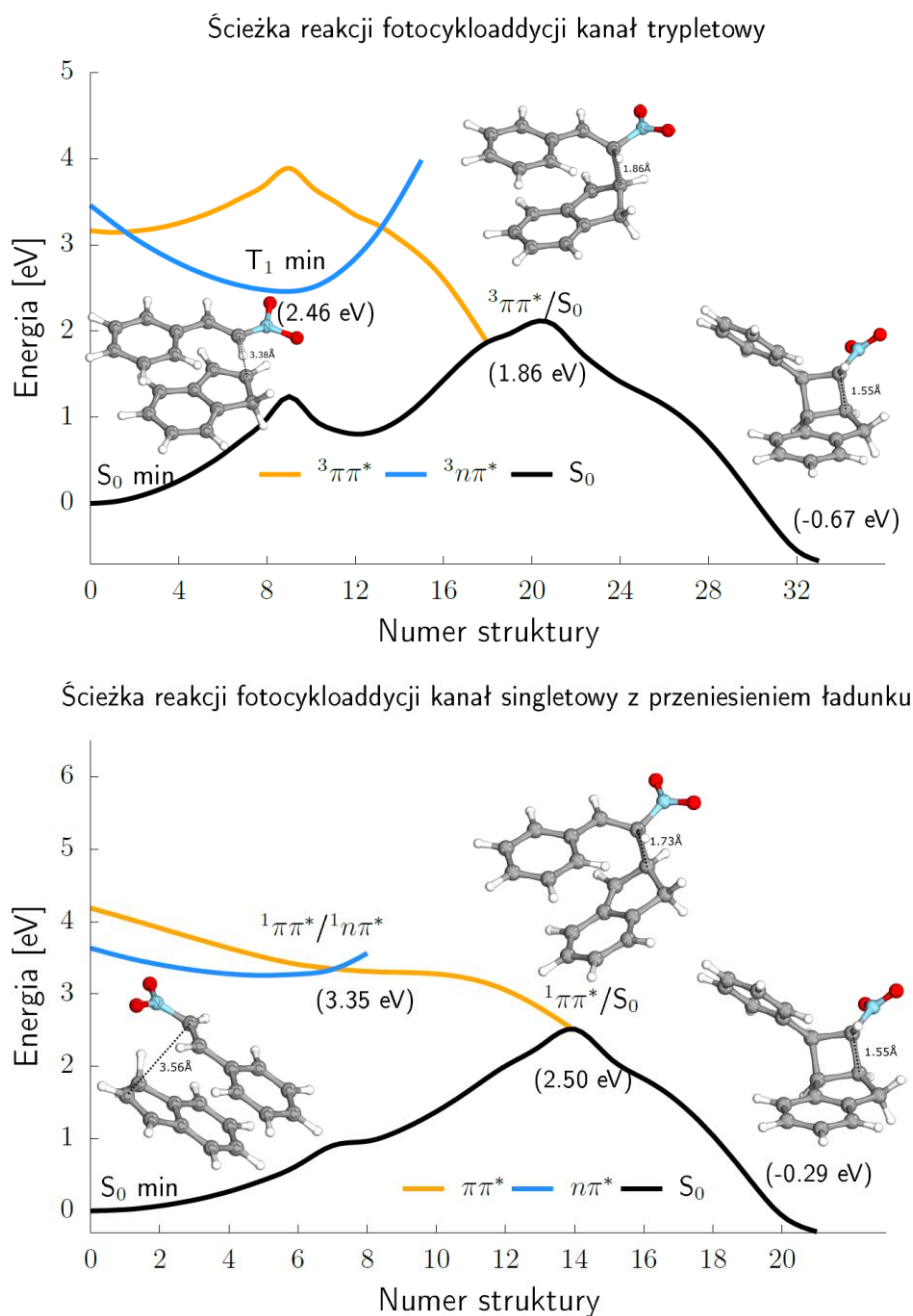
W celu kontroli zbadania możliwości wpływu katalizatora na wydajność reakcji oraz na stosunek diastereomeryczny produktu zdecydowałem się na użycie pochodnej perylenotetrakarboksylodiimidu **K-PDI**, który został otrzymany przez dra inż. Waldemara Goldemana (Schemat 200). Układ perylenowy wykorzystywano wielokrotnie jako część fotosensybilizatorów wspomagających transfer elektronu<sup>430,431</sup> oraz w związkach wspomagających potencjalne terapie fotodynamiczne.<sup>432,433</sup> Na uwagę zasługuje jednak fakt, że wiele z tych pochodnych zawiera maksimum pasma absorpcyjnego w zakresie światła zielonego. Katalizator składał się z części perylenowej będącego elementem dwubezwodnika kwasu 3,4,9,10-perylenotetrakarboksylowego. Bezwodnik reagując z jednym ekwiwalem aminy prowadzi do otrzymania monoimidu, co można wykorzystać w podwójnej funkcjonalizacji. Do układu z jednej strony wprowadzono achiralną 1-pentyloheksyloaminę, natomiast z drugiej strony dołączono chiralną diaminę, której jedna grupa funkcyjna została przeprowadzona w tiomocznik. Zadaniem grupy tiomocznikowej było utworzenie stabilnego kompleksu z  $\beta$ -nitrostyrenem poprzez wiązania wodorowe. Następnie układ perylenowy z jednej strony miał być fotosensybilizatorem przekazując energię do  $\beta$ -nitrostyrenu i potencjalnie zwiększyć czas trwania w stanie trypletowym po przejściu międzysystemowym. Z drugiej strony, jako sztywna struktura, powinien tworzyć barierę steryczną dla indenu promując cykloaddycję z odpowiedniej strony  $\beta$ -nitrostyrenu w stanie trypletowym, co powinno wpłynąć na końcową diastereoselektywność. Ze względu na użycie racemicznego DACH-u w procesie syntezy katalizatora, produkt otrzymałem w postaci racemicznej. Cykloaddycję przeprowadziłem zgodnie z ogólną procedurą dodając 10% molowych katalizatora **K-PDI**.



**Schemat 200.** Reakcja fotoindukowanej cyklizacji [2+2] indenu i nitrostyrenu w obecności katalizatora **K-PDI**. Warunki reakcji: nitrostyren 0.20 mmol (1 equiv.), inden 2.0 mmol (10 equiv.), **K-PDI** 0.02 mmol (10% mol) i 2 ml dichlorometanu.

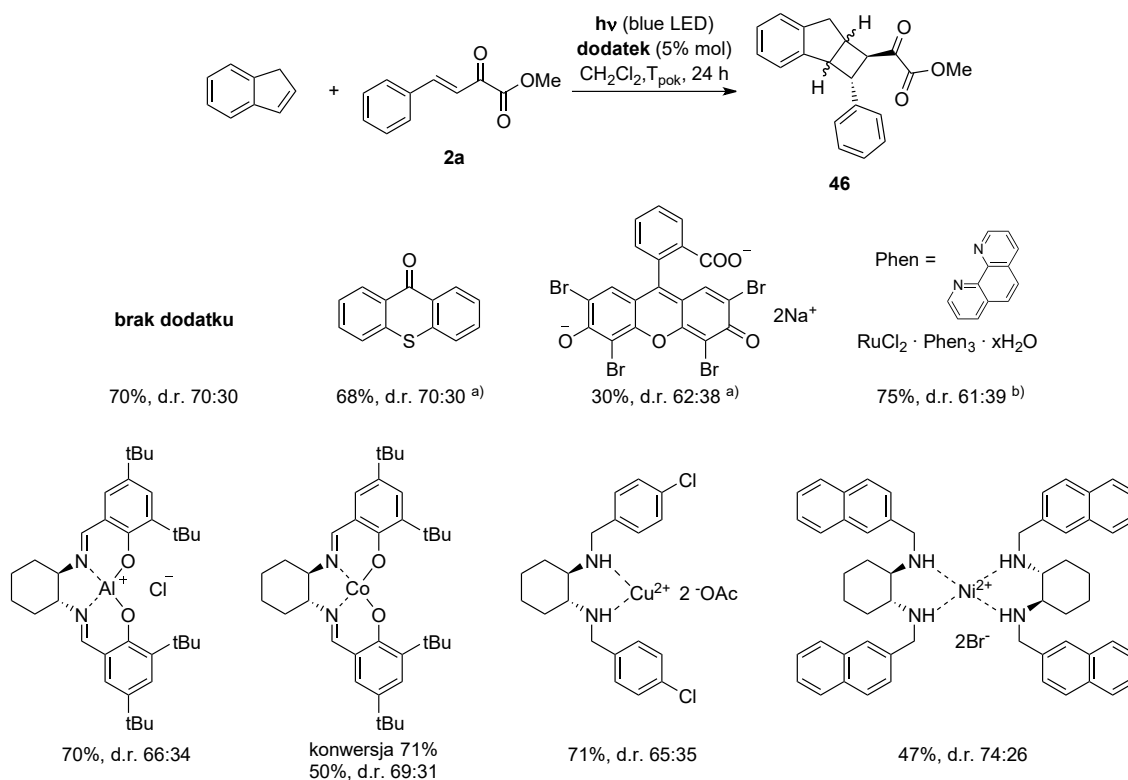
Reakcja w świetle niebieskim nie doprowadziła do otrzymania produktu. Po zmianie pasma na światło zielone zaobserwowałem jedynie utworzenie na drodze cykloaddycji [2+2] dimeru indenu, którego widmo  $^1\text{H}$  NMR odpowiadało danym literaturowym.<sup>434</sup> Zmiana reaktywności w świetle zielonym potwierdziła wcześniejsze przypuszczenia o możliwości istnienia pasma absorpcyjnego katalizatora w tym zakresie.

Obliczenia kwantowo-mechaniczne wykonane przez mgr inż. Jakuba Warachima pod opieką prof. Roberta Góry wykazały dwie możliwe ścieżki fotoindukowanej cykloaddycji [2+2]  $\beta$ -nitrostyrenu do indenu. Główne obliczenia wykonano w fazie gazowej, jednakże porównanie kilku struktur pośrednich w układzie ciągłym wykazały niewielkie różnice w geometrii i ścieżce reakcji. Zgodnie z założeniem literaturowym<sup>426</sup> reakcja przebiega przez kanał trypletowy, ale uzyskane wyniki obliczeń wskazały barierę pomiędzy MECP (ang. Minimum Energy Crossing Point, punkt przecięcia się struktur o najniższej energii) przejścia  $^3\pi,\pi^*$  w cząsteczce  $\beta$ -nitrostyrenu a stanem przejściowym w stanie podstawowym (Rysunek 58, Góra). Dodatkowo w pobliżu MECP zmienia się także charakter przejścia  $\pi,\pi^*$  na przejście pomiędzy orbitalem HOMO indenu do LUMO  $\beta$ -nitrostyrenu. Ze względu na istnienie bariery ścieżka kanałem trypletowym jest mniej prawdopodobna. Natomiast w toku obliczeń wytypowano również możliwość istnienia kanału singletowego połączonego z przeniesieniem ładunku, co autorzy publikacji postulowali jako także prawdopodobny przebieg, który nie został dogłębnie poznany.<sup>426</sup> Ścieżka przejścia  $^1\pi,\pi^*$  utworzyła MECP dokładnie w geometrii stanu przejściowego reakcji wykazując większe prawdopodobieństwo istnienia kanału singletowego od trypletowego, czego jednak nie potwierdziły analizy UV-Vis (Rysunek 58, Dół). Obydwie ścieżki reakcji potwierdziły także istnienie dwurodnikowego stanu przejściowego będącego najbardziej prawdopodobnym w mechanizmie.



**Rysunek 58.** Uzyskane w toku obliczeń kwantowo-mechanicznych profile energetyczne postępu reakcji cyklizacji [2+2]  $\beta$ -nitrostyrenu i indenu dla dwóch dostępnych kanałów: trypletowego (Góra) oraz singletowego z przeniesieniem ładunku (Dół). Obliczenia wykonał mgr Jakub Warachim.

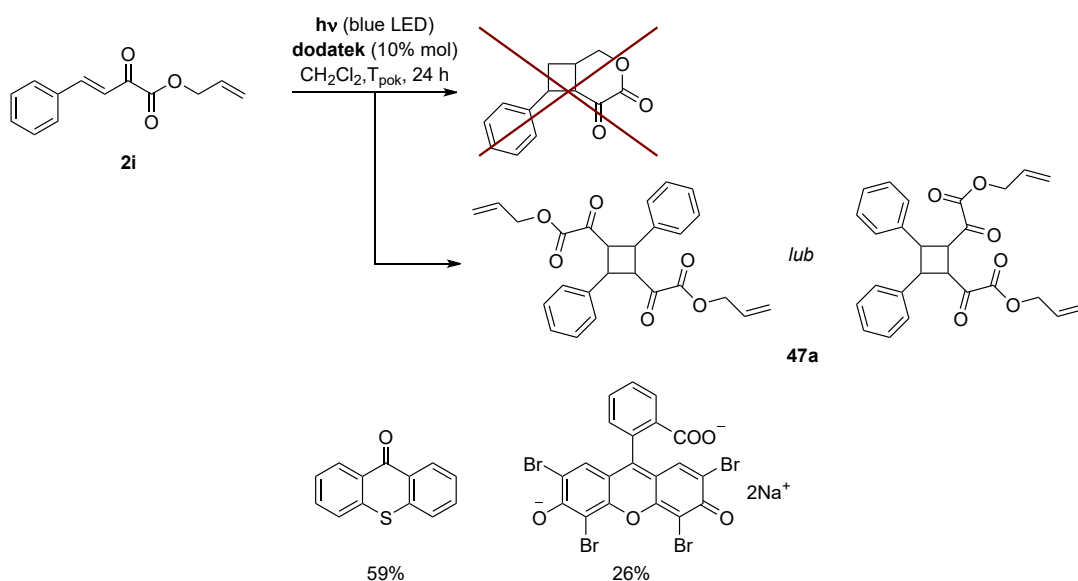
Zbadałem również możliwość fotoindukowanej cyklizacji indenu oraz benzyliidenopirogronianu metylu (**2a**), który posiada bardzo zbliżone widmo absorpcyjne w zakresie UV-Vis<sup>435</sup> do nitrostyrenu.<sup>436</sup> Przeprowadziłem próby w obecności fotosensybilizatorów oraz chiralnych kompleksów metali będących kwasami Lewisa aby porównać ich wpływ na wydajność reakcji. Kompleksy metali okazały się bardzo dobrymi fotosensybilizatorami w reakcjach cycloaddycji [2+2]<sup>437,438</sup>, a także deracemizacji pochodnych cyklopropanu, w której wysoką enancjoselektywnością charakteryzował się kompleks (*R,R*)-salenu z glinem.<sup>439</sup>



**Schemat 201.** Reakcje fotoindukowanej cyklizacji [2+2] indenu i **2a** z dodatkiem fotosensybilizatora, chiralnego kompleksu metalu lub bez dodatku. Warunki reakcji: benzylidenopirogronian metyłu 0.20 mmol (1 equiv.), inden 2.0 mmol (10 equiv.), dodatek 0.01 mmol (5% mol) i 2 ml dichlorometanu. <sup>a)</sup> Dodano 10% mol dodatku; <sup>b)</sup> Dodano 2% mol dodatku.

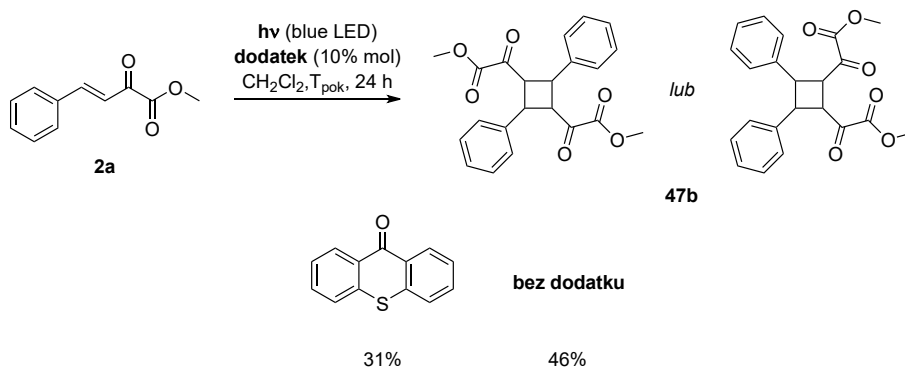
Ze względu na skomplikowany układ pasm od dwóch diastereoizomerów nie było możliwe jednoznaczne dopasowanie protonów do danej struktury produktu **46**, jednakże pasma od grup metylowych grupy estrowej były możliwe do zinterpretowania i na ich podstawie wyznaczyłem stosunek diastereoizomeryczny produktu w danych warunkach reakcji. Bez dodatku fotosensybilizatora reakcja charakteryzowała się dobrą wydajnością oraz stosunkiem diastereoizomerów 70 : 30. Obecność tioksantonu podczas cyklizacji praktycznie nie miała żadnego wpływu na wydajność i skład diastereomeryczny produktu. Natomiast dodatek eozyny Y spowodował pogorszenie się wydajności do 30% oraz stosunku diastereomerycznego do 63 : 38. Kompleks chlorku rutenu i fenantroliny poprawił nieznacznie wydajność, ale jednocześnie obniżył czystość diastereomeryczną **46**. Po dodaniu katalizatorów o charakterze kwasów Lewisa zaobserwowałem obniżenie stosunków diastereomerycznych, poza kompleksem niklu, który nieznacznie podwyższył zawartość jednego z diastereoizomerów w produkcie do 74 : 26 przy jednoczesnym spadku wydajności do 47%. Wszystkie reakcje charakteryzowały się całkowitymi konwersjami, z wyjątkiem kompleksu salenowego z kobaltem, gdzie konwersja wyniosła 71%, a wydajność 50%. Ostatecznie żadna z dodanej substancji do reakcji nie wpłynęła znacząco pozytywnie na wydajność otrzymywania **46**, jak i stosunku diastereomerycznego wykazując w większości przypadku działanie obniżające wynik końcowy reakcji. Nie znalazłem jakościowego podziału na chiralnych kolumnach HPLC do oznaczenia nadmiaru enancjomerycznego produktów.

Ostatnim zbadanym aspektem w reakcjach fotoindukowanej cyklizacji była możliwa wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja [2+2] benzylidenopirogronianu allilu (**2i**) prowadząca do powstania  $\alpha$ -karbonylo- $\delta$ -laktonu. Analizy NMR oraz HRMS nie wykazały powstania produktu zakładanego, ale produkt dimeryzacji **47a** z utworzeniem pierścienia na wiązaniu podwójnym w pozycji  $\alpha,\beta$  do grupy karbonylowej. Dodatkowo analiza  $^1\text{H}$  NMR potwierdziła powstanie tylko jednego diastereoizomeru, ponieważ nie było więcej niż jednego zestawu pasm odpowiadających produktowi dimerycznemu, zatem reakcja zachodzi wysoce diastereoselektywnie. Ze względu na postać produktu, który był olejem, nie była możliwa rentgenograficzna analiza strukturalna pozwalająca na jednoznaczne wykazanie, czy powstał produkt cyklizacji „głowa do ogona”, czy „głowa do głowy”. Dodatek tioksantonu pozwolił na otrzymanie **47a** z 59% wydajnością, natomiast w obecności eoizyny Y zanotowałem spadek wydajności.



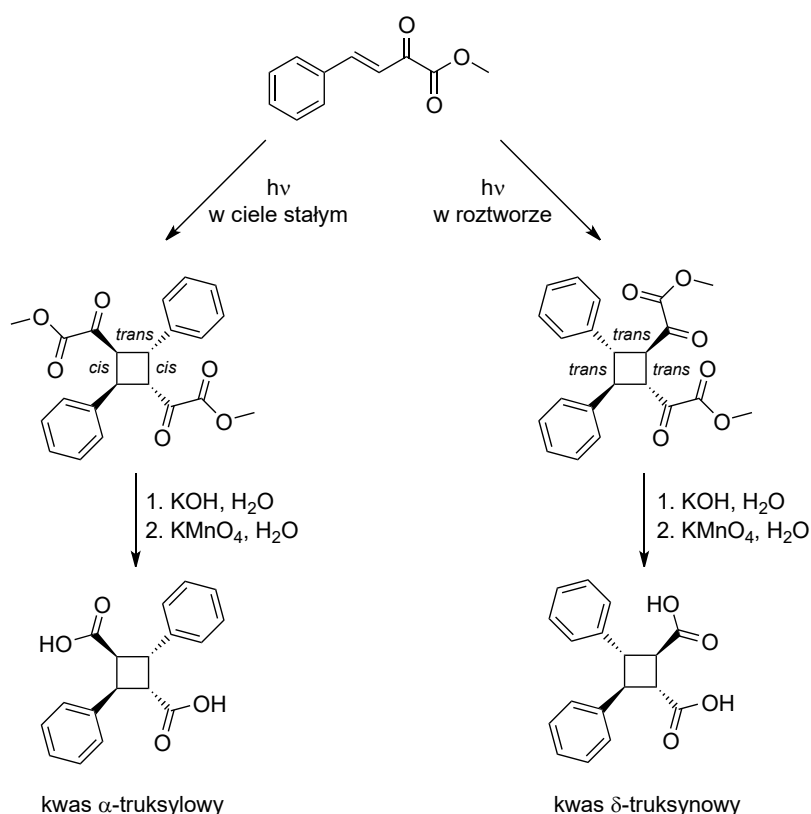
**Schemat 202.** Próba wewnątrzcząsteczkowej fotoindukowanej cyklizacji [2+2] **2i** prowadząca do powstania dimeru. Warunki reakcji: **2i** 0.20 mmol (1 equiv.), dodatek 0.02 mmol (10% mol) i 2 ml dichlorometanu.

Możliwość utworzenia dimeru na drodze cyklizacji [2+2] wykazał również **2a**, który w takich samych warunkach reakcji w obecności tioksantonu prowadził do otrzymania produktu **47b** z wydajnością 31%. Co ciekawe, bez tioksantonu reakcja charakteryzowała się wyższą, 46% wydajnością.



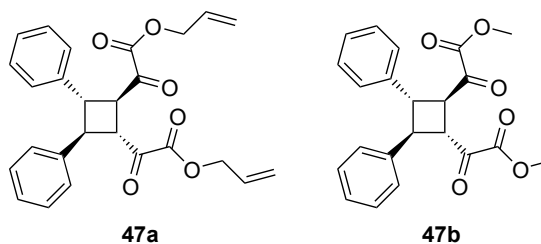
**Schemat 203.** Fotoindukowana dimeryzacja-cyklizacja [2+2] **2a**. Warunki reakcji: **2a** 0.20 mmol (1 equiv.), dodatek 0.02 mmol (10% mol) i 2 ml dichlorometanu.

Tak jak w przypadku estru allilowego otrzymano jeden diastereoizomer bez możliwości rozwiązania ostatecznej końcowej struktury. Wskazówką może być jedyny precedens literaturowy, w którym wykazano możliwość dimeryzacji benzylidenpirogronianu metylu w świetle słonecznym zarówno w postaci krystalicznej, jak i w roztworze.<sup>440</sup> Po kilkudniowym pozostawieniu kryształów estru w świetle słonecznym przeprowadzono hydrolizę grup estrowych, a następnie poddano utlenianiu. Otrzymano produkt, którego właściwości fizykochemiczne odpowiadały kwasowi  $\alpha$ -truksylowemu (Schemat 204, produkt po lewej). Po ekspozycji w świetle słonecznym roztworu benzylidenpirogronianu metylu w benzenie również przeprowadzono proces hydrolizy i utleniania, które doprowadziły do otrzymania produktu o takich samych właściwościach co kwas  $\delta$ -truksynowy (Schemat 204, produkt po prawej). Na tej podstawie wykazano, że w kryształach powstaje produkt dimeryzacji „głowa do ogona” w konfiguracji *cis-trans-cis*, natomiast w roztworze powstaje produkt dimeryzacji „głowa do głowy” w konfiguracji *trans-trans-trans*.



**Schemat 204.** Otrzymywanie dimerów benzylidenpirogronianu metylu poprzez naświetlanie kryształów lub roztworu oraz następcze reakcje hydrolizy i utleniania pozwalające na identyfikację struktury produktu. Na podstawie pracy Marie Reimer.<sup>440</sup>

Reakcje fotoindukowanej dimeryzacji-cyklizacji były najbardziej zbliżone do warunków literaturowych, gdzie wystawiano na światło słoneczne roztwór benzylidenpirogronianu metylu, co doprowadziło do otrzymania produktu dimeryzacji „głowa do głowy” w konfiguracji *trans-trans-trans*. Przyjąłem zatem, że otrzymane w toku badań produkty mają taką samą strukturę w przypadku obu estrów, allilowego (47a) i metylowego (47b).

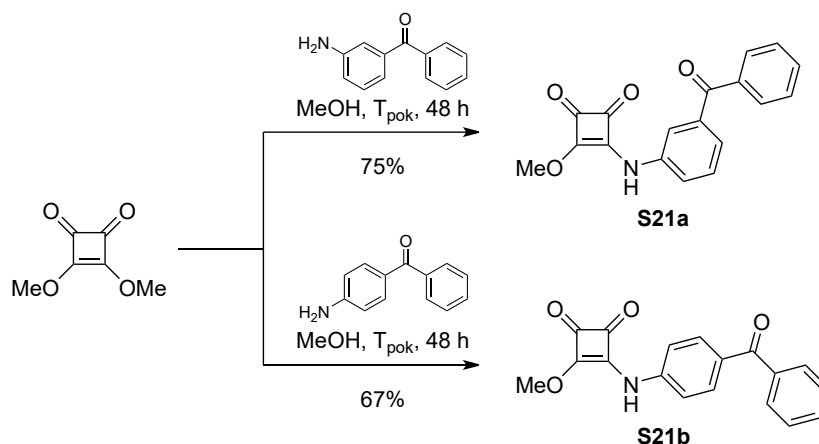


Rysunek 59. Przyjęte końcowe struktury produktów **47a** oraz **47b** na podstawie analogii do eksperymentów literaturowych.

### 3.3. Synteza chiralnych katalizatorów z podjednostką donora wiązania wodorowego oraz elementem światłoczułym

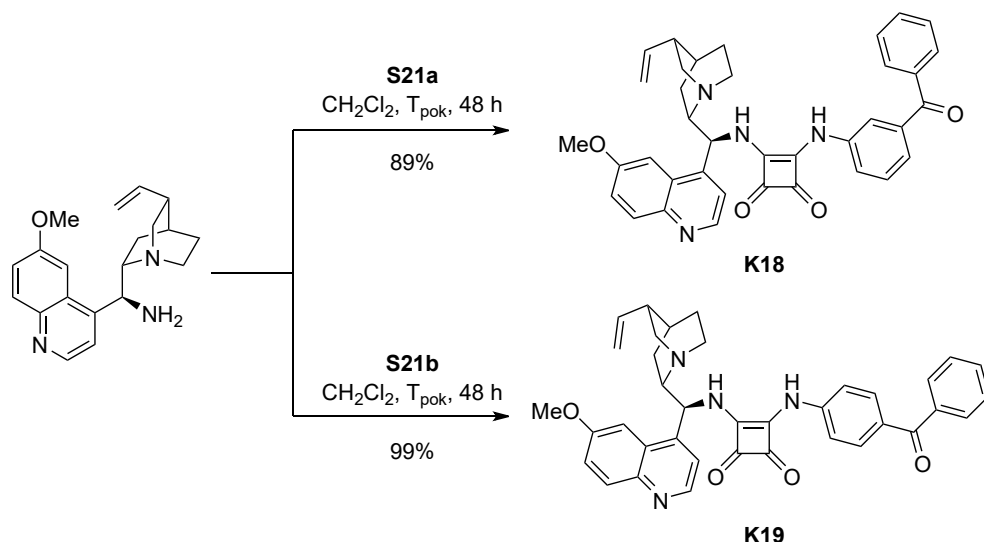
Równoległe z badaniami nad enancjoselektywnymi reakcjami fotoindukowanej cykloaddycji przeprowadziłem syntezę katalizatorów o potencjalnym zastosowaniu w tychże reakcjach. Zdecydowałem się na wybór chiralnych pochodnych *epi*-9-aminochininy z podjednostką amidu kwasu kwadratowego jako donorem wiązania wodorowego. Aby zachować bliską odległość pomiędzy elementem światłoczułym a wzbudzonym substratem, fotosensybilizator przyłączałem do całego szkieletu wiązaniem amidowym w podjednostce donora. Jako fotosensybilizator na początku wykorzystałem benzofenon ze względu na dostępność handlową dwóch izomerów aminobenzofenonu, co daje możliwość sprawdzenia aktywności w zależności od podstawienia.

Syntezę katalizatorów przeprowadziłem na drodze utworzenia monoamidu kwasu kwadratowego z 3- lub 4-aminobenzofenonem a następnie końcowej reakcji z *epi*-9-aminochinina (Schemat 33, ścieżka po prawej stronie).



Schemat 205. Otrzymywanie monoamidów kwasu kwadratowego **S21a** oraz **S21b** do syntezy katalizatorów z elementem fotosensybilizatora o strukturze benzofenonu.

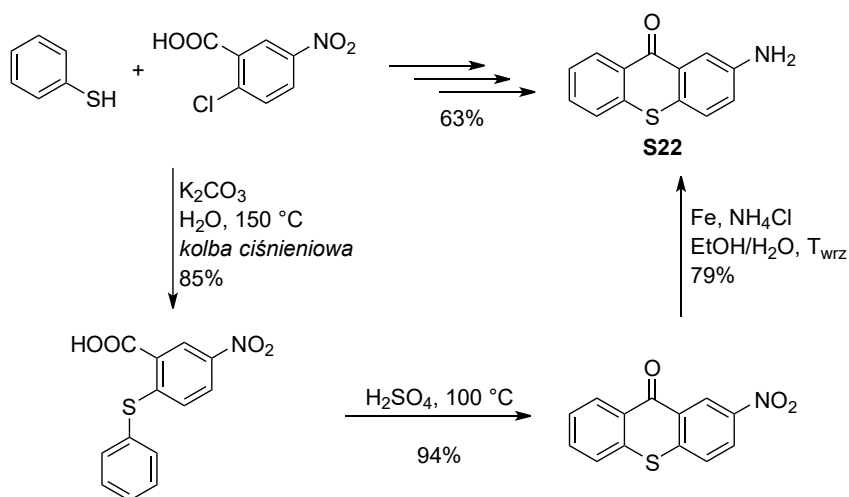
Substraty otrzymałem z dobrymi wydajnościami, a ich dostateczna czystość potwierdzona analizą NMR sprawiała, że wykorzystałem je bezpośrednio w następnym etapie dołączania części alkaloidowej.



**Schemat 206.** Otrzymywanie katalizatorów **K18** oraz **K19** z amidem kwasu kwadratowego jako podjednostką donora wiązania wodorowego o szkieletcie *epi*-9-aminochininy z elementem fotosensybilizatora o strukturze benzofenonu.

Reakcje charakteryzowały się bardzo dobrymi wydajnościami. Czystość i tożsamość katalizatorów potwierdziły analizy zarówno NMR jak i HRMS.

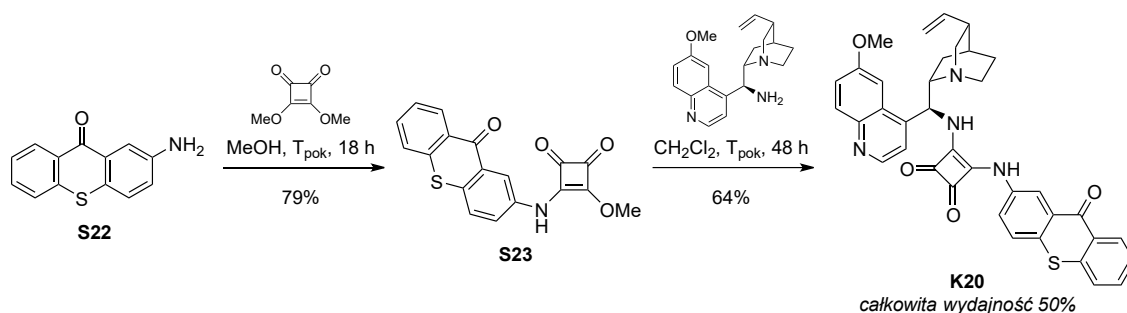
Ze względu na mniejszą dostępność handlową substratów synteza strukturalnie podobnego katalizatora z podjednostką tioksantonu jako fotosensybilizatorem wymagała zastosowania większej liczby etapów. Wpierw należało otrzymać pochodną tioksantonu z grupą aminową, którą uzyskałem rozpoczynając od reakcji  $S_NAr$  tiofenolu z kwasem 2-chloro-5-nitrobenzoesowym w warunkach przegrzanej cieczy<sup>441</sup>, by po wewnątrzcząsteczkowej reakcji Friedela-Craftsa<sup>442</sup> i redukcji grupy nitrowej<sup>443</sup> skończyć na 2-aminotioksantonie z całkowitą 63% wydajnością.



**Schemat 207.** Trzyetapowe otrzymywanie 2-aminotioksantonu **S22** do syntezy katalizatora z podjednostką tioksantonu jako fotosensybilizatora.

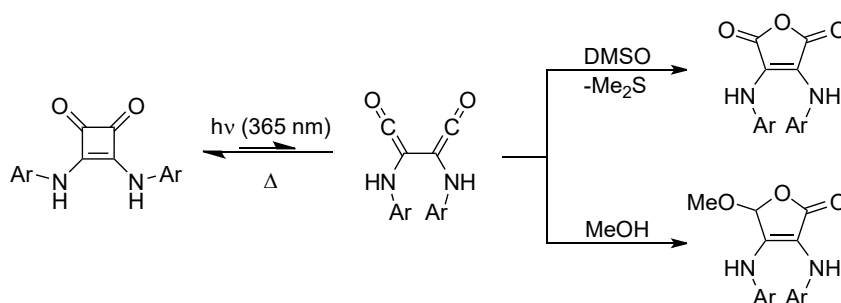


Następnie przeprowadziłem reakcje otrzymywania monoamidu **S23** oraz następnego katalizatora. Wydajność obu etapów była dobra i sumarycznie otrzymano katalizator **K20** z całkowitą wydajnością 50% względem 2-aminotioksantonu.



**Schemat 208.** Otrzymywanie katalizatora **K20** z amidem kwasu kwadratowego jako podjednostką donora wiązania wodorowego o szkieletcie *epi*-9-aminochininy z podjednostką fotosensybilizatora o strukturze tioksantonu.

W modelowych reakcjach fotoindukowanej cykloaddycji [2+2] (Podrozdział 3.2) nie zaobserwowano znaczącego wpływu obecnego fotouczulacza na diastereoselektywność, stąd wpływ tak zmodyfikowanego tioksantonu nie może przekładać się na osiągnięcie wyższej selektywności. Kolejnym aspektem jest także niedawno zaobserwowana możliwość odwracalnej fotolizy wiązania (O)C-C(O) układu amidu kwasu kwadratowego pod wpływem światła UV tworząc bisketen.<sup>444</sup> Reakcja jest odwracalna w warunkach podwyższonej temperatury, ale w obecności nukleofila tworzy się pierścień 2,5-dihydrofuranu (Schemat 209). Ze względu na brak zależności składu diastereomerycznego od użycia katalizatora oraz na nietrwałość amidów kwasu kwadratowego w świetle UV nie zdecydowałem się na zastosowanie otrzymanych katalizatorów w reakcjach cykloaddycji.



**Schemat 209.** Odwracalna fotoliza amidu kwasu kwadratowego i możliwe dalsze otrzymywanie pochodnych 2,5-dihydrofuranu w reakcji z nukleofilami.

### 3.4. Wnioski

Otrzymanie podjednostek z donorami wiązania wodorowego do kontroli struktury peptydu wymagało zaprojektowania ścieżki innej od literaturowej. Pozwalała ona na uzyskanie końcowych produktów **44a** i **44b** z przeciętnymi wydajnościami, jednakże obrona metoda syntezy pozwalała na wysoką kontrolę czystości produktów pośrednich i tym samym końcowych podjednostek przy tej samej liczbie etapów. Zastosowanie fluorenylometoksykarbonylowej grupy zabezpieczającej na *N*-końcu pozwala na łatwą i automatyczną syntezę peptydów przy użyciu łagodnych metod uwalniania grupy aminowej.

Zastosowanie innego rozpuszczalnika przy fotoindukowanej cyklizacji [2+2] indenu i nitrostyrenu nie miało dużego znaczenia na stosunek diastereomeryczny produktu **45**, jednakże miała ona kluczowe znaczenie dla wydajności. Obliczenia kwantowo-mechaniczne pozwoliły na lepsze zrozumienie mechanizmu samej reakcji potwierdzając możliwość występowania kanału singletowego z przeniesieniem ładunku, co może okazać się bardzo pomocne w badaniach nad diastereoselektywnymi fotocyklizacjami [2+2], tym bardziej, że oryginalna praca syntetyczna postuluje udział stanu trypletowego.

W przypadku fotoindukowanej cyklizacji [2+2] indenu z benzyliidenopirognianem metylu **2a** rodzaj stosowanego fotouczulacza nie wpływał na stosunek diastereomeryczny produktu **46**. Chiralny dodatek w postaci kompleksów salenowych także nie pozwolił na uzyskanie jednego diastereoizomeru. W celu lepszego poznania mechanizmu oraz możliwości wykorzystania odczynników indukujących diastereoselektywność należałoby przeprowadzić dogłębną analizę z wykorzystaniem metod obliczeniowych.

Allilowy ester kwasu benzyliidenopirogronowego **2i** w danych warunkach fotocyklizacji nie ulegał wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji [2+2], lecz dimeryzacji (**47a**). Reakcja charakteryzowała się regioselektywnością, ponieważ zachodziła na wiązaniu grupy benzylidenowej, oraz diastereoselektywnością. Również z **2a** zaobserwowałem fotoindukowaną dimeryzację (**47b**), której selektywność można wytłumaczyć porównując do danych literaturowych, jak również częściowo spolaryzowanym charakterem wiązania podwójnego dzięki efektowi push-pull.

## Część eksperymentalna

Widma  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR mierzono na aparacie Bruker Avance II 600 (odpowiednio 600 i 151 MHz) lub na aparacie JEOL ECZ400S (odpowiednio 400 i 101 MHz). Widma  $^{19}\text{F}$  NMR mierzono na aparacie JEOL ECZ400S (376 MHz). Przesunięcia chemiczne na widmach  $^1\text{H}$  NMR podano w ppm ( $\delta$ ) w stosunku do tetrametylosilanu (TMS),  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  7.26 ppm),  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$  ( $\delta$  2.05 ppm) lub  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$  ( $\delta$  2.50 ppm). Dane podano w sposób następujący: przesunięcie chemiczne, multipletowość (s = singlet, br s = szeroki singlet, d = dublet, t = tryplet, q = kwartet, m = multiplet, itd.), stałe sprzężenia w Hz i integracja. Przesunięcia chemiczne na widmach  $^{13}\text{C}$  NMR podano w ppm ( $\delta$ ) w stosunku do tetrametylosilanu (TMS),  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  77.16 ppm),  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$  ( $\delta$  29.84 ppm) lub  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$  ( $\delta$  39.52 ppm). Dane podano w sposób następujący: przesunięcie chemiczne, multipletowość (s = singlet, br s = szeroki singlet, d = dublet, t = tryplet, q = kwartet, m = multiplet, itd.) i stałe sprzężenia w Hz.

Wysokorozdzielcze widma masowe HRMS mierzono na aparacie Waters LCT Premier XE w metodzie jonizacji ESI oraz analizatorze TOF.

Analizy HPLC wykonano na aparacie SHIMADZU NEXERA X2 wykorzystując chiralne kolumny IA-3, IB-3, IC-3, ID-3 i IE-3 (4.6 mm  $\times$  25 cm) lub IF-3 (4.6 mm  $\times$  10 cm) bez kolumny wstępnej. Każdą analizę HPLC porównywano z próbką czystą oraz racemiczną. Skręcalność właściwą mierzono na polarymetrze automatycznym z długością fali  $\lambda = 589$  nm (stężenie w g/100 ml).

Widma UV-Vis jako zależność absorbancji mierzono na aparacie JASCO V-670 w zakresie 200-700 nm co 1 nm z lampami D2 i WI.

Chromatografię kolumnową wykonywano na żelu krzemionkowym o średnicy ziaren 35–70  $\mu\text{m}$ . Chromatografię cienkowarstwową wykonano na żelu krzemionkowym zawierającym wskaźnik fluorescencyjny na folii aluminiowej. Chromatogramy wywoływano pod lampą UV lub w zasadowym roztworze  $\text{KMnO}_4$ .

O ile nie podano inaczej reakcje katalityczne wykonano w standardowych probówkach szklanych z nakrętką z PTFE bez konieczności stosowania warunków wolnych od powietrza i wody. Reakcje w młynie kulowym wykonano w młynie planetarnym PM-200 w komorze ze stali nierdzewnej ze stalowymi kulami.

## 4.1. Donory wiązania wodorowego w reakcjach addycji

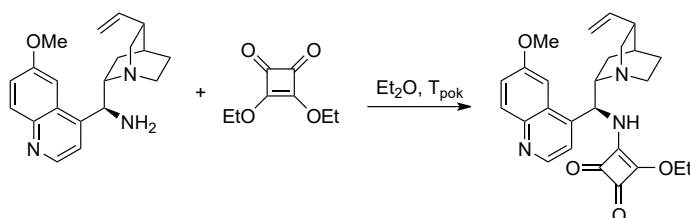
**K-I** jest dostępny handlowo. Katalizatory **K-II – K-V**, **K-VII – K-XXIII**, **K-XXV**, **K-XXVI** były dostępne w laboratorium i zostały wcześniej otrzymane zgodnie z procedurami literaturowymi. **K-XXIV** otrzymano od dr hab. inż. Rafała Kowalczyka, **K-PDI** otrzymano od dr inż. Waldemara Goldemana.

Katalizator **K-IV** otrzymałem zgodnie z procedurą literaturową.<sup>69</sup> Widma były zgodne z danymi literaturowymi.

### 4.1.1. Synteza katalizatorów o symetrii C<sub>2</sub> lub C<sub>3</sub>

#### Synteza substratów do katalizatorów

#### 3-[[*(S)*]-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-etenyl-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-yl]o](6-metoksychinolin-4-yl)metyloamino}-4-etoksycyklobut-3-eno-1,2-dion (**S1**)



Substrat do katalizatorów **K1 – K7**, **K10**, **K11** został otrzymany zgodnie z procedurą literaturową.<sup>445</sup>

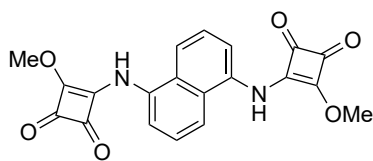
W 66 ml eteru dietylowego rozpuszczono 6.469 g (20 mmol, 1.0 equiv.) 9-*epi*-aminochininy. Powoli wkraplano roztwór 3.740 g (22 mmol, 1.1 equiv.) estru dietylowego kwasu kwadratowego w 75 ml eteru dietylowego. Intensywnie mieszano w temperaturze pokojowej przez 20 h. Osad odsączono przemywając 2 × 20 ml czystego eteru otrzymując 7.392 g (83%) produktu w postaci białego amorficznego osadu, który wykorzystano w dalszej syntezie bez dodatkowego oczyszczania.

T<sub>1</sub> nie mierzono; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>, 323 K) δ 9.11 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.59 – 7.82 (m, 2H), 7.41 – 7.51 (m, 1H), 5.79 – 6.09 (m, 2H), 4.93 – 5.10 (m, 2H), 4.46 – 4.72 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.34 – 3.48 (m, 1H), 3.12 – 3.33 (m, 3H), 2.59 – 2.81 (m, 2H), 2.27 (br. s, 1H), 1.46 – 1.64 (m, 3H), 1.14 – 1.45 (m, 3H), 0.47 – 0.80 (m, 1H), ze względu na obecność rotamerów zarejestrowano więcej sygnałów; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>, 323 K) δ 157.7, 147.5, 144.1, 142.9, 141.8, 131.4, 127.2, 121.6, 119.9, 114.1, 101.3, 68.9, 58.6, 55.5, 55.2, 53.0, 40.1, 38.8, 27.2, 26.9, 25.6, 15.2, 4 sygnały od monoamidu kwasu kwadratowego zbyt szerokie do poprawnej interpretacji.

Substraty do katalizatorów **K8** i **K9** zostały otrzymane zgodnie z literaturową procedurą.<sup>446</sup>

W 25 ml metanolu rozpuszczono 1.426 g (10.0 mmol, 2.0 equiv.) estru metylowego kwasu kwadratowego i dodano w jednej porcji diaminę (5.00 mmol, 1.0 equiv.). Mieszano w temperaturze pokojowej przez 3 dni. Mieszaninę ochłodzono do -20 °C i odsączono osad przemywając niewielkimi porcjami zimnego metanolu otrzymując produkt.

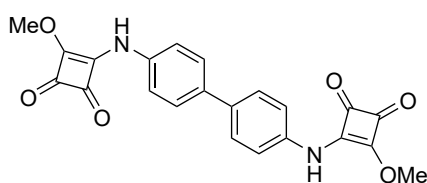
### 1,5-bis[(2-metoksycyklobut-1-eno-3,4-dion-1-ylo)amino]naftalen (S2)



Substrat do katalizatorów został otrzymany zgodnie z lekko zmodyfikowaną procedurą literaturową wykorzystując 1.426 g (10.0 mmol, 2.0 equiv.) estru metylowego kwasu kwadratowego i 791 mg (5.00 mmol, 1.0 equiv.) 1,5-naftyldiaminy. Surowy osad macerowano na gorąco w metanolu i otrzymano 783 mg (41%) produktu w postaci zielonego amorficznego osadu.

$T_1$  nie mierzono;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333 K)  $\delta$  10.86 (s, 2H), 8.02 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.55 – 7.61 (m, 2H), 7.41 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.30 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333 K)  $\delta$  188.2, 184.5, 178.6, 170.9, 144.7, 133.0, 128.0, 125.5, 121.5, 121.0, 60.0; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{-H}]^-$  377.0779, zmierzone 377.0779

### 4,4'-bis[(2-metoksycyklobut-1-eno-3,4-dion-1-ylo)amino]bifenyl (S3)

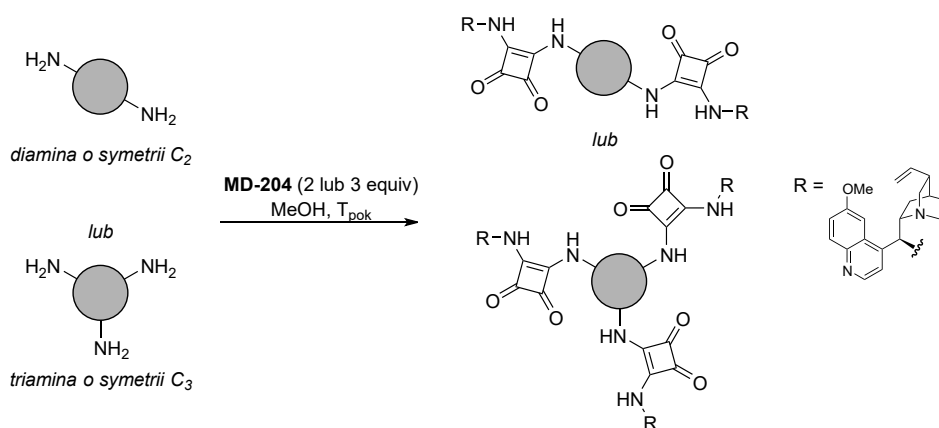


Substrat do katalizatorów został otrzymany zgodnie z procedurą literaturową wykorzystując 1.716 g (12.0 mmol, 2.0 equiv.) estru metylowego kwasu kwadratowego i 1.106 g (6.00 mmol, 1.0 equiv.) benzydyny. Uzyskano 2.034 g produktu w postaci żółtego amorficznego osadu, zanieczyszczonego monoamidem, który wykorzystano w dalszej reakcji bez dodatkowego oczyszczania.

### Synteza katalizatorów

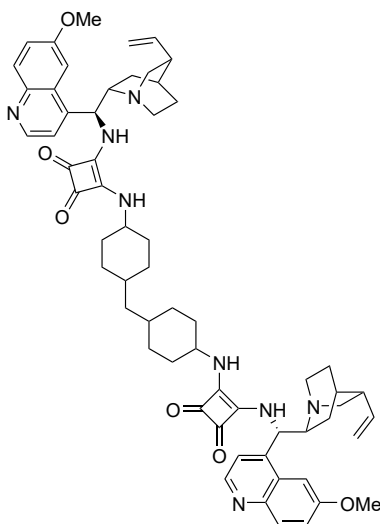
Dostępny w laboratorium substrat **S4** do syntezy katalizatora **K-IV** był przygotowany zgodnie z procedurą literaturową.<sup>69</sup>

Katalizatory **K1**, **K2**, **K3**, **K4**, **K5**, **K6**, **K7**, **K10** oraz **K11** zostały otrzymane zgodnie z procedurą literaturową.<sup>144</sup>



Do roztworu 500 mg (1.12 mmol, 2.1 ekwiwalentu dla  $\text{C}_2$ -symetrycznych, 3.1 ekwiwalentu dla **K7**) **S1** w 12 ml metanolu dodawano kroplami roztwór aminy (0.532 mmol dla  $\text{C}_2$ -symetrycznych, 0.360 mmol dla **K7**) w 7.5 ml metanolu. Mieszano w temperaturze pokojowej przez 18 h. Mieszaninę ochłodzono do  $-20$  °C i odsączono osad, który przemyto niewielkimi porcjami zimnego metanolu. Po osuszeniu otrzymywano katalizatory jako bezpostaciowe osady z różnymi wydajnościami.

**Bis[2-*(S)*-[6-metoksychinolin-4-ylo][(2*S*,4*S*,5*R*)-5-winylo-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-ylo]metylo}aminocyklobut-1-eno-3,4-dion-1-ylo]aminocykloheks-4-ylo]metan (K1)**

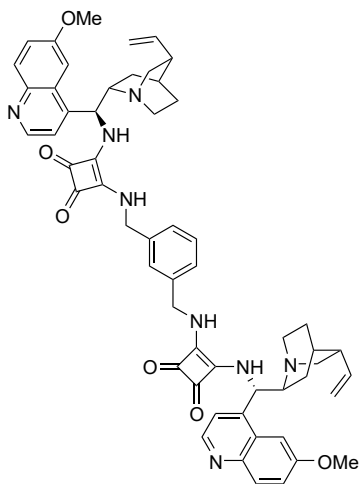


Katalizator zsyntezowano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 501 mg (1.12 mmol, 2.1 equiv.) **S1** oraz 112 mg (0.532 mmol, 1.0 equiv.) 4,4'-metylenobis(cykloheksyloaminy). Uzyskano 233 mg (43%) produktu w postaci białego bezpostaciowego osadu.

$T_f$  nie mierzono;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333 K)  $\delta$  8.76 – 8.81 (m, 2H), 7.97 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.80 – 7.85 (m, 2H), 7.65 – 7.76 (m, 2H), 7.52 – 7.58 (m, 2H), 7.42 (dd,  $J = 9.2$ , 2.6 Hz, 2H), 7.15–7.33 (m, 2H), 5.87 – 6.04 (m, 4H), 4.99 – 5.06 (m, 2H), 4.94 – 4.99 (m, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.56 – 3.69 (m, 2H), 3.27 – 3.43 (m, 4H), 3.16 – 3.24 (m, 2H), 2.66 – 2.75 (m, 2H), 2.57 – 2.66 (m, 2H), 2.23 – 2.32 (m, 2H), 1.81 – 1.98 (m, 2H), 1.35 – 1.75 (m, 14H), 1.11 – 1.31 (m, 4H), 0.99 – 1.11 (m, 2H), 0.84 – 0.96 (m, 2H), 0.62 (dd,  $J = 12.8$ , 6.9 Hz);

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333 K)  $\delta$  182.2, 181.9, 181.6, 181.4, 166.94, 166.90, 166.5, 157.70, 157.66, 147.51, 147.48, 144.19, 144.17, 143.7, 143.7, 141.9, 131.2, 127.31, 127.29, 121.58, 121.54, 119.3, 113.9, 101.7, 58.8, 55.6, 55.53, 55.50, 53.4, 52.6, 49.4, 48.4, 43.3, 42.0, 39.0, 33.49, 33.47, 33.45, 32.81, 32.79, 31.9, 31.2, 31.1, 30.02, 29.96, 27.2, 27.14, 27.12, 27.0, 26.05, 25.99 (ze względu na obecność rotamerów zarejestrowano więcej sygnałów); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{61}\text{H}_{72}\text{N}_8\text{O}_6+\text{H}]^+$  1013.5648, zmierzone 1013.5653.

**1,3-Bis[2-*(S)*-[6-metoksychinolin-4-ylo][(2*S*,4*S*,5*R*)-5-winylo-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-ylo]metylo}aminocyklobut-1-eno-3,4-dion-1-ylo]aminometylo]benzen (K2)**

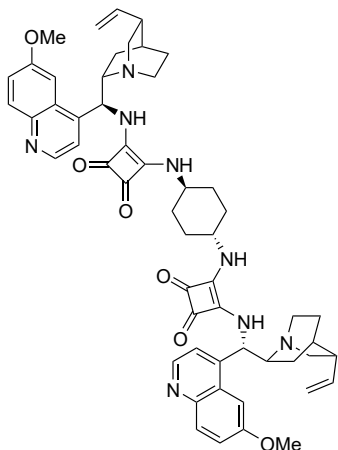


Katalizator zsyntezowano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 501 mg (1.12 mmol, 2.1 equiv.) **S1** oraz 77  $\mu\text{l}$  (0.589 mmol, 1.0 equiv.) 1,3-di(aminometylo)benzenu. Uzyskano 409 mg (74%) produktu w postaci białego bezpostaciowego osadu.

$T_f$  nie mierzono;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333 K)  $\delta$  8.77 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 7.96 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.71 – 7.86 (m, 4H), 7.61 (br. s, 2H), 7.53 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 7.42 (dd,  $J = 9.2$ , 2.6 Hz, 2H), 7.26 – 7.31 (m, 1H), 7.17 – 7.25 (m, 3H), 5.86 – 6.01 (m, 4H), 4.94 – 5.06 (m, 4H), 4.58 – 4.70 (m, 4H), 3.94 (s, 6H), 3.25 – 3.40 (m, 4H), 3.14 – 3.24 (m, 2H), 2.57 – 2.72 (m, 4H), 2.23 – 2.31 (m, 2H), 1.38 – 1.61 (m, 8H), 0.63 (dd,  $J = 13.0$ , 7.0 Hz, 2H);

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333 K)  $\delta$  182.3, 181.9, 167.2, 166.6, 157.6, 147.5, 144.2, 143.6, 141.9, 138.8, 131.2, 128.8, 127.3, 126.9, 126.7, 121.5, 119.4, 113.9, 101.7, 58.9, 55.6, 55.5, 53.6, 48.4, 46.7, 39.0, 27.2, 27.1, 25.9; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{56}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_6+\text{H}]^+$  939.4552, zmierzone 939.4557.

***trans*-1,4-Bis[2-((*S*)-[6-metoksychinolin-4-ylo][(2*S*,4*S*,5*R*)-5-winylo-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-ylo)metylo]aminocyklobut-1-eno-3,4-dion-1-ylo)amino]cykloheksan (K3)**

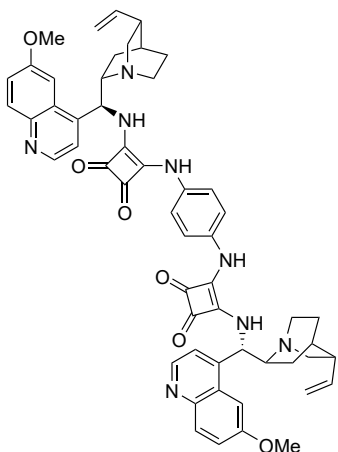


Katalizator zsyntezowano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 2.923 g (6.53 mmol, 2.2 equiv.) **S1** oraz 339 mg (2.97 mmol, 1.0 equiv.) *trans*-1,4-diaminocykloheksanu. Uzyskano 2.241 g (82%) produktu w postaci białego bezpostaciowego osadu.

$T_f$  nie mierzono;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333 K)  $\delta$  8.77 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 7.96 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 7.73 (br. s, 2H), 7.54 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 7.42 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz, 2H), 7.23 (br. d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 5.85 – 6.04 (m, 4H), 4.94 – 5.08 (m, 4H), 3.94 (s, 6H), 3.62 – 3.77 (m, 2H), 3.27 – 3.41 (m, 4H), 3.12 – 3.24 (m, 2H), 2.57 – 2.74 (m, 4H), 2.23 – 2.32 (m, 2H), 1.82 – 2.03 (m, 4H), 1.40 – 1.62 (m, 8H), 1.25 – 1.40 (m, 4H), 0.62 (dd,  $J = 13.1, 7.0$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333 K)  $\delta$  182.1, 181.4,

166.9, 166.6, 157.6, 147.5, 144.2, 143.6, 141.9, 131.2, 127.3, 121.5, 119.3, 113.9, 101.7, 58.9, 58.8, 55.55, 55.48 53.5, 51.2, 48.3, 38.9, 31.75, 31.65, 27.2, 27.1, 26.0; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{54}\text{H}_{60}\text{N}_8\text{O}_6 + \text{H}]^+$  917.4709, zmierzone 917.4731.

**1,4-Bis[2-((*S*)-[6-metoksychinolin-4-ylo][(2*S*,4*S*,5*R*)-5-winylo-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-ylo)metylo]aminocyklobut-1-eno-3,4-dion-1-ylo)amino]benzen (K4)**

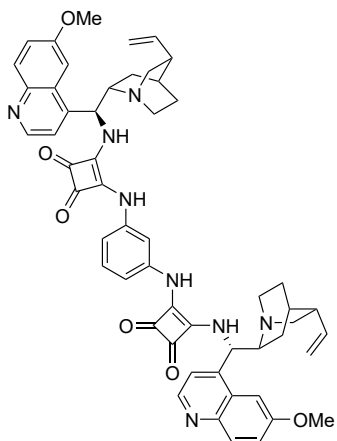


Katalizator zsyntezowano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 1.739 g (3.89 mmol, 2.2 equiv.) **S1** oraz 191 mg (1.77 mmol, 1.0 equiv.) 1,4-fenylendiaminy. Uzyskano 1.049 g (65%) produktu w postaci białego bezpostaciowego osadu.

Zdecydowano się na pomiar widm NMR w  $\text{DMSO-d}_6$  z dodatkiem kropli kwasu trifluorooctowego ze względu na słabą rozpuszczalność katalizatora. Spowodowało to rozsuniecie się pasm pochodzących od części chinuklidynowej katalizatora i grupy winylowej oraz zmniejszenie sygnału od wody. Pasma od protonów części aromatycznych katalizatora przesunęły się silnie w górę pola. Natomiast na widmie  $^{13}\text{C NMR}$  nastąpiło poszerzenie sygnałów od węgla o hybrydyzacji  $\text{sp}^2$ .

$T_f$  nie mierzono;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3 + \text{CF}_3\text{COOH}$ , 333 K)  $\delta$  10.10 (br. s, 2H), 9.04 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 8.14 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 7.82 – 7.87 (m, 2H), 7.49 (dd,  $J = 9.2, 2.5$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J = 9.3, 2.5$  Hz, 2H), 7.36 (s, 4H), 6.37 (t,  $J = 10.0$  Hz, 2H), 5.93 – 6.05 (m, 2H), 5.30 – 5.23 (m, 2H), 4.51 – 4.60 (m, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.70 – 3.87 (m, 4H), 3.25 – 3.41 (m, 4H), 2.80 – 2.89 (m, 2H), 1.81 – 2.08 (m, 8H), 1.11 (dd,  $J = 13.4, 6.1$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3 + \text{CF}_3\text{COOH}$ , 333 K)  $\delta$  183.6, 180.4, 167.3, 165.5, 159.1, 145.3, 144.2, 140.3, 138.1, 134.2, 128.4, 127.5, 124.2, 123.9, 119.4, 116.4, 101.8, 59.1, 55.9, 53.1, 48.4, 40.9, 36.1, 25.9, 23.6, 23.3, HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{54}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_6 + \text{H}]^+$  911.4239, zmierzone 911.4250.

**1,3-Bis[(2-*S*)-[6-metoksychinolin-4-ylo][(2*S*,4*S*,5*R*)-5-winylo-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-ylo]metylo]aminocyklobut-1-eno-3,4-dion-1-ylo]amino]benzen (K5)**

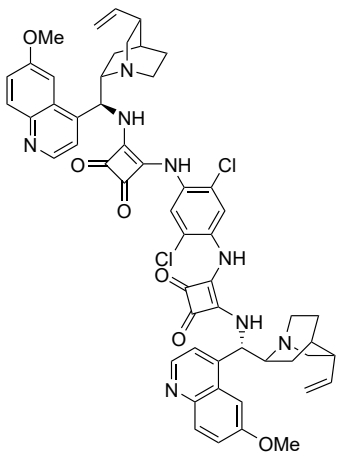


Katalizator zsyntezowano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 695 mg (1.55 mmol, 2.2 equiv.) **S1** oraz 76.3 mg (0.706 mmol, 1.0 equiv.) 1,3-fenylendiaminy. Uzyskano 487 mg (76%) produktu w postaci białego bezpostaciowego osadu.

$T_f$  nie mierzono;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333 K)  $\delta$  9.54 (br. s, 2H), 8.80 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 8.19 (br. s, 2H), 7.98 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.78 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 7.44 (dd,  $J = 9.2, 2.5$  Hz, 2H), 7.36 – 7.40 (m, 1H), 7.23 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 2H), 5.88 – 6.08 (m, 4H), 4.94 – 5.11 (m, 4H), 3.96 (s, 6H), 3.37 – 3.47 (m, 2H), 3.26 – 3.35 (m, 2H), 3.13 – 3.25 (m, 2H), 2.60 – 2.79 (m, 4H), 2.23 – 2.34 (m, 2H), 1.42 – 1.66 (m, 8H), 0.69 (dd,  $J = 12.4, 6.9$  Hz, 2H);

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333 K)  $\delta$  183.2, 179.7, 168.1, 163.4, 157.7, 147.5, 144.2, 143.1, 141.9, 139.4, 131.3, 129.9, 127.2, 121.5, 119.5, 114.0, 112.8, 107.9, 101.6, 59.0, 55.53, 55.48, 53.9, 40.0 39.0, 27.2, 27.1, 25.8; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{54}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_6+\text{H}]^+$  911.4239, zmierzone 911.4242.

**2,5-Dichloro-1,3-bis[(2-*S*)-[6-metoksychinolin-4-ylo][(2*S*,4*S*,5*R*)-5-winylo-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-ylo]metylo]aminocyklobut-1-eno-3,4-dion-1-ylo]amino]benzen (K6)**



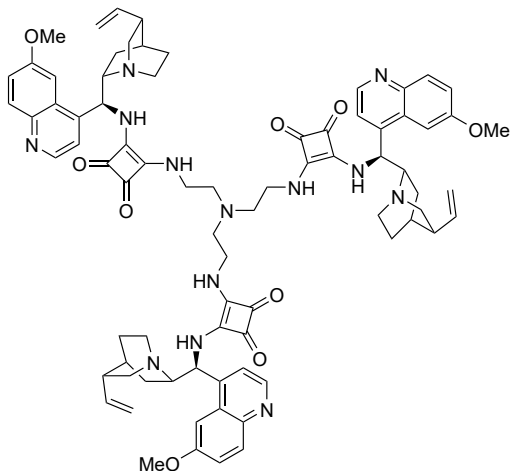
Katalizator zsyntezowano zgodnie z lekko zmodyfikowaną procedurą opisaną powyżej wykorzystując 1.772 g (3.96 mmol, 2.2 equiv.) **S1** oraz 319 mg (1.80 mmol, 1.0 equiv.) 2,5-dichloro-1,4-fenylendiaminy. Po otrzymaniu surowego osadu macerowano go na gorąco w izopropanolu otrzymując 139 mg (8%) produktu w postaci różowego bezpostaciowego osadu.

$T_f$  nie mierzono;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333 K)  $\delta$  8.81 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 7.98 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.73 – 7.84 (m, 4H), 7.56 – 7.64 (m, 2H), 7.45 (dd,  $J = 9.1, 2.7$  Hz, 2H), 6.07 (br. d,  $J = 10.5$  Hz, 2H), 5.90 – 6.01 (m, 2H), 4.95 – 5.10 (m, 4H), 3.96 (s, 6H), 3.39 – 3.49 (m, 2H), 3.29 – 3.37 (m, 2H), 3.15 – 3.28 (m, 2H), 2.62 – 2.79 (m, 4H), 2.26 – 2.36 (m, 2H), 1.43 – 1.70 (m, 8H), 0.68

(dd,  $J = 12.8, 6.8$  Hz, 2H), protony amidowe niewidoczne;  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333 K)  $\delta$  184.9, 179.7, 168.3, 162.7, 157.8, 147.6, 144.2, 143.0, 141.8, 131.3, 131.1, 127.2, 122.4, 121.6, 119.6, 114.1, 101.6, 58.9, 55.51, 55.50, 40.1, 38.9, 27.08, 27.06, 25.8, 25.2; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{54}\text{H}_{52}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_6+\text{H}]^+$  979.3460, zmierzone 979.3464.



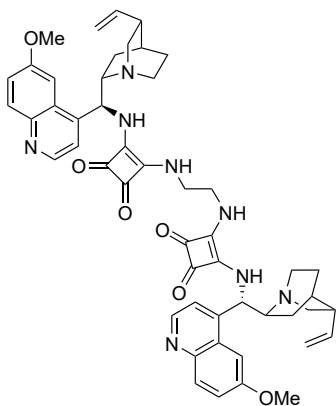
**Tris[2-*(S)*-[6-metoksychinolin-4-ylo][(2*S*,4*S*,5*R*)-5-winylo-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-ylo]metylo}aminocyklobut-1-eno-3,4-dion-1-ylo)aminoetylo]amina (K7)**



Katalizator zsyntezowano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 500 mg (1.12 mmol, 3.1 equiv.) **S1** oraz 53.3 mg (0.360 mmol, 1.0 equiv.) tri(aminometylo)aminy. Uzyskano 372 mg (76%) produktu w postaci białego bezpostaciowego osadu.

$T_f$  nie mierzono;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333 K)  $\delta$  8.74 (d,  $J = 4.5$  Hz, 3H), 7.89 – 8.00 (m, 6H), 7.82 (d,  $J = 2.1$ , 3H), 7.55 (d,  $J = 4.5$  Hz, 3H), 7.39 (dd,  $J = 9.1, 2.5$  Hz, 3H), 7.14 – 7.27 (m, 3H), 5.86 – 6.06 (m, 6H), 4.93 – 5.08 (m, 6H), 3.93 (s, 9H), 3.36 – 3.51 (m, 9H), 3.26 – 3.36 (m, 3H), 3.12 – 3.21 (m, 3H), 2.66 – 2.73 (m, 3H), 2.56 – 2.65 (m, 9H), 2.21 – 2.29 (m, 3H), 1.55 – 1.61 (m, 3H), 1.39 – 1.55 (m, 9H), 0.61 (dd,  $J = 12.6, 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  APT NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333 K)  $\delta$  182.0, 181.9, 167.3, 166.8, 157.7, 147.6, 144.2, 143.6, 141.9, 131.2, 127.3, 121.5, 119.4, 113.9, 101.7, 58.7, 55.5, 54.7, 53.4, 41.5, 39.0, 27.2, 27.1, 26.0, 2C alifatyczne nie widoczne; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{78}\text{H}_{87}\text{N}_{13}\text{O}_9+\text{H}]^+$  1350.6822, zmierzone 1350.6831.

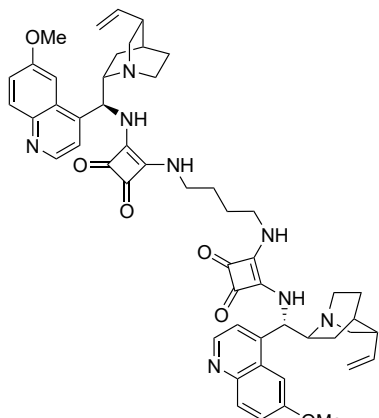
**1,2-Bis[2-*(S)*-[6-metoksychinolin-4-ylo][(2*S*,4*S*,5*R*)-5-winylo-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-ylo]metylo}aminocyklobut-1-eno-3,4-dion-1-ylo)amino]etan (K10)**



Katalizator zsyntezowano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 1.410 g (3.15 mmol, 2.1 equiv.) **S1** oraz 132 mg (1.50 mmol, 1.0 equiv.) etylenodiaminy. Uzyskano 1.184 g (89%) produktu w postaci białego bezpostaciowego osadu.

$T_f$  238–251 °C (rozkł.);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333 K)  $\delta$  8.76 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 7.96 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.68 – 7.92 (m, 4H), 7.54 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 7.24 – 7.49 (m, 4H), 5.83 – 6.06 (m, 4H), 4.92 – 5.10 (m, 4H), 3.94 (s, 6H), 3.61 (s, 4H), 3.23 – 3.40 (m, 4H), 3.10 – 3.22 (m, 2H), 2.55 – 2.71 (m, 4H), 2.21 – 2.30 (m, 2H), 1.55 – 1.62 (m, 2H), 1.38 – 1.55 (m, 6H), 0.62 (dd,  $J = 12.6, 6.9$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  APT NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333 K)  $\delta$  182.4, 181.8, 167.6, 166.7, 157.6, 147.5, 144.1, 143.7, 141.9, 131.2, 127.3, 121.5, 119.4, 113.9, 101.7, 58.8, 55.48, 55.46, 53.5, 43.9, 39.9, 39.0, 27.2, 27.1, 25.9; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{50}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_6+\text{H}]^+$  863.4239, zmierzone 863.4219.

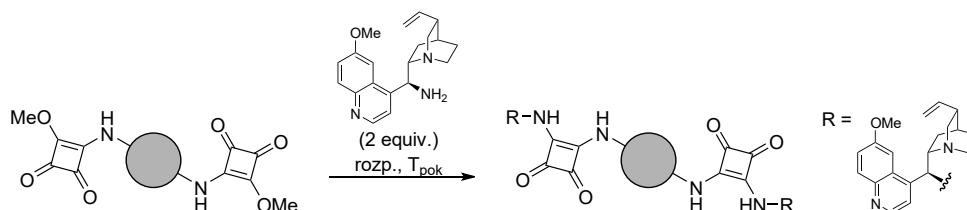
**1,4-Bis[2-*S*-[6-metoksychinolin-4-ylo][(2*S*,4*S*,5*R*)-5-winylo-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-ylo]metylo]aminocyklobut-1-eno-3,4-dion-1-ylo]amino]butan (K11)**



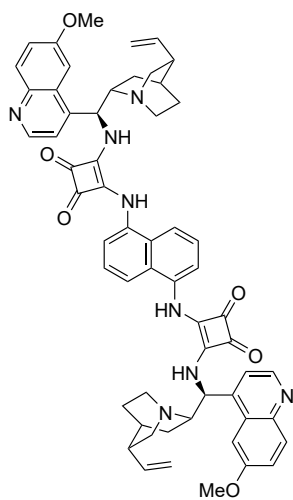
Katalizator zszyntezowano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 1.410 g (3.15 mmol, 2.1 equiv.) **S1** oraz 132 mg (1.50 mmol, 1.0 equiv.) 1,4-diaminobutanu. Uzyskano 1.184 g (89%) produktu w postaci białego bezpostaciowego osadu.

$T_f$  233–250 °C (rozkł.);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333 K)  $\delta$  8.77 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.82 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 7.70 (br. s, 2H), 7.55 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 7.41 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz, 2H), 7.24 (br. s, 2H), 5.85 – 6.04 (m, 4H), 4.95 – 5.08 (m, 4H), 3.94 (s, 6H), 3.41 – 3.52 (m, 4H), 3.25 – 3.41 (m, 4H), 3.14 – 3.22 (m, 2H), 2.56 – 2.74 (m, 4H), 2.22 – 2.31 (m, 2H), 1.55 – 1.61 (m, 2H), 1.38 – 1.54 (m, 10H), 0.62 (dd,  $J = 12.9, 7.1$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  APT NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333 K)  $\delta$  182.1, 181.8, 167.6, 166.5, 157.6, 147.5, 144.2, 143.7, 141.9, 131.2, 127.3, 121.5, 119.4, 113.9, 101.7, 58.8, 55.54, 55.49, 53.5, 42.7, 40.0, 39.0, 27.4, 27.2, 27.1, 26.0; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{52}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_6+\text{H}]^+$  891.4552, zmierzone 891.4557.

Katalizatory **K8** i **K9** przygotowano zgodnie z procedurami opisanymi poniżej:



**1,5-Bis[2-*S*-[6-metoksychinolin-4-ylo][(2*S*,4*S*,5*R*)-5-winylo-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-ylo]metylo]aminocyklobut-1-eno-3,4-dion-1-ylo]amino]naftalen (K8)**

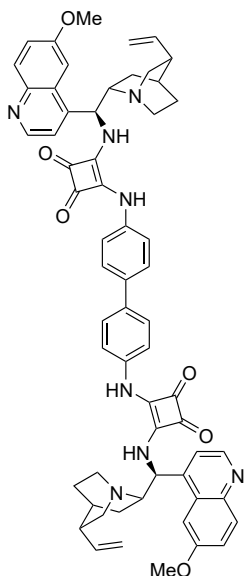


1.318 g (4.07 mmol, 2.1 equiv.) 9-*epi*-aminochininy rozpuszczono w 40 ml dichlorometanu. Dodano 0.734 g (1.94 mmol, 1.0 equiv.) **S2** i mieszaninę 10 ml dichlorometanu oraz 5 ml metanolu. Mieszano w temperaturze pokojowej przez 96 h. Przesączono mieszaninę na zimno przemywając zimnym dichlorometanem uzyskując 442 mg (24%) produktu w postaci zielonego amorficznego osadu.

$T_f$  nie mierzono;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 300 K)  $\delta$  9.71 (br. s, 2H), 8.82 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 8.26 (br. s, 2H), 7.99 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 7.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.83 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 7.52 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.43 – 7.48 (m, 4H), 6.04 – 6.12 (m, 2H), 5.92 – 6.00 (m, 2H), 5.02 – 5.08 (m, 2H), 4.98 – 5.02 (m, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.41 – 3.49 (m, 2H), 3.32 – 3.40 (m, 2H), 3.21 – 3.28 (m, 2H), 2.74 – 2.80 (m, 2H), 2.65 – 2.73 (m, 2H), 2.28 – 2.35 (m, 2H), 1.62 – 1.67 (m, 2H), 1.54 – 1.61 (m, 4H), 1.46 – 1.53 (m, 2H), 0.67 – 0.78 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 300 K)  $\delta$  185.6, 180.6, 169.2, 165.0, 158.4, 148.2, 144.9, 144.0, 142.6, 134.2, 132.0, 128.0, 126.7, 126.3, 122.3, 120.2, 118.6, 118.4, 114.8, 102.4, 59.8, 56.3, 56.2,

54.6 (br.), 40.8, 39.7, 27.9, 27.8, 26.5, 1C nie widoczne; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla  $[C_{58}H_{56}N_8O_6+H]^+$  961.4396, zmierzone 961.4401.

#### 4,4'-Bis[(2-*S*)-[6-metoksychinolin-4-ylo][(2*S*,4*S*,5*R*)-5-winylo-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-ylo]metylo}aminocyklobut-1-eno-3,4-dion-1-ylo]amino]bifenyl (K9)

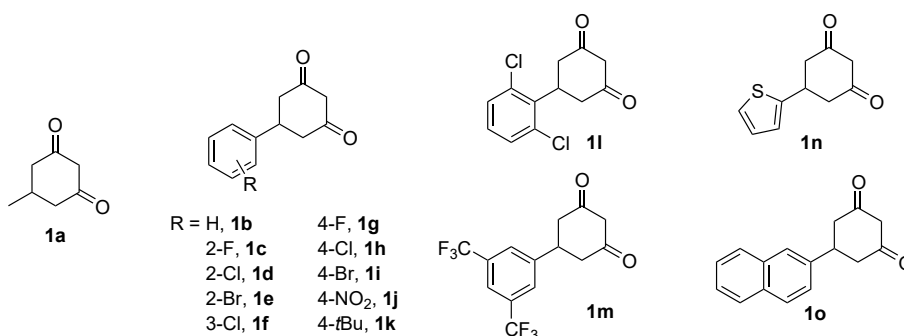


1.708 g (5.28 mmol, 2.1 equiv.) 9-*epi*-aminochininy rozpuszczono w 40 ml DMF. Dodano 2.034 g (zawiera ok. 2.5 mmol bisamidu) **S3**. Mieszano w temperaturze pokojowej przez 96 h. Odparowano rozpuszczalnik, pozostały olej ucierano z porcją eteru dietylowego. Powstały osad przesączono i macerowano na gorąco w porcji metanolu. Odsączono, przemyto zimnym metanolem uzyskując 2.165 g (87%) produktu w postaci żółtego amorficznego osadu.

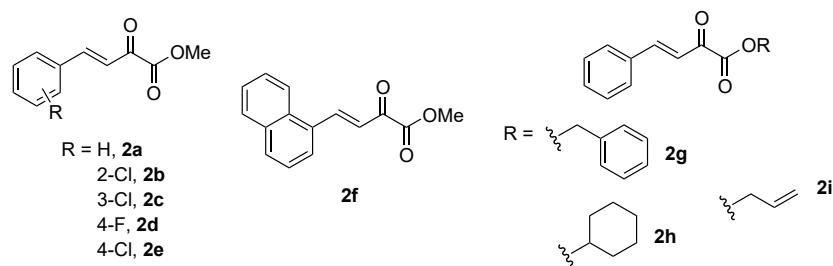
$T_f$  nie mierzono;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3SOCD_3$ , 333 K)  $\delta$  9.62 (br. s, 2H), 8.82 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 8.11 (br. s, 2H), 7.99 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.80 – 7.82 (m, 2H), 7.56 – 7.63 (m, 6H), 7.42 – 7.47 (m, 6H), 5.91 – 6.08 (m, 4H), 4.97 – 5.08 (m, 4H), 3.97 (s, 6H), 3.39 – 3.50 (m, 2H), 3.28 – 3.38 (m, 2H), 3.20 – 3.27 (m, 2H), 2.62 – 2.78 (m, 4H), 2.24 – 2.35 (m, 2H), 1.59 – 1.64 (m, 2H), 1.46 – 1.59 (m, 6H), 0.65 – 0.75 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CD_3SOCD_3$ , 333 K)  $\delta$  184.6, 180.6, 168.8, 164.1, 158.5, 148.3, 145.0, 143.9, 142.7, 138.4, 134.5, 132.1, 128.0, 127.5, 127.2, 126.6, 122.3, 120.3, 119.2, 114.9, 114.8, 102.4, 59.7, 56.34, 56.28, 54.7 (br.), 40.8, 39.8, 28.0, 27.9, 26.7, dodatkowe sygnały ze względu na występowanie rotamerów; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla  $[C_{60}H_{58}N_8O_6+H]^+$  987.4552, zmierzone 987.4542.

#### 4.1.2. Addycja Michaela 5-podstawionych cykloheksanodionów do estrów kwasu benzylidenopirogronowego

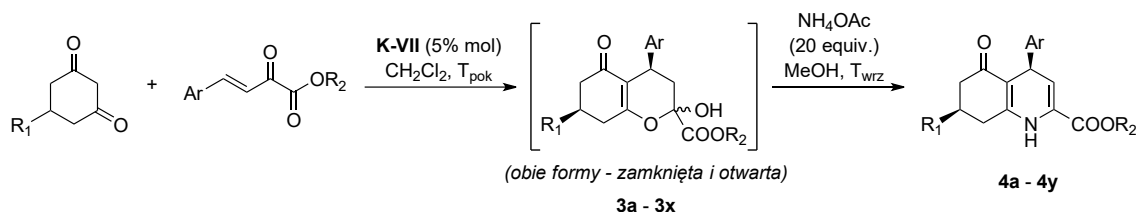
5-Podstawione cykloheksano-1,3-diony (**1a** – **1o**) otrzymano zgodnie z procedurami literaturowymi.<sup>172,173</sup>



Estery kwasu benzylidenopirogronowego i jego pochodnych (**2a – 2i**) otrzymano zgodnie z procedurami literaturowymi.<sup>174,175</sup>



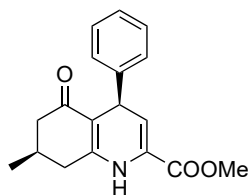
### Dwuetałowa procedura otrzymywania pochodnych 1,4-dihidropirydyny **4a – 4y**



Akceptor Michaela (**2a – 2h**) (0.55 mmol, 1.1 equiv.) i katalizator (0.025 mmol, 5% mol, 12.8 mg dla **K-VII**) zawieszono w 2.5 ml dichlorometanu i mieszano w temperaturze pokojowej przez 15 minut. Dodano nukleofil (**1a – 1o**, dimedon) (0.50 mmol, 1.0 equiv.) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 dni. Mieszaninę przepuszczono przez warstwę żelu krzemionkowego (30 g) przemywając 120 ml octanu etylu. Rozpuszczalnik odparowano i otrzymany produkt addycji Michaela wykorzystano w następnym etapie bez dodatkowego oczyszczania.

Surowy produkt rozpuszczono w 7 ml metanolu i dodano 771 mg octanu amonu (10 mmol, 20 equiv.). Mieszaninę mieszano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną monitorując postęp reakcji za pomocą TLC, co zwykle trwało 2.5 godziny. Następnie odparowano rozpuszczalnik, a pozostałości zalkalizowano 25 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu, ekstrahowano 3 × 25 ml octanu etylu i suszono nad bezw. MgSO<sub>4</sub>. Odparowano rozpuszczalnik i surowy produkt wstępnie oczyszczono przez przepuszczenie przez krótką kolumnę chromatograficzną (30 g żelu) i przemycie 200 ml eteru dietylowego. Następnie po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku 3:1 objętościowo jako eluent otrzymując produkty w różnej formie i z różnymi wydajnościami. Wydajności odnoszą się do dwuetapowej syntezy.

### (*4R,7R*)-4-Fenyl-7-metylo-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (**4a**)



Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 63.4 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **1a**, 104.6 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2a** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 773 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 62.3 mg (41%, 8.3 : 1 d.r.) produktu jako biały osad.

T<sub>f</sub> 177 – 181 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 7.65 (br. s, 1H), 7.21 – 7.26 (m, 4H), 7.10 – 7.15 (m, 1H), 6.02 (dd, *J* = 5.6, 1.8 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.71 (dd, *J* = 16.2, 4.6 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 16.3, 8.9 Hz, 1H), 2.24 – 2.35 (m, 2H), 1.97 – 2.03 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 193.9, 162.8, 151.9, 147.1, 128.2,

127.8, 126.5, 126.1, 116.3, 106.8, 51.8, 45.0, 37.9, 34.9, 29.1, 20.3; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla  $[C_{18}H_{19}NO_3+H]^+$  298.1438, zmierzone 298.1442.

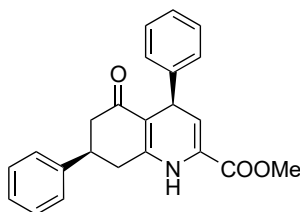
**3a**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm; tr = 6.6 (główny), 8.8, 99% ee

**4a**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 266$  nm; tr = 8.1 (główny), 9.0, 99% ee

**Reakcja w większej skali** została wykonana wykorzystując 379 mg (3.0 mmol, 1.0 equiv.) **1a**, 628 mg (3.3 mmol, 1.1 equiv.) **2a** oraz 77.0 mg (0.15 mmol, 5% mol) **K-VII** w 50 ml octanu etylu. Po 24 godzinach rozpuszczalnik odparowano i produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w gradiencie od 3:1 do 1:1 objętościowo jako eluent uzyskując 884 mg (93%, 99% ee) **3a** jako beżowy olej.

Następnie 884 mg **3a** wykorzystano w drugim etapie z 4.308 g (56 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w 40 ml metanolu. Mieszano przez 2.5 godziny pod chłodnicą zwrotną, a następnie odparowano rozpuszczalnik. Pozostałości zalkalizowano 50 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu, ekstrahowano  $3 \times 50$  ml octanu etylu i suszono nad bezw.  $MgSO_4$ . Odparowano rozpuszczalnik, a produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku 7:3 objętościowo otrzymując 345 mg (42%, 8.1 : 1 d.r., 99% ee) **4a** jako biały osad.

#### (4*R*,7*R*)-4,7-Difenylo-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (**4b**)



Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 94.0 mg (0.5 mmol, 1.0 equiv.) **1b**, 104.6 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2a** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 770 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 97.9 mg (54%) produktu jako biały osad.

$T_f$  171 – 175 °C;  $[\alpha]_D^{24} = +370.9$  ( $c$  1,  $CH_2Cl_2$ , 99% ee);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3COCD_3$ )  $\delta$  7.75 (br., 1H), 7.28 – 7.35 (m, 4H), 7.19 – 7.25 (m, 5H), 7.10 – 7.14 (m, 1H), 6.05 (dd,  $J = 5.6, 1.8$  Hz, 1H), 4.73 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.45 – 3.53 (m, 1H), 3.05 (dd,  $J = 16.4, 9.4$  Hz, 1H), 2.95 (dd,  $J = 16.4, 4.8$  Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 16.1, 10.0$  Hz, 1H), 2.52 (ddd,  $J = 16.1, 4.9, 1.0$  Hz, 1H);  $^{13}C$  APT NMR (101 MHz,  $CD_3COCD_3$ )  $\delta$  193.2, 162.8, 151.9, 146.8, 143.9, 128.5, 128.2, 127.9, 127.0, 126.6, 126.5, 126.1, 116.5, 107.1, 51.8, 43.8, 39.4, 37.9, 34.3; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla  $[C_{23}H_{21}NO_3+H]^+$  360.1594, zmierzone 360.1610.

**3b**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm; tr = 9.7 (główny), 11.4, 99% ee

**4b**: HPLC IB, 7:3 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 266$  nm; tr = 12.6, 14.1 (główny), 98% ee

Produkt o odwrotnej konfiguracji *ent*-**4b** otrzymano w tej samej procedurze z wykorzystaniem katalizatora **K-VIII**. Uzyskano 81.9 mg (46%, 97% ee) produktu jako biały osad.

$T_f$  171 – 173 °C;  $[\alpha]_D^{24} = -353.7$  ( $c$  1,  $CH_2Cl_2$ , 97% ee); Widma NMR były takie same jak dla **4b**.

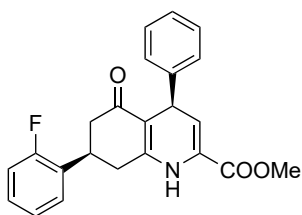
**Reakcja w większej skali** została wykonana wykorzystując 941 mg (5.0 mmol, 1.0 equiv.) **1b**, 1.046 g (5.5 mmol, 1.1 equiv.) **2a** oraz 128 mg (0.25 mmol, 5% mol) **K-VII** w 50 ml dichlorometanu. Po 24 godzinach rozpuszczalnik odparowano i produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej

wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę chloroformu i octanu etylu w gradiencie od 1:0 do 5:1 objętościowo jako eluent uzyskując 1.853 g (98%, 99% ee) **3b** jako beżowy olej.

Następnie 1.853 g **3b** wykorzystano w drugim etapie z 7.549 g (98 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w 70 ml metanolu. Mieszano przez 2.5 godziny pod chłodnicą zwrotną, a następnie odparowano rozpuszczalnik. Pozostałości zalkalizowano 75 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu, ekstrahowano 3 × 75 ml octanu etylu i suszono nad bezw. MgSO<sub>4</sub>. Odparowano rozpuszczalnik, a produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku 2:1 objętościowo otrzymując 931 mg (53%, 99% ee) **4b** jako biały osad.

Dodatkowo pierwszy etap syntezy (addycję Michaela) wykonano w 25 ml octanu etylu z 471 mg (2.5 mmol, 1.0 equiv.) **1b**, 523 mg (2.75 mmol, 1.1 equiv.) **2a** oraz 64.1 mg (0.125 mmol, 5% mol) **K-VII**. Po 24 godzinach rozpuszczalnik odparowano i produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w gradiencie od 3:1 do 1:1 objętościowo jako eluent uzyskując 793 mg (84%, 99% ee) **3b** jako beżowy olej.

#### (4*R*,7*R*)-4-Fenyl-7-(2-fluorofenyl)-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (**4c**)



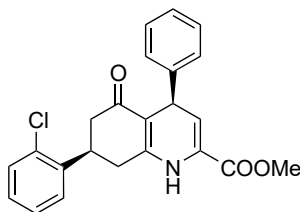
Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 103 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **1c**, 104.6 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2a** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 770 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 135.7 mg (72%, 9.2 : 1 d.r.) produktu jako biały osad.

$T_f$  191 – 196 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 7.81 (br., 1H), 7.26 – 7.32 (m, 2H), 7.20 – 7.25 (m, 4H), 7.07 – 7.15 (m, 3H), 6.05 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 4.74 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 3.74 – 3.81 (m 4H), 3.06 (dd,  $J$  = 16.6, 8.8 Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J$  = 16.2, 5.6 Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J$  = 16.1, 9.3 Hz, 1H), 2.55 (dd,  $J$  = 16.4, 5.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C APT NMR (151 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 192.9, 162.8, 160.9 (d,  $J_{C-F}$  = 245 Hz), 151.7, 146.7, 130.4 (d,  $J_{C-F}$  = 14.4 Hz), 128.6 (d,  $J_{C-F}$  = 8.3 Hz), 128.5 (d,  $J_{C-F}$  = 4.4 Hz), 128.2, 128.0, 126.6, 126.2, 124.5 (d,  $J_{C-F}$  = 3.6 Hz), 116.5, 115.4 (d,  $J_{C-F}$  = 22.6 Hz), 107.2, 51.9, 42.3, 37.9, 32.81, 32.79; <sup>19</sup>F NMR (376 Hz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ -119.7 (ddd,  $J$  = 11.0, 7.4, 5.5 Hz, 1F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla [C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> 378.1500, zmierzone 378.1507.

**3c**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min, λ = 254 nm; tr = 9.9 (główny), 11.8, 99% ee

**4c**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min, λ = 266 nm; tr = 11.5, 14.7 (główny), 96% ee

**(4*R*,7*R*)-7-(2-Chlorofenilo)-4-fenilo-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (4d)**



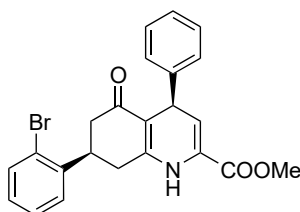
Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 111 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) 5-(2-chlorofenilo)-cykloheksano-1,3-dionu i 104.6 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2a** w pierwszym etapie oraz 770 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 84.7 mg (43%) produktu jako biały osad.

$T_f$  199 – 203 °C;  $[\alpha]_D^{24} = +296.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 97% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  7.61 (br., 1H), 7.41 – 7.44 (m, 1H), 7.32 – 7.35 (m, 1H), 7.20 – 7.28 (m, 6H), 7.12 – 7.17 (m, 1H), 6.06 (dd,  $J = 5.6, 1.8$  Hz, 1H), 4.75 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.87 – 3.94 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.05 (dd,  $J = 16.5, 7.9$  Hz, 1H), 3.00 (dd,  $J = 16.5, 5.7$  Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J = 16.1, 8.2$  Hz, 1H), 2.56 (dd,  $J = 16.4, 6.1$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  192.9, 162.7, 151.6, 146.7, 140.7, 133.3, 129.7, 128.3, 128.2, 128.0, 127.4, 126.6, 126.2, 116.5, 107.2, 51.8, 42.1, 37.9, 35.9, 32.6; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3+\text{H}]^+$  394.1204, zmierzone 394.1214.

**3d**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 10.7$  (główny), 12.3, 99% ee

**4d**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 266$  nm;  $t_r = 10.6, 13.9$  (główny), 97% ee

**(4*R*,7*R*)-7-(2-Bromofenilo)-4-fenilo-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (4e)**



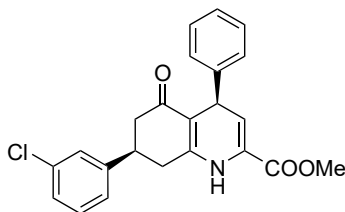
Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 134 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **1e**, 104.6 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2a** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 780 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 144 mg (65%) produktu jako biały osad.

$T_f$  212 – 216 °C;  $[\alpha]_D^{29} = +260.9$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 97% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  7.86 (br., 1H), 7.61 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.24 – 7.26 (m, 4H), 7.12 – 7.18 (m, 2H), 6.06 (dd,  $J = 5.5, 1.6$  Hz, 1H), 4.76 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.84 – 3.91 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.04 (dd,  $J = 16.5, 8.0$  Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J = 16.5, 5.8$  Hz, 1H), 2.54 – 2.63 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  192.8, 162.7, 151.5, 146.7, 142.2, 133.1, 128.6, 128.3, 128.2, 128.04, 127.98, 126.6, 126.2, 124.0, 116.5, 107.2, 51.8, 42.3, 38.6, 37.9, 32.7; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3+\text{H}]^+$  438.0699, zmierzone 438.0714.

**3e**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 11.3$  (główny), 12.8, 99% ee

**4e**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 266$  nm;  $t_r = 10.9, 14.0$  (główny), 97% ee

**(4*R*,7*R*)-7-(3-Chlorofenylo)-4-fenylo-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (4f)**



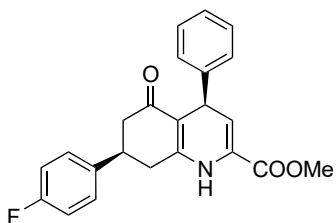
Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 112 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **1f**, 104.6 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2a** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 772 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 97.7 mg (49%) produktu jako biały osad.

$T_f$  177 – 183 °C;  $[\alpha]_D^{24} = +318.9$  ( $c$  0.83, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5:1 v:v, 97% ee); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  7.79 (br., 1H), 7.40 – 7.42 (m, 1H), 7.26 – 7.24 (m, 3H), 7.19 – 7.24 (m, 4H), 7.09 – 7.14 (m, 1H), 6.05 (dd,  $J = 5.6, 1.7$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.50 – 3.57 (m, 1H), 3.09 (dd,  $J = 16.4, 9.0$  Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J = 16.4, 4.8$  Hz, 1H), 2.62 (dd,  $J = 16.1, 9.5$  Hz, 1H), 2.55 (dd,  $J = 16.1, 10.2$  Hz, 1H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  192.8, 162.7, 151.7, 146.7, 146.3, 133.9, 130.2, 128.2, 127.8, 126.7, 126.4, 126.1, 125.7, 116.5, 107.1, 51.8, 43.4, 38.8, 37.9, 33.8; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla [C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> 394.1204, zmierzone 394.1212.

**3f**: HPLC IA, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 10.4$  (główny), 16.0, 98% ee

**4f**: HPLC IA, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 266$  nm;  $t_r = 29.1, 31.9$  (główny), 97% ee

**(4*R*,7*R*)-4-Fenylo-7-(4-fluorofenylo)-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (4g)**



Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 103 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **1g**, 104.6 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2a** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 771 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 124 mg (66%) produktu jako biały osad.

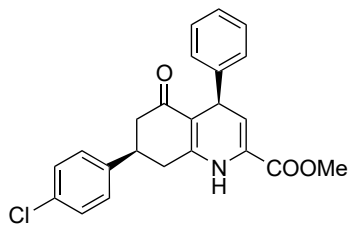
$T_f$  166 – 168 °C;  $[\alpha]_D^{23} = +362.6$  ( $c$  0.50, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 99% ee); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  7.75 (br., 1H), 7.34 – 7.39 (m, 2H), 7.18 – 7.24 (m, 4H), 7.10 – 7.15 (m, 1H), 7.02 – 7.08 (m, 2H), 6.05 (dd,  $J = 5.6, 1.8$  Hz, 1H), 4.73 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.47 – 3.55 (m, 1H), 3.03 (dd,  $J = 16.4, 9.1$  Hz, 1H), 2.95 (dd,  $J = 16.4, 5.0$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 16.1, 9.6$  Hz, 1H), 2.52 (ddd,  $J = 16.1, 5.1, 0.7$  Hz, 1H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  193.1, 162.8, 161.6 (d,  $J_{C-F} = 237$  Hz), 151.7, 146.7, 139.9 (d,  $J_{C-F} = 3.1$  Hz), 128.9 (d,  $J_{C-F} = 8.0$  Hz), 128.2, 127.8, 126.5, 126.1, 116.5, 115.1 (d,  $J_{C-F} = 21.2$  Hz), 107.1, 51.8, 43.8, 38.6, 37.9, 34.3; <sup>19</sup>F NMR (376 Hz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  -118.0 (tt,  $J = 8.9, 5.4$  Hz, 1F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla [C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> 378.1500, zmierzone 378.1508.

**3g**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 10.6$  (główny), 12.6, 99% ee

**4g**: HPLC IA, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 266$  nm;  $t_r = 33.8, 36.5$  (główny), 99% ee



**(4*R*,7*R*)-7-(4-Chlorofenilo)-4-fenilo-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (4h)**



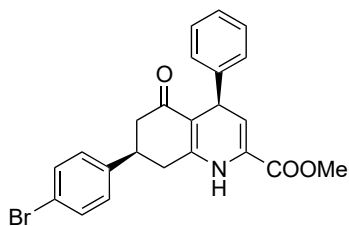
Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 111 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **1h**, 104.6 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2a** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 783 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 78.0 mg (39%) produktu jako biały osad.

$R_f = 0.10$  (heksan/AcOEt 2:1 v:v);  $[\alpha]_D^{26} = +325.5$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 99% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  7.77 (br., 1H), 7.29 – 7.37 (m, 4H), 7.16 – 7.24 (m, 4H), 7.10 – 7.15 (m, 1H), 6.04 (dd,  $J = 5.6, 1.7$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.48 – 3.56 (m, 1H), 3.05 (dd,  $J = 16.5, 9.0$  Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J = 16.5, 4.8$  Hz, 1H), 2.59 (dd,  $J = 16.1, 9.4$  Hz, 1H), 2.53 (dd,  $J = 16.6, 5.3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  192.9, 162.7, 151.6, 146.7, 142.8, 131.8, 128.9, 128.5, 128.2, 127.8, 126.5, 126.1, 116.5, 107.1, 51.8, 43.5, 38.6, 37.8, 34.0; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3+\text{H}]^+$  394.1204, zmierzone 394.1210.

**3h**: HPLC IA, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 11.8$  (główny), 13.2, 99% ee

**4h**: HPLC IA, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 266$  nm;  $t_r = 37.0, 40.8$  (główny), 99% ee

**(4*R*,7*R*)-7-(4-Bromofenilo)-4-fenilo-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (4i)**



Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 107 mg (0.40 mmol, 1.0 equiv.) **1i**, 83.6 mg (0.44 mmol, 1.1 equiv.) **2a** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 617 mg (8.0 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Ze względu na powstanie nierozpuszczalnego osadu po odparowaniu metanolu przemyto go 20 ml nasyconego roztworu  $\text{NaHCO}_3$ , a potem 20 ml wody. Po wysuszeniu osad zawieszono w 4 ml AcOEt i odwirowano otrzymując 77.5 mg (44%, >99% ee, 19.3 : 1 d.r.) produktu jako biały osad.

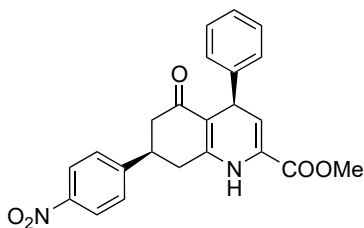
Roztwór po odwirowaniu odparowano i oczyszczono produkt na kolumnie chromatograficznej uzyskując 24.2 mg (14%, 96% ee, >20 : 1 d.r.) produktu jako biały osad.

$T_f$  212 – 216 °C;  $[\alpha]_D^{29} = +319.2$  ( $c$  0.74,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , >99% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  7.77 (br., 1H), 7.44 – 7.48 (m, 2H), 7.27 – 7.31 (m, 2H), 7.16 – 7.24 (m, 4H), 7.10 – 7.15 (m, 1H), 6.04 (dd,  $J = 5.6, 1.7$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.47 – 3.54 (m, 1H), 3.05 (dd,  $J = 16.4, 8.9$  Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J = 16.4, 4.9$  Hz, 1H), 2.50 – 2.62 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  192.9, 162.7, 151.6, 146.7, 143.2, 131.5, 129.3, 128.2, 127.8, 126.5, 126.5, 119.9, 116.5, 107.2, 51.8, 43.4, 38.6, 37.8, 33.9; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3+\text{H}]^+$  438.0699, zmierzone 438.0714.

**3i**: HPLC IC, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 21.8$  (główny), 26.8, 99% ee

**4i**: HPLC IA, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 266$  nm;  $t_r = 34.5, 38.1$  (główny), >99% ee

**(4*R*,7*R*)-4-Fenilo-7-(4-nitrofenilo)-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (4j)**



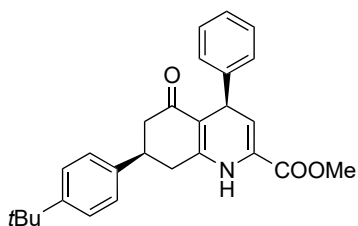
Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 117 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **1j**, 104.6 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2a** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 770 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 63.8 mg (32%) produktu jako biały osad.

$R_f = 0.13$  (heksan/AcOEt 1:1 v:v);  $[\alpha]_D^{24} = +269.8$  ( $c$  0.50,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , >99% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  8.13 – 8.16 (m, 2H), 7.84 (br., 1H), 7.59 – 7.63 (m, 2H), 7.16 – 7.24 (m, 4H), 7.10 – 7.15 (m, 1H), 6.05 (dd,  $J = 5.6, 1.7$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67 – 3.73 (m, 1H), 3.15 (dd,  $J = 16.5, 8.9$  Hz, 1H), 3.05 (dd,  $J = 16.5, 4.8$  Hz, 1H), 2.67 (dd,  $J = 16.2, 9.1$  Hz, 1H), 2.59 (dd,  $J = 16.4, 5.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  192.4, 162.7, 151.5, 151.3, 146.9, 146.6, 128.4, 128.2, 127.9, 126.5, 126.2, 123.5, 116.5, 107.3, 51.9, 43.0, 38.9, 37.8, 33.5; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5+\text{H}]^+$  405.1445, zmierzone 405.1451.

**3j**: HPLC IB, 7:3 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm; tr = 16.3 (główny), 20.8, 98% ee

**4j**: HPLC IC, 7:3 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 266$  nm; tr = 20.3, 42.8 (główny), >99% ee

**(4*R*,7*R*)-7-(4-*tert*-Butylofenilo)-4-fenilo-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (4k)**



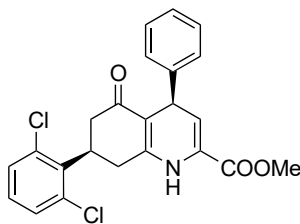
Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 111 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **1k**, 104.6 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2a** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 783 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 78.0 mg (39%) produktu jako biały osad.

$R_f = 0.15$  (heksan/AcOEt 2:1 v:v);  $[\alpha]_D^{24} = +282.8$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 95% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  7.75 (br., 1H), 7.33 – 7.36 (m, 2H), 7.23 – 7.26 (m, 2H), 7.17 – 7.22 (m, 4H), 7.10 – 7.14 (m, 1H), 6.04 (dd,  $J = 5.6, 1.8$  Hz, 1H), 4.73 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.42 – 3.49 (m, 1H), 3.04 (dd,  $J = 16.4, 9.1$  Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J = 16.5, 4.9$  Hz, 1H), 2.59 (dd,  $J = 16.1, 9.7$  Hz, 1H), 2.52 (ddd,  $J = 16.2, 5.0, 0.8$  Hz, 1H), 1.30 (s, 9H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  193.4, 162.8, 151.9, 149.2, 146.7, 140.7, 128.2, 127.9, 126.7, 126.5, 126.1, 125.3, 116.5, 107.1, 51.8, 43.8, 38.8, 37.9, 34.3, 34.1, 30.8; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_3+\text{H}]^+$  416.2220, zmierzone 416.2225.

**3k**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm; tr = 8.4 (główny), 10.1, 97% ee

**4k**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 266$  nm; tr = 8.6, 14.1 (główny), 95 % ee

**(4*R*,7*R*)-7-(2,6-Dichlorofenyl)-4-fenyl-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (4l)**



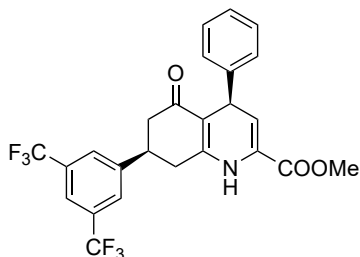
Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 129 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **1l**, 104.6 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2a** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 772 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 105 mg (49%) produktu jako biały osad.

$T_f$  szer. 186 – 196 °C;  $[\alpha]_D^{24} = +414.4$  ( $c$  1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 96% ee); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  7.77 (br., 1H), 7.42 – 7.52 (m, 2H), 7.24 – 7.35 (m, 5H), 7.12 – 7.18 (m, 1H), 6.07 (dd,  $J = 5.5, 1.7$  Hz, 1H), 4.76 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.34 – 4.52 (m, 1H), 3.74 – 3.83 (m, 4H), 3.30 (dd,  $J = 16.1, 14.0$  Hz, 1H), 2.71 (dd,  $J = 16.3, 4.5$  Hz, 1H), 2.26 (ddd,  $J = 16.1, 4.4, 1.0$  Hz, 1H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  192.7, 162.7, 152.3, 146.9, 136.4, 129.4, 128.3, 127.9, 126.4, 126.2, 116.5, 106.9, 51.9, 38.9, 38.1, 37.0, 29.4 (2C niewidoczne); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla [C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> 428.0815, zmierzone 428.0822.

**3l**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 8.4$  (główny), 11.1, 99% ee

**4l**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 266$  nm;  $t_r = 9.2, 22.0$  (główny), 96% ee

**(4*R*,7*R*)-7-(3,5-Bis(trifluorometylo)fenyl)-4-fenyl-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (4m)**



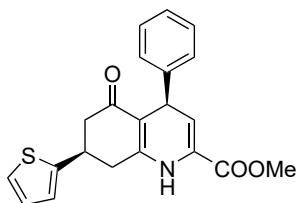
Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 162 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **1m**, 104.6 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2a** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 784 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 126 mg (50%) produktu jako biały osad.

$T_f$  szer. 138 – 158 °C;  $[\alpha]_D^{29} = +338.8$  ( $c$  1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, >99% ee); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  8.08 (br., 2H), 7.93 (br., 1H), 7.83 (br., 1H), 7.18 – 7.22 (m, 4H), 7.09 – 7.14 (m, 1H), 6.06 (dd,  $J = 5.6, 1.8$  Hz, 1H), 4.73 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.77 – 3.85 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.27 (dd,  $J = 16.4, 9.8$  Hz, 1H), 3.06 (dd,  $J = 16.3, 4.6$  Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J = 16.0, 10.6$  Hz, 1H), 2.63 (ddd,  $J = 16.0, 4.6, 1.2$  Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  192.3, 162.7, 151.6, 147.2, 146.7, 131.4 (q,  $J_{C-F} = 33.0$  Hz), 128.2, 128.1, 128.0 (m), 127.8, 127.7, 126.4, 126.1, 123.5 (q,  $J_{C-F} = 256.5$  Hz), 120.6 (m), 116.6, 107.2, 51.9, 43.0, 38.9, 37.9, 33.3; <sup>19</sup>F NMR (376 Hz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  –63.1 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla [C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> 496.1342, zmierzone 496.1359.

**3m**: HPLC IB, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 11.2$  (główny), 12.9, >99% ee

**4m**: HPLC IA, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 266$  nm;  $t_r = 11.8$  (główny), 14.7, >99% ee

**(4*R*,7*R*)-4-Fenilo-5-okso-7-(tiofen-2-ylo)-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (4n)**



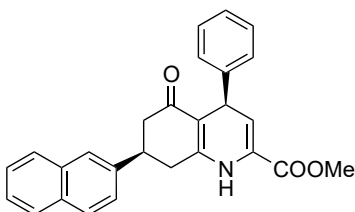
Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 97.2 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **1n**, 104.6 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2a** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 772 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 99.9 mg (55%) produktu jako biały osad.

$T_f$  szer. 186 – 196 °C;  $[\alpha]_D^{28} = +338.8$  ( $c$  1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 96% ee); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  7.84 (br., 1H), 7.29 (dd,  $J = 5.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.14 – 7.19 (m, 2H), 7.06 – 7.11 (m, 3H), 6.94 (dd,  $J = 5.1, 3.5$  Hz, 1H), 6.89 – 6.91 (m, 1H), 6.04 (dd,  $J = 5.6, 1.8$  Hz, 1H), 4.71 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.74 – 3.81 (m, 4H), 3.12 (dd,  $J = 16.6, 5.0$  Hz, 1H), 3.06 (dd,  $J = 16.7, 7.5$  Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J = 16.2, 4.6$  Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 16.2, 8.7$  Hz, 1H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  192.3, 162.7, 151.3, 147.5, 146.5, 128.2, 127.7, 126.8, 126.3, 126.0, 123.8, 123.4, 116.6, 106.9, 51.8, 44.3, 37.7, 34.9, 34.5; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla [C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S+H]<sup>+</sup> 366.1158, zmierzone 366.1157.

**3n**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 9.8$  (główny), 13.0, 97% ee

**4n**: HPLC IB, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 266$  nm;  $t_r = 18.1, 19.6$  (główny), 96% ee

**(4*R*,7*R*)-4-Fenilo-7-(naft-2-ylo)-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (4o)**



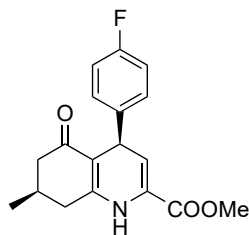
Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 119 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **1o**, 104.6 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2a** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 771 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 103 mg (50%) produktu jako biały osad.

$T_f$  207 – 212 °C;  $[\alpha]_D^{24} = +292.8$  ( $c$  1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 97% ee); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  8.24 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.91 – 7.95 (m, 1H), 7.77 – 7.83 (m, 2H), 7.55 – 7.60 (m, 1H), 7.50 – 7.54 (m, 1H), 7.36 – 7.39 (m, 2H), 7.23 – 7.27 (m, 4H), 7.12 – 7.18 (m, 1H), 6.07 (dd,  $J = 5.6, 1.8$  Hz, 1H), 4.79 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.34 – 4.41 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.08 – 3.21 (m, 2H), 2.70 – 2.76 (m, 2H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  193.4, 162.7, 151.9, 146.7, 139.4, 134.2, 131.3, 129.1, 128.2, 128.0, 127.3, 126.6, 126.2, 126.1, 125.6, 125.5, 123.6, 123.1, 116.5, 107.0, 51.8, 43.3, 38.0, 34.3, 33.9; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla [C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> 410.1751, zmierzone 410.1755.

**3o**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 10.7$  (główny), 12.6, 92% ee

**4o**: HPLC IB, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 268$  nm;  $t_r = 21.4$  (główny), 36.4, 97% ee

**(4*R*,7*R*)-4-(4-Fluorofenylo)-7-metylo-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (4p)**



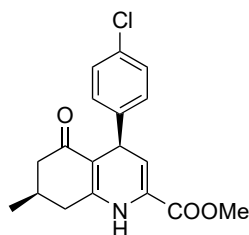
Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 63.3 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **1a**, 114 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2d** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 775 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 77.3 mg (54%, 8.9 : 1 d.r.) produktu jako biały osad.

$R_f = 0.14$  (heksan/AcOEt 2:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  7.67 (br. s, 1H), 7.24 – 7.29 (m, 2H), 6.92 – 7.02 (m, 2H), 6.01 (dd,  $J = 5.6, 1.8$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.67 – 2.74 (m, 1H), 2.45 (dd,  $J = 16.5, 9.0$  Hz, 1H), 2.23 – 2.35 (m, 2H), 1.95 – 2.05 (m, 1H), 1.04 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  193.9, 162.8, 161.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 243$  Hz), 151.9, 143.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.2$  Hz), 129.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.1$  Hz), 126.7, 115.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 0.8$  Hz), 114.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.2$  Hz), 106.9, 51.8, 45.0, 37.1, 34.9, 29.0, 20.3;  $^{19}\text{F NMR}$  (376 Hz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  -118.72 – -118.64 (m, 1F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FNO}_3 + \text{H}]^+$  316.1343, zmierzone 316.1353.

**3p**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 7.2$  (główny), 11.3, 99% ee

**4p**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 266$  nm;  $t_r = 8.4$  (główny), 10.2, 98% ee

**(4*R*,7*R*)-4-(4-Chlorofenylo)-7-metylo-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (4q)**



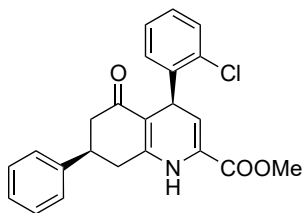
Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 63.2 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **1a**, 124 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2e** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 770 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 75.6 mg (49%, 13.2 : 1 d.r.) produktu jako biały osad.

$R_f = 0.12$  (heksan/AcOEt 2:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  7.71 (br. s, 1H), 7.24 – 7.28 (m, 4H), 6.00 (dd,  $J = 5.6, 1.8$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.67 – 2.74 (m, 1H), 2.45 (dd,  $J = 16.5, 9.0$  Hz, 1H), 2.23 – 2.35 (m, 2H), 1.94 – 2.02 (m, 1H), 1.04 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  193.9, 162.7, 152.1, 146.0, 131.3, 129.5, 128.2, 126.9, 115.6, 106.7, 51.9, 45.0, 37.4, 34.9, 29.0, 20.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3 + \text{H}]^+$  332.1048, zmierzone 332.1044.

**3q**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 7.9$  (główny), 12.6, 99% ee

**4q**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 266$  nm;  $t_r = 8.9$  (główny), 11.4, 84% ee

**(4*R*,7*R*)-4-(2-Chlorofenylo)-7-fenilo-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (4r)**



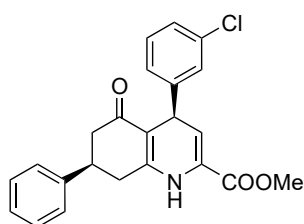
Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 56.4 mg (0.30 mmol, 1.0 equiv.) **1b**, 74.1 mg (0.33 mmol, 1.1 equiv.) **2b** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 465 mg (6.0 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 72.4 mg (61%) produktu jako biały osad.

$R_f = 0.18$  (heksan/AcOEt 2:1 v:v);  $[\alpha]_D^{22} = +434.9$  ( $c$  0.50,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 97% ee);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  7.86 (br., 1H), 7.32 – 7.41 (m, 5H), 7.25 – 7.29 (m, 1H), 7.10 – 7.16 (m, 2H), 6.99 – 7.04 (m, 1H), 6.07 (dd,  $J = 5.3, 1.7$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.51 – 3.58 (m, 1H), 3.19 (dd,  $J = 16.5, 9.4$  Hz, 1H), 16.5, 4.5 Hz, 1H), 2.71 (dd,  $J = 16.1, 10.2$  Hz, 1H), 2.53 – 2.60 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  APT NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  193.0, 162.6, 153.4, 143.7, 143.2, 131.4, 129.9, 129.2, 128.6, 127.6, 127.5, 127.0, 126.9, 126.7, 111.0, 105.5, 51.9, 43.5, 38.9, 35.2, 34.2; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3+\text{H}]^+$  394.1204, zmierzone 394.1212.

**3r**: HPLC IC, 7:3 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 9.8$  (główny), 18.2, 97% ee

**4r**: HPLC IB, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 266$  nm;  $t_r = 20.6$  (główny), 24.0, 97% ee

**(4*R*,7*R*)-4-(3-Chlorofenylo)-7-fenylo-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (4s)**



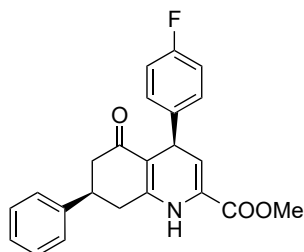
Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 94.1 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **1b**, 124 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2c** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 771 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 132 mg (67%) produktu jako biały osad.

$R_f = 0.15$  (heksan/AcOEt 2:1 v:v);  $[\alpha]_D^{21} = +331.9$  ( $c$  1.00,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 99% ee);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  7.85 (br., 1H), 7.28 – 7.35 (m, 4H), 7.21 – 7.26 (m, 3H), 7.14 – 7.18 (m, 2H), 6.04 (dd,  $J = 5.5, 1.7$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.46 – 3.54 (m, 1H), 3.07 (dd,  $J = 16.5, 9.2$  Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J = 16.5, 4.8$  Hz, 1H), 2.62 (dd,  $J = 16.2, 9.8$  Hz, 1H), 2.54 (ddd,  $J = 16.2, 4.9, 0.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  APT NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  193.3, 162.6, 152.2, 149.1, 143.8, 133.7, 129.8, 128.6, 127.8, 127.0, 126.9, 126.6, 126.5, 126.2, 115.6, 106.6, 51.9, 43.7, 39.2, 37.9, 34.2; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3+\text{H}]^+$  394.1204, zmierzone 394.1218.

**3s**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 10.4$  (główny), 12.2, 99% ee

**4s**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 266$  nm;  $t_r = 12.0$  (główny), 13.7, 99% ee

**(4*R*,7*R*)-7-Fenylo-4-(4-fluorofenylo)-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (4t)**



Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 94.1 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **1b**, 114 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2d** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 779 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 70.9 mg (38%) produktu jako biały osad.

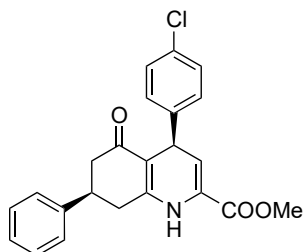
$T_f$  195 – 199 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  7.80 (br., 1H), 7.28 – 7.33 (m, 4H), 7.18 – 7.25 (m, 3H), 6.93 – 6.99 (m, 2H), 6.03 (dd,  $J = 5.6, 1.8$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.45 – 3.53 (m, 1H), 3.05 (dd,  $J = 16.5, 9.2$  Hz, 1H), 2.95 (dd,  $J = 16.5, 4.8$  Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 16.1, 9.8$  Hz, 1H), 2.53 (ddd,  $J = 16.1, 4.8, 0.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  193.3, 162.7, 161.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 242$  Hz), 151.9, 143.8, 142.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.1$  Hz), 129.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.1$  Hz), 128.5, 127.0, 126.64, 126.63, 116.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 0.8$  Hz), 114.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.3$  Hz), 107.1, 51.9, 43.7, 39.2, 37.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 0.6$  Hz), 34.2;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 Hz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  -118.66 (tt,  $J = 9.0, 5.5$  Hz, 1F);

HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[C_{23}H_{20}FNO_3+H]^+$  378.1500, zmierzone 378.1509;  $[\alpha]_D$  nie zmierzono ze względu na słabą rozpuszczalność związku

**3t**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm; tr = 11.1 (główny), 15.4, 97% ee

**4t**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 266$  nm; tr = 14.0 (główny), 15.0, 96% ee

**(4*R*,7*R*)-4-(4-Chlorofenylo)-7-fenylo-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (4u)**



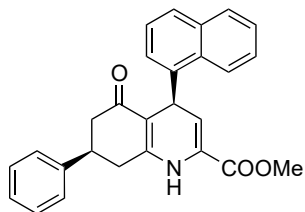
Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 94.1 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **1b**, 124 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2e** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 771 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 132 mg (67%) produktu jako biały osad.

$T_f$  szer. 175 – 182 °C;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3COCD_3$ )  $\delta$  7.82 (br., 1H), 7.29 – 7.33 (m, 4H), 7.18 – 7.24 (m, 5H), 6.02 (dd,  $J = 5.5, 1.8$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.45 – 3.52 (m, 1H), 3.05 (dd,  $J = 16.4, 9.1$  Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J = 16.5, 4.9$  Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J = 16.2, 9.8$  Hz, 1H), 2.53 (ddd,  $J = 16.1, 4.9, 0.9$  Hz, 1H);  $^{13}C$  APT NMR (101 MHz,  $CD_3COCD_3$ )  $\delta$  193.3, 162.7, 152.1, 145.6, 143.7, 131.3, 129.6, 128.5, 128.1, 127.0, 126.8, 126.6, 115.8, 106.8, 51.9, 43.7, 39.2, 37.4, 34.2; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[C_{23}H_{20}ClNO_3+H]^+$  394.1204, zmierzone 394.1215;  $[\alpha]_D$  nie zmierzono ze względu na słabą rozpuszczalność związku

**3u**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm; tr = 10.4 (główny), 12.2, 98% ee

**4u**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 266$  nm; tr = 14.5 (główny), 16.5, 99% ee

**(4*R*,7*R*)-7-Fenylo-4-(naft-1-ylo)-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (4v)**



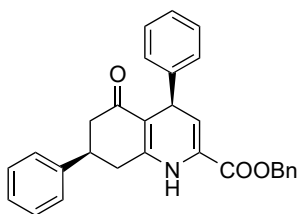
Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 94.1 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **1b**, 132 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2f** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 782 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 132 mg (64%) produktu jako biały osad.

$R_f = 0.12$  (Hexanes/AcOEt 2:1);  $[\alpha]_D^{21} = +544.4$  ( $c$  1.00,  $CH_2Cl_2$ , 98% ee);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3COCD_3$ )  $\delta$  8.43 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.83 (br., 1H), 7.70 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.60 (ddd,  $J = 8.4, 6.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.49 – 7.54 (m, 1H), 7.39 – 7.43 (m, 2H), 7.33 – 7.39 (m, 2H), 7.26 – 7.32 (m, 2H), 7.12 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.17 (dd,  $J = 5.4, 1.7$  Hz, 1H), 5.60 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.54 – 3.61 (m, 1H), 3.23 (dd,  $J = 16.5, 9.3$  Hz, 1H), 3.05 (dd,  $J = 16.5, 4.6$  Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J = 16.1, 10.0$  Hz, 1H), 2.55 – 2.62 (m, 1H);  $^{13}C$  APT NMR (101 MHz,  $CD_3COCD_3$ )  $\delta$  193.2, 162.8, 152.9, 143.8, 142.5, 134.1, 130.5, 128.8, 128.6, 127.1, 126.7, 126.6, 126.3, 126.2, 126.0, 125.9, 125.5, 123.4, 116.2, 106.4, 51.8, 43.6, 39.1, 34.3, 33.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[C_{27}H_{23}NO_3+H]^+$  410.1750, zmierzone 410.1758.

**3v**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm; tr = 10.3, 19.4 (główny), 98% ee

**4v**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 281$  nm; tr = 19.6, 30.7 (główny), 98% ee

**(4*R*,7*R*)-4,7-Difenylo-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan benzylu (4w)**



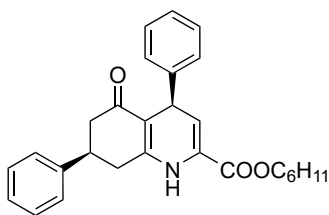
Produkt otrzymano zgodnie z dwuetapową procedurą wykorzystując 94.2 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **1b**, 146 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2g** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie oraz 771 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu i 7 ml alkoholu benzylowego w drugim etapie. Uzyskano 82.7 mg (38%) produktu jako biały osad.

$T_f$  szer. 187 – 195 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  7.78 (br., 1H), 7.28 – 7.42 (m, 9H), 7.22 – 7.25 (m, 1H), 7.19 – 7.21 (m, 4H), 7.09 – 7.14 (m, 1H), 6.11 (dd,  $J = 5.6, 1.8$  Hz, 1H), 5.29 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 5.19 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.44 – 3.52 (m, 1H), 3.04 (dd,  $J = 16.4, 9.4$  Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J = 16.4, 4.8$  Hz, 1H), 2.59 (dd,  $J = 16.1, 10.0$  Hz, 1H), 2.51 (ddd,  $J = 16.1, 4.9, 0.9$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  193.2, 162.3, 152.0, 146.7, 143.9, 135.9, 128.6, 128.5, 128.41, 128.36, 128.2, 127.9, 127.0, 126.6, 126.5, 126.1, 116.8, 107.1, 66.8, 43.8, 39.4, 37.9, 34.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{NO}_3+\text{H}]^+$  436.1907, zmierzone 436.1917.

**3w**: HPLC IB, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 10.4$  (główny), 11.9, 97% ee

**4w**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 266$  nm;  $t_r = 16.9, 19.2$  (główny), 83% ee

**(4*R*,7*R*)-4,7-Difenylo-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan cykloheksylu (4x)**



Produkt otrzymano zgodnie ze zmienioną dwuetapową procedurą. Wykorzystano 94.0 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **1b**, 142.1 mg (0.55 mmol, 1.1 equiv.) **2h** i 12.8 mg (0.025 mmol, 5% mol) **K-VII** w pierwszym etapie. W drugim etapie surowy produkt rozpuszczono w 15 ml octanu etylu. Dodano 775 mg (10 mmol, 20 equiv.) octanu amonu i 15 ml lodowatego kwasu octowego. Mieszano w temperaturze 70 °C pod chłodnicą zwrotną przez 4.5 godziny. Następnie zalkalizowano 15 ml 20% roztworu amoniaku w wodzie. Rozdzielono fazy, fazę wodną ekstrahowano 2 × 25 mL AcOEt, a połączone fazy organiczne suszono nad bezw.  $\text{MgSO}_4$ . Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku 3:1 objętościowo jako eluent otrzymując 44.5 mg (21%) produktu jako biały osad.

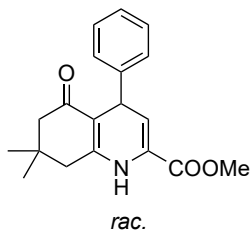
$T_f$  178 – 182 °C;  $[\alpha]_D^{28} = +266.8$  ( $c$  0.50,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 97% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  7.69 (br., 1H), 7.28 – 7.35 (m, 4H), 7.19 – 7.25 (m, 5H), 7.10 – 7.16 (m, 1H), 6.06 (dd,  $J = 5.6, 1.6$  Hz, 1H), 4.80 – 4.86 (m, 1H), 4.73 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.45 – 3.52 (m, 1H), 3.04 (dd,  $J = 16.3, 9.5$  Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J = 16.4, 4.8$  Hz, 1H), 2.59 (dd,  $J = 16.1, 10.0$  Hz, 1H), 2.52 (dd,  $J = 16.2, 4.6$ , 1H), 1.79 – 1.90 (m, 2H), 1.65 – 1.76 (m, 2H), 1.23 – 1.56 (m, 6H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  193.2, 161.8, 151.9, 146.9, 143.9, 128.5, 128.2, 127.9, 127.0, 126.9, 126.6, 126.1, 116.1, 107.1, 73.8, 43.8, 39.4, 38.0, 34.4, 31.21, 31.19, 25.1, 23.4 (2C nałożone); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_3+\text{H}]^+$  428.2220, zmierzone 428.2232.

**3x**: HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 8.8$  (główny), 11.7, 98% ee

**4x**: HPLC IB, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 266$  nm;  $t_r = 13.9, 18.8$  (główny), 97% ee



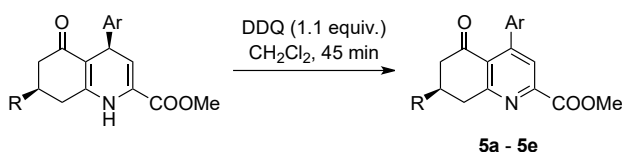
**(4*R*,7*R*)-4-Fenyl-7,7-dimetylo-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahydrochinolino-2-karboksylan metylu (4y)**



Produkt otrzymano zgodnie z delikatnie zmienioną dwuetapową procedurą wykorzystując 554 mg (3.95 mmol, 1.1 equiv.) dimedonu, 684 mg (3.59 mmol, 1.0 equiv.) **2a** oraz 20.3 mg (0.179 mmol, 5% mol) DABCO jako katalizatora w pierwszym etapie oraz 5.54 g (71.8 mmol, 20 equiv.) octanu amonu w drugim etapie. Uzyskano 904 mg (81%, racemat) produktu jako biały osad.

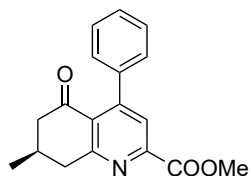
Właściwości fizyczne i widma NMR zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>77</sup>

**Procedura otrzymywania pochodnych pirydyny **5a – 5e****



Pochodną 1,4-dihydropirydyny (1.0 mmol, 1.0 equiv.) rozpuszczono w 10 ml dichlorometanu. Dodano 250 mg (1.1 mmol, 1.1 equiv.) DDQ i mieszano w temperaturze pokojowej przez 45 minut. Następnie mieszaninę przepuszczono przez warstwę 15 g Celitu i przemyto dichlorometanem. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku 3:1 objętościowo jako eluent otrzymując produkty jako żółte osady z różnymi wydajnościami.

**(7*R*)-4-Fenyl-7-metylo-5-okso-5,6,7,8-tetrahydrochinolino-2-karboksylan metylu (**5a**)**

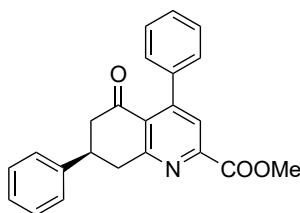


Produkt otrzymano zgodnie z procedurą wykorzystując 327 mg (1.10 mmol, 1.0 equiv.) **4a** i 275 mg (1.21 mmol, 1.1 equiv.) DDQ. Uzyskano 296 mg (91%) produktu jako żółty osad.

$T_f$  103 – 107 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 7.76 (s, 1H), 7.38 – 7.42 (m, 3H), 7.29 – 7.32 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.28 – 3.35 (m, 1H), 2.92 – 3.00 (m, 1H), 2.67 – 2.76 (m, 1H), 2.42 – 2.54 (m, 1H), 1.16 – 1.21 (m, 3H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 196.8, 164.8, 164.3, 152.2, 149.3, 139.8, 128.11, 128.10, 128.0, 127.9, 125.6, 52.1, 47.7, 41.4, 28.8, 20.5; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> 296.1281, zmierzone 296.1284.

HPLC IA, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min, λ = 208 nm;  $t_r$  = 10.3 (główny), 12.7, 76% ee

**(7*R*)-4,7-Difenyl-5-okso-5,6,7,8-tetrahydrochinolino-2-karboksylan metylu (**5b**)**



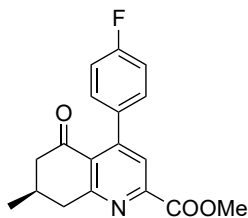
Produkt otrzymano zgodnie z procedurą wykorzystując 900 mg (2.50 mmol, 1.0 equiv.) **4b** i 625 mg (2.76 mmol, 1.1 equiv.) DDQ. Uzyskano 878 mg (98%) produktu jako żółty osad.

$T_f$  140 – 142.5 °C;  $[\alpha]_D^{24}$  = -46.2 ( $c$  1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 99% ee); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 7.80 (s, 1H), 7.34 – 7.46 (m, 9H), 7.26 – 7.30 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.65 – 3.74 (m, 1H), 3.45 – 3.57 (m, 2H), 3.08

(dd,  $J = 16.2, 12.5$  Hz, 1H), 2.90 (ddd,  $J = 16.2, 4.1, 1.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  APT NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  196.1, 164.8, 164.0, 152.4, 149.5, 143.4, 139.7, 128.8, 128.14, 128.13, 128.09, 128.0, 126.93, 126.92, 125.8, 52.2, 46.6, 40.9, 39.0; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_3+\text{H}]^+$  358.1438, zmierzone 358.1454.

HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 208$  nm;  $t_r = 10.3$  (główny), 11.8, 99% ee

**(7R)-4-(4-Fluorofenyl)-7-metylo-5-okso-5,6,7,8-tetrahydrochinolino-2-karboksylan metylu (5c)**

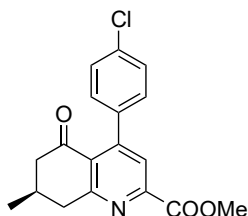


Produkt otrzymano zgodnie z procedurą wykorzystując 58.8 mg (0.19 mmol, 1.0 equiv.) **4p** i 46.6 mg (0.21 mmol, 1.1 equiv.) DDQ. Uzyskano 52.7 mg (90%) produktu jako żółty osad.

$R_f = 0.54$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  10:1 v:v);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  7.77 (s, 1H), 7.34 – 7.40 (m, 2H), 7.14 – 7.21 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.27 – 3.35 (m, 1H), 2.91 – 3.00 (m, 1H), 2.66 – 2.77 (m, 1H), 2.41 – 2.54 (m, 1H), 1.15 – 1.22 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  APT NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  197.7, 165.6, 165.2, 163.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 245$  Hz), 152.0, 150.1, 136.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.3$  Hz), 131.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.3$  Hz), 128.8, 126.3, 115.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 22.1$  Hz), 53.0, 48.5, 42.2, 29.5, 21.2;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 Hz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  -115.90 (tt,  $J = 9.0, 5.3$  Hz, 1F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FNO}_3+\text{H}]^+$  314.1187, zmierzone 314.1202.

HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 208$  nm;  $t_r = 7.8$  (główny), 8.6, 78% ee

**(7R)-4-(4-Chlorofenyl)-7-metylo-5-okso-5,6,7,8-tetrahydrochinolino-2-karboksylan metylu (5d)**

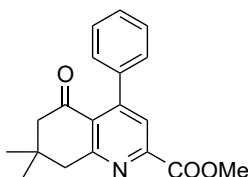


Produkt otrzymano zgodnie z procedurą wykorzystując 60.3 mg (0.18 mmol, 1.0 equiv.) **4q** i 45.4 mg (0.20 mmol, 1.1 equiv.) DDQ. Uzyskano 50.9 mg (85%) produktu jako żółty osad.

$R_f = 0.53$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  10:1 v:v);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  7.76 (s, 1H), 7.41 – 7.47 (m, 2H), 7.31 – 7.37 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.26 – 3.37 (m, 1H), 2.91 – 3.02 (m, 1H), 2.66 – 2.76 (m, 1H), 2.40 – 2.54 (m, 1H), 1.16 – 1.20 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  APT NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  196.7, 164.7, 164.4, 150.9, 149.4, 138.6, 133.5, 129.9, 128.1, 127.9, 125.4, 52.2, 47.6, 41.4, 28.7, 20.4; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3+\text{H}]^+$  330.0891, zmierzone 330.0984.

HPLC IC, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 208$  nm;  $t_r = 19.4$  (główny), 21.4, 82% ee

**(7R)-4-Fenyl-7,7-dimetylo-5-okso-5,6,7,8-tetrahydrochinolino-2-karboksylan metylu (5e)**

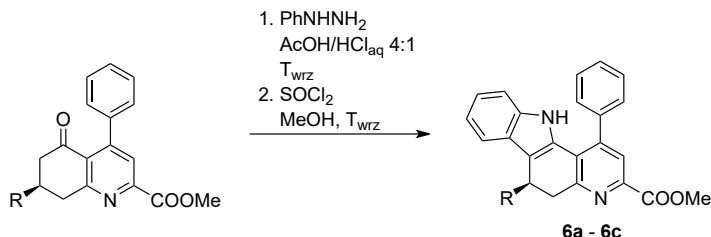


Produkt otrzymano zgodnie z procedurą wykorzystując 890 mg (2.86 mmol, 1.0 equiv.) **4x** i 682 mg (3.00 mmol, 1.05 equiv.) DDQ. Uzyskano 839 mg (95%) produktu jako żółty osad.

$T_f$  139 – 141 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  7.77 (s, 1H), 7.38 – 7.43 (m, 3H), 7.28 – 7.33 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.13 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  APT NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  196.9, 164.8, 163.5, 152.1, 149.6, 139.8, 128.1,

128.0, 127.9, 127.7, 125.5, 53.2, 52.1, 47.0, 32.4, 27.5; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla  $[C_{19}H_{19}NO_3+H]^+$  310.1438, zmierzone 310.1438.

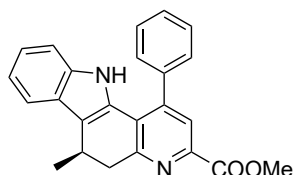
### Procedura otrzymywania pochodnych indolu 6a – 6c



Pochodne indolu przygotowano zgodnie z procedurą literaturową.<sup>195</sup>

Pochodną pirydyny (0.50 mmol, 1.0 equiv.) rozpuszczono w mieszaninie 2.4 ml lodowatego kwasu octowego oraz 0.6 ml stęż. kwasu solnego. Dodano 98  $\mu$ l (1.0 mmol, 1.2 equiv.) fenylohydrazyny i mieszano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 5 godzin (czas monitorowano za pomocą TLC). Chlorowódor odpompowano i odparowano rozpuszczalniki. Pozostałości rozpuszczono w 5 ml metanolu i powoli dodano 145  $\mu$ l (2.0 mmol, 4.0 equiv.) chlorku tionylu. Mieszano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 18 godzin. Odparowano rozpuszczalniki i dodano 15 ml octanu etylu oraz 10 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu. Wytrząsano, rozdzielono fazy, fazę wodną ekstrahowano 3  $\times$  10 ml AcOEt. Połączone fazy organiczne suszono nad bezw. MgSO<sub>4</sub>. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu, octanu etylu i trietyloaminy w stosunku 6:2:1 objętościowo jako eluent otrzymując produkty jako żółte osady z różnymi wydajnościami.

### (6R)-1-Fenyl-6-metylo-5H,6H,11H-pirydo[3,2-a]karbazolo-3-karboksylan metylu (6a)

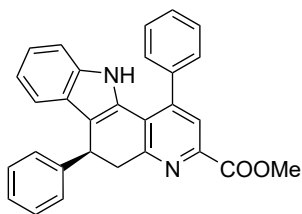


Produkt otrzymano zgodnie z procedurą wykorzystując 148 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **5a**, 98  $\mu$ l (1.00 mmol, 2.0 equiv.) fenylohydrazyny i 145  $\mu$ l (2.00 mmol, 4.0 equiv.) chlorku tionylu. Uzyskano 134 mg (73%) produktu jako żółty osad.

T<sub>i</sub> szer. 190 – 215 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  8.37 (br., 1H), 7.79 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.64 – 7.67 (m, 1H), 7.55 – 7.59 (m, 3H), 7.48 – 7.54 (m, 2H), 7.10 – 7.13 (m, 1H), 7.01 – 7.10 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.50 – 3.58 (m, 1H), 3.41 (ddd, *J* = 16.0, 6.8, 0.6 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 16.0, 4.2 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  165.4, 158.2, 144.2, 142.4, 138.4, 138.0, 129.2 (2C nałożone), 129.1, 128.9, 125.7, 125.2, 125.0, 123.4, 121.7, 119.8, 119.2, 111.8, 51.7, 40.9, 25.7, 20.1; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla  $[C_{24}H_{20}N_2O_2+H]^+$  369.1598, zmierzone 369.1599.

HPLC IB, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 372 nm; tr = 9.9, 11.0 (główny), 77% ee

### (6R)-1,6-Difenylo-5H,6H,11H-pirydo[3,2-a]karbazolo-3-karboksylan metylu (6b)

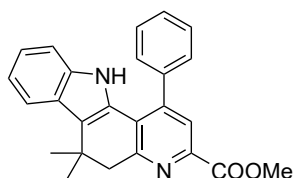


Produkt otrzymano zgodnie z procedurą wykorzystując 179 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **5b**, 147  $\mu$ l (1.00 mmol, 3.0 equiv.) fenylohydrazyny i 145  $\mu$ l (2.00 mmol, 4.0 equiv.) chlorku tionylu. Uzyskano 117 mg (54%) produktu jako żółty osad.

$T_f$  szer. 213 – 216 °C;  $[\alpha]_D^{23} = +68.7$  ( $c$  0.26,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 97% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  8.64 (br., 1H), 7.80 (s, 1H), 7.54 – 7.61 (m, 5H), 7.30 – 7.34 (m, 2H), 7.24 – 7.28 (m, 2H), 7.14 – 7.21 (m, 3H), 7.05 (ddd,  $J = 8.2, 7.0, 1.2$  Hz, 1H), 6.91 (ddd,  $J = 8.0, 7.0, 1.0$  Hz, 1H), 4.73 (dd,  $J = 7.1, 5.2$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (ddd,  $J = 16.2, 7.2, 0.6$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 16.4, 5.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  165.3, 158.0, 144.4, 143.9, 142.7, 138.3, 138.2, 130.5, 129.3, 129.2, 128.9, 128.5, 127.7, 126.6, 125.8, 125.6, 125.4, 123.4, 119.9, 119.5, 118.5, 111.9, 51.7, 41.9, 36.8; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$  431.1754, zmierzone 431.1750.

HPLC IB, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 372$  nm;  $t_r = 12.7, 16.4$  (główny), 97% ee

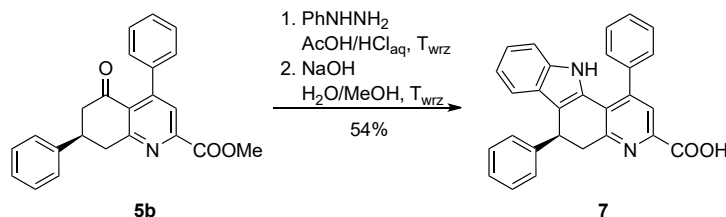
### 1-Fenylo-6,6-dimetylo-5H,6H,11H-pirydo[3,2-a]karbazolo-3-karboksylan metylu (6c)



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą wykorzystując 310 mg (1.00 mmol, 1.0 equiv.) **5e**, 118  $\mu$ l (1.20 mmol, 1.2 equiv.) fenylohydrazyny i 145  $\mu$ l (2.00 mmol, 2.0 equiv.) chlorku tionylu. Uzyskano 94.5 mg (25%) produktu jako pomarańczowy olej.

$R_f = 0.13$  (Hexanes/AcOEt 3:1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  8.39 (br., 1H), 7.82 – 7.85 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.54 – 7.59 (m, 3H), 7.48 – 7.52 (m, 2H), 7.09 – 7.13 (m, 1H), 7.04 – 7.09 (m, 1H), 7.01 (ddd,  $J = 8.0, 6.7, 1.4$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 1.55 (s, 6H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  165.4, 158.4, 144.3, 142.5, 138.4, 138.1, 129.19, 129.17, 128.9, 125.8, 124.64, 124.56, 123.0, 120.7, 119.8, 111.9, 51.7, 49.2, 32.6, 27.8, 1C niewidoczne; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$  383.1754, zmierzone 383.1756.

### Kwas (6R)-1,6-difenylo-5H,6H,11H-pirydo[3,2-a]karbazolo-3-karboksylowy (7)

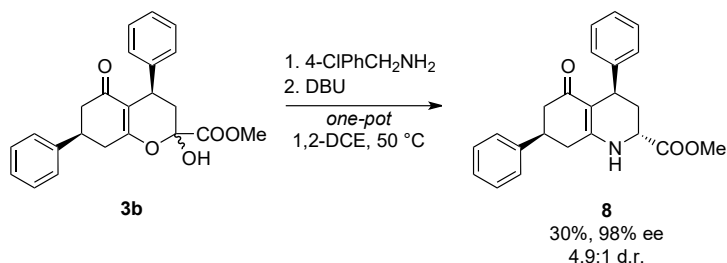


625 mg (1.75 mmol, 1.0 equiv.) **5b** rozpuszczono w mieszaninie 8.4 ml lodowatego kwasu octowego oraz 2.1 ml stęż. kwasu solnego. Dodano 0.52 ml (5.25 mmol, 3.0 equiv.) fenylohydrazyny i mieszano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 5 godzin (czas monitorowano za pomocą TLC). Zalkalizowano za pomocą nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu do pH około 6. Ekstrahowano  $3 \times 30$  ml octanu etylu, połączone fazy organiczne suszono nad bezw.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałości zawieszono w mieszaninie 25 ml metanolu i 12.5 ml wody. Dodano 420 mg (10.5 mmol, 6 equiv.) NaOH i mieszano w temperaturze 80 °C przez 4 godziny. Odparowano rozpuszczalniki i zakwaszono 2M roztworem HCl do pH około 4. Ekstrahowano  $3 \times 30$  ml octanu etylu, połączone fazy organiczne suszono nad bezw.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel

krzemionkowy i mieszaninę dichlorometanu i metanolu w gradiencie od 5% do 10% MeOH jako eluent otrzymując wstępnie oczyszczony produkt. Surowy **7** dodatkowo oczyszczano za pomocą aparatu Soxhleta mieszaniną izopropanol i wody w stosunku 9 : 1 objętościowo uzyskując 37.9 mg (5%) czystego produktu jako żółty osad. Pozostałości po oczyszczaniu odparowano i macerowano w octanie etylu uzyskując kolejne 356.7 mg (49%) czystego produktu jako żółty osad, dając w sumie 394.6 mg (54%) produktu **7**.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  7.97 (s, 1H), 7.55 – 7.66 (m, 3H), 7.43 – 7.52 (m, 2H), 7.22 – 7.34 (m, 6H), 7.07 – 7.13 (m, 1H), 6.97 – 7.05 (m, 2H), 6.89 – 6.96 (m, 1H), 4.63 – 4.70 (m, 1H), 3.70 (dd,  $J$  = 16.2, 7.1 Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J$  = 16.2, 7.0 Hz, 1H), proton z grupy karboksylowej niewidoczny;  $^{13}\text{C}$  APT NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  164.4, 156.6, 143.7, 143.1, 141.6, 138.0, 137.5, 130.0, 129.4, 128.8, 128.7, 127.7, 127.0, 126.7, 125.2, 124.5, 124.1, 120.4, 120.2, 119.3, 111.3, 41.8, 37.6; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$  417.1598, zmierzone 417.1602.

### (2*R*,4*R*,7*R*)-4,7-Difenylo-5-okso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydrochinolino-2-karboksylan metylu (**8**)



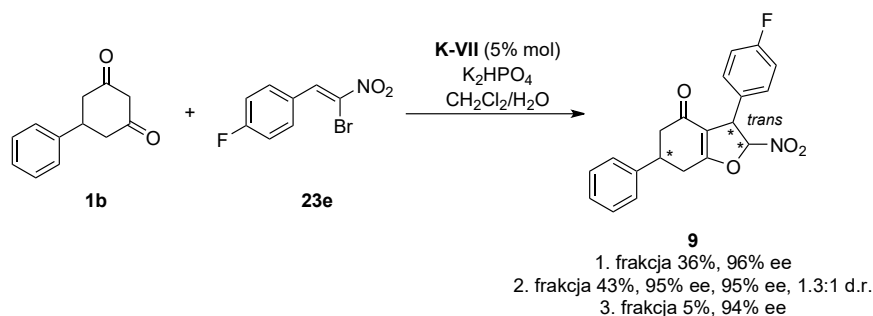
Pochodną 1,2,3,4-tetrahydropirydyny **8** przygotowano zgodnie z procedurą literaturową.<sup>201</sup>

189 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) **3b** rozpuszczono w 1 ml 1,2-dichloroetanu i dodano 183  $\mu\text{l}$  (1.50 mmol, 3.0 equiv.) 4-chlorobenzylaminy. Mieszano w 50 °C przez 14 godzin. Po tym czasie dodano 37  $\mu\text{l}$  (0.25 mmol, 0.5 equiv.) DBU i kontynuowano mieszanie przez 10 godzin. Następnie odparowano rozpuszczalnik, a produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę dichlorometanu i acetonu w gradiencie od 1:0 do 15:1 objętościowo jako eluent otrzymując 54.1 mg (30%, 4.9 : 1 d.r.) produktu **8** jako biały osad.

$T_f$  199 °C (rozkł.);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  7.39 – 7.43 (m, 2H), 7.33 – 7.38 (m, 2H), 7.21 – 7.28 (m, 3H), 7.12 – 7.17 (m, 3H), 6.24 (br., 1H), 4.20 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 3.66 – 3.73 (m, 4H), 3.42 (tt,  $J$  = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 3.01 (dd,  $J$  = 16.2, 10.8 Hz, 1H), 2.82 – 2.89 (m, 1H), 2.65 (dd,  $J$  = 15.9, 11.7 Hz, 1H), 2.43 (ddd,  $J$  = 15.8, 4.2, 1.5 Hz, 1H), 2.19 – 2.25 (m, 1H), 1.94 (td,  $J$  = 12.6, 5.1 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  191.2, 172.1, 157.2, 146.2, 144.3, 128.6, 128.1, 127.9, 127.0, 126.6, 125.9, 105.3, 51.9, 49.7, 43.7, 39.8, 35.7, 34.8, 33.1; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3+\text{H}]^+$  362.1751, zmierzone 362.1757.

HPLC IB, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 266 nm;  $t_r$  = 18.6, 22.2 (główny), 98% ee

## 6-Fenyl-3-(4-fluorofenyl)-2-nitro-2,3,4,5,6,7-heksahydro-1-benzofuran-4-on (9)



47.1 mg (0.25 mmol, 1.0 equiv.) **1b**, 61.5 mg (0.25 mmol, 1.0 equiv.) **23d** oraz 6.4 mg (12.5  $\mu$ mol, 5% mol) **K-VII** zawieszono w 2.5 ml dichlorometanu. Dodano 1.25 ml 0.2M wodnego roztworu wodorofosforanu potasu i mieszano intensywnie przez 24 godziny. Po tym czasie rozcieńczono 25 ml wody i ekstrahowano 2  $\times$  25 ml octanu etylu. Połączone fazy organiczne przemyto 25 ml solanki i suszono nad bezw.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku 8 : 1 objętościowo jako eluent otrzymując trzy frakcje produktu:

1. frakcja: 31.7 mg (36%) jako biały osad, pierwszy diastereoizomer
2. frakcja: 38.1 mg (43%) jako biały osad, mieszanina obu pierwszy diastereoizomerów w stosunku 1 : 1.3 (za pomocą NMR), pierwszy diastereoizomer 95% ee, drugi diastereoizomer 95% ee
3. frakcja: 4.1 mg (5%) jako brązowy olej, drugi diastereoizomer

### Pierwszy diastereoizomer (1. frakcja):

$T_f$  110 – 113  $^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{23} = -62.0$  ( $c$  0.99,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 96% ee);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  7.36 – 7.42 (m, 2H), 7.29 – 7.34 (m, 3H), 7.22 – 7.27 (m, 2H), 7.06 – 7.12 (m, 2H), 5.95 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.64 – 4.67 (m, 1H), 3.54 – 3.63 (m, 1H), 2.97 – 3.09 (m, 2H), 2.66 – 2.75 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  APT NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.3, 175.7, 162.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 248$  Hz), 141.5, 132.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.3$  Hz), 129.2, 128.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.4$  Hz), 127.7, 126.8, 116.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.8$  Hz), 116.2, 111.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 1.3$  Hz), 52.3, 44.4, 40.5, 31.1;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -113.03 (tt,  $J = 8.4$ , 5.1 Hz); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FNO}_4 + \text{Na}]^+$  376.0956, zmierzone 376.0958.

HPLC IA, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 16.0$  (główny), 21.4, 96% ee.

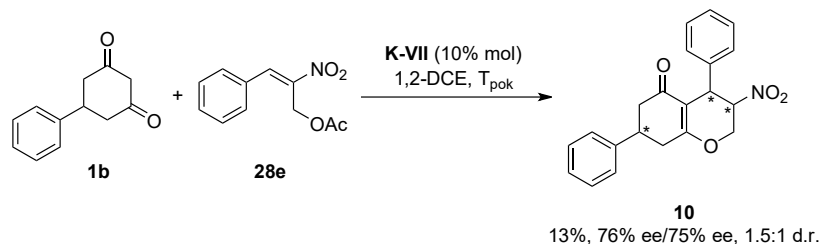
### Drugi diastereoizomer (2. frakcja):

$R_f = 0.17$  (heksan/AcOEt 7:1 v:v);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  7.35 – 7.41 (m, 2H), 7.27 – 7.34 (m, 3H), 7.09 – 7.14 (m, 2H), 7.00 – 7.06 (m, 2H), 5.92 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.65 – 4.68 (m, 1H), 3.62 – 3.71 (m, 1H), 3.14 (ddd,  $J = 18.0$ , 5.3, 2.2 Hz, 1H), 3.01 (ddd,  $J = 18.0$ , 9.2, 1.6 Hz, 1H), 2.69 – 2.80 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -113.09 (tt,  $J = 8.4$ , 5.1 Hz);

HPLC IA, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 15.2$  (główny), 22.7, 94% ee.

#### 4,7-Difenylo-3-nitro-2,3,4,6,7,8-heksahydro-5H-1-benzopiran-5-on (10)

Mieszanina diastereoizomerów

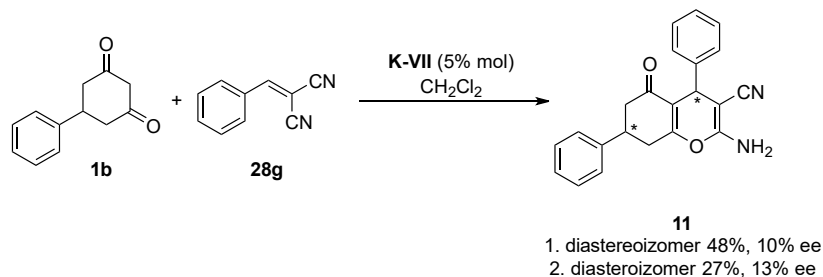


51.8 mg (0.275 mmol, 1.1 equiv.) **1b**, 55.3 mg (0.25 mmol, 1.0 equiv.) **23d** i 12.8 mg (25  $\mu$ mol, 10% mol) **K-VII** mieszano w 2.5 ml 1,2-dichloroetanu przez 48 godzin. Po tym czasie mieszaninę przepuszczono przez warstwę żelu krzemionkowego (15 g) przemywając 80 ml octanu etylu. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku 7 : 1 objętościowo jako eluent otrzymując 11.7 mg (13%) bezpostaciowego białego osadu jako mieszaninę dwóch diastereoizomerów (76% ee, 75% ee, 1.5 : 1 d.r.).

$R_f = 0.13$  (heksan/AcOEt 5:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS, oba diastereoizomery)  $\delta$  7.15 – 7.42 (m, 10H), 4.79 – 4.81 (m, 2H), 4.70 – 4.73 (m, 0.61H), 4.66 – 4.68 (m, 0.41H), 4.21 (dd,  $J = 12.8, 2.6$  Hz, 0.61H), 4.14 (dd,  $J = 12.8, 2.3$  Hz, 0.41H), 3.42 – 3.52 (m, 1H), 2.59 – 2.91 (m, 4H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , oba diastereoizomery)  $\delta$  195.5, 195.3, 170.2, 169.7, 142.3, 142.2, 140.0, 139.9, 129.23, 129.18, 128.91, 128.85, 127.9, 127.82, 127.79 (2C nałożone), 127.24, 127.17, 126.8, 126.7, 109.4, 109.1, 82.70, 82.67, 62.7, 62.5, 43.8, 43.6, 38.72, 38.67, 36.91, 36.88, 35.9, 35.7; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_4, \text{M-H}]$  348.1241, zmierzone 348.1237.

HPLC IA, 7:3 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 249$  nm;  $t_r = 8.2$  i 8.5 (główny), 14.1 i 15.5, 76% ee oraz 75% ee

#### 2-Amino-4,7-difenylo-5-okso-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromeno-3-karbonitryl (11)



47.1 mg (0.25 mmol, 1.0 equiv.) **1b**, 38.7 mg (0.28 mmol, 1.1 equiv.) **28g** i 6.4 mg (12.5  $\mu$ mol, 5% mol) **K-VII** mieszano w 2 ml dichlorometanu przez 24 godziny. Po tym czasie mieszaninę przepuszczono przez warstwę żelu krzemionkowego (15 g) przemywając 100 ml octanu etylu. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku 7 : 3 objętościowo jako eluent otrzymując 41.1 mg (48%, 10% ee) pierwszego diastereoizomeru produktu jako biały osadu oraz 22.7 mg (27%, 13% ee) drugiego diastereoizomeru produktu jako biały osadu.

### Pierwszy diastereoizomer (1. frakcja):

$T_f$  164 – 169 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  7.28 – 7.38 (m, 7H), 7.21 – 7.26 (m, 3H), 4.58 (br., 2H), 4.48 (s, 1H), 3.30 – 3.38 (m, 1H), 2.81 – 2.83 (m, 1H), 2.79 – 2.81 (m, 1H), 2.67 (dd,  $J = 16.9, 4.5$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 16.9, 13.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  APT NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.1, 162.7, 157.7, 143.2, 141.7, 129.1, 128.8, 127.7, 127.5, 127.4, 126.7, 118.7, 115.3, 63.6, 43.9, 38.2, 35.5, 34.7; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2+\text{Na}]^+$  365.1260, zmierzone 356.1260.

HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 10.8$  (główny), 11.6, 10% ee

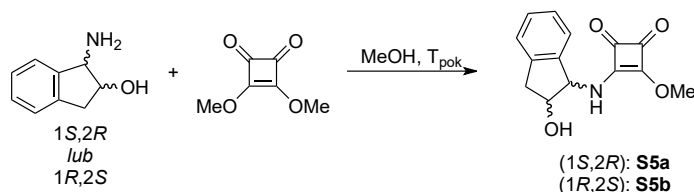
### Drugi diastereoizomer (2. frakcja):

$T_f$  189 – 195 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  7.25 – 7.34 (m, 5H), 7.16 – 7.22 (m, 5H), 4.55 (br., 2H), 4.46 (s, 1H), 3.45 – 3.53 (m, 1H), 2.91 (dd,  $J = 17.4, 9.6$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J = 17.4, 5.3$  Hz, 1H), 2.68 (dd,  $J = 16.3, 4.7$  Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J = 16.2, 10.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  APT NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.3, 161.8, 157.5, 142.9, 141.8, 129.0, 128.7, 127.7, 127.4, 127.3, 126.8, 118.7, 115.2, 63.5, 43.8, 38.7, 35.7, 34.6; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2+\text{Na}]^+$  365.1260, zmierzone 356.1273.

HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 10.0$  (główny), 12.4, 13% ee

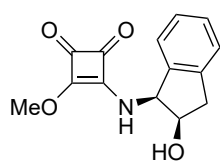
## 4.1.3. Synteza katalizatorów z dodatkową podjednostką donora wiązania wodorowego

### Synteza substratów do katalizatorów S5a – S6



2.345 g (16.5 mmol, 1.1 equiv.) 3,4-dimetoksycyklobut-3-en-1,2-onu rozpuszczono w 15 ml metanolu, a następnie wkroplono powoli roztwór 2.238 g (15.0 mmol, 1.0 equiv.) 1-aminoindan-2-olu w 17.5 ml metanolu. Mieszano w temperaturze pokojowej przez 18 godzin. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę chloroformu i metanolu w gradiencie od 4% do 100% MeOH jako eluent otrzymując produkty jako białe bezpostaciowe osady z różnymi wydajnościami.

### 3-[[*(1S,2R)*-2-hydroksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino]-4-metoksycyklobut-3-eno-1,2-dion (S5a)



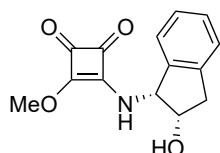
Substrat otrzymano wykorzystując 2.345 g (16.5 mmol, 1.1 equiv.) 3,4-dimetoksycyklobut-3-eno-1,2-dionu i 2.238 g (15.0 mmol, 1.0 equiv.) (*1S,2R*)-1-amino-2-indanolu. Uzyskano 4.187 g (89%, zawiera  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5% wagowo) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$R_f = 0.40$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  10:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = +116.7$  ( $c$  0.95,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$  + TMS, 333K)  $\delta$  8.46 – 8.58 (m, 1H), 7.19 – 7.29 (m, 4H), 5.13 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 4.88 – 5.55 (m, 1H, -OH), 4.46 – 4.51 (m, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.06 (dd,  $J = 16.0, 5.9$  Hz, 1H), 2.91



(dd,  $J = 16.0, 4.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  APT NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3 + \text{TMS}$ , 333K) 182.6, 177.3, 172.4, 140.8, 140.1, 128.0, 126.4, 124.8, 124.7, 72.3, 61.3, 59.8, 38.7; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4 + \text{Na}]^+$  282.0737, zmierzone 282.0750

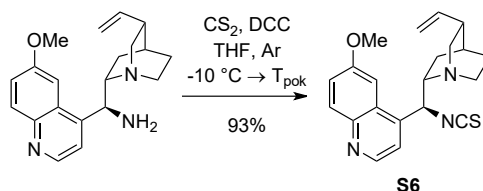
### 3-[[*(1R,2S)*-2-hydroksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino]-4-metoksycyklobut-3-eno-1,2-dion (**S5b**)



Substrat otrzymano wykorzystując 782 mg (5.5 mmol, 1.1 equiv.) 3,4-dimetoksycyklobut-3-eno-1,2-dionu i 746 mg (5.0 mmol, 1.0 equiv.) (*1R,2S*)-1-amino-2-indanolu. Uzyskano 1.401 g (>99%, zawiera  $\text{CHCl}_3$  10% wagowo) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

Widma oraz właściwości fizyczne zgadzały się z enancjomerem (*1S,2R*)-**S5a**.

### Izotiocyanian *epi*-9-deoksychininy (**S6**)



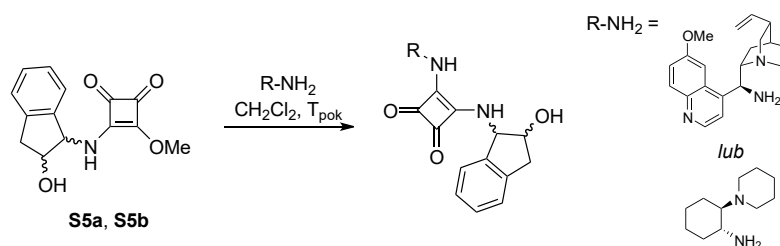
Substrat został otrzymany zgodnie z procedurą literaturową.<sup>447</sup>

W suchej kolbie dwuszyjnej umieszczono 6.6 ml suchego THF i 1.000 g (3.09 mmol, 1.0 equiv.) *epi*-9-aminochininy. Ochłodzono mieszaninę w łaźni lodowo-solnej. Dodano 640 mg (3.09 mmol, 1.0 equiv.) DCC i 1.13 ml (18.8 mmol, 6.1 equiv.) dwusiarczku węgla. Pozwolono na powolne ogrzanie się mieszaniny do temperatury pokojowej i mieszano 18 godzin. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę chloroformu i metanolu w stosunku 20 : 1 objętościowo jako eluent otrzymując 1.309 g (74%, czystość 80%) **S6** jako biały bezpostaciowy osad, który zawierał 20% wagowo chloroform.

Widma oraz właściwości fizyczne zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>447</sup>

## Synteza katalizatorów K12 – K17

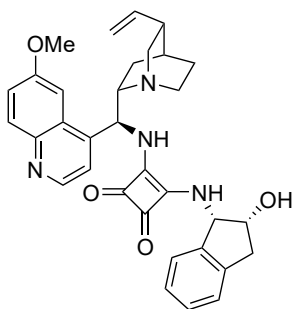
### Katalizatory z podjednostką amidu kwasu kwadratowego K12, K13, K16, K17



Monoamid **S5a** lub **S5b** (3.00 mmol, 1.0 equiv.) rozpuszczono w 30 ml dichlorometanu, a następnie dodano na raz aminę (3.15 mmol, 1.05 equiv.). Mieszano w temperaturze pokojowej przez 72 godziny. Umieszczono w temperaturze  $-20$  °C na 4 godziny i po tym czasie odsączono osad

przemywając zimnym dichlorometanem. W razie powstania żelu dodano porcję eteru dietylowego i ucierano. Odsączono przemywając eterem dietylowym. W razie braku osadu odparowano rozpuszczalnik, a powstały olej ucierano z porcją eteru dietylowego, odsączono i przemyto. Otrzymano produkty w postaci amorficznych osadów z różnymi wydajnościami.

**3-[(S)-{(2S,4S,5R)-5-etenyl-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-yl}o(6-metoksychinolin-4-yl)metyloamino}-4-[(1S,2R)-2-hydroksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}cyklobut-3-eno-1,2-dion (K12)**

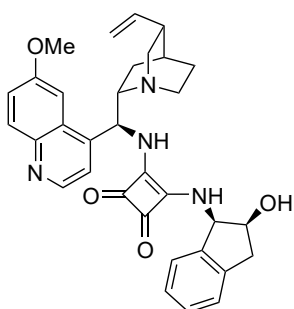


Katalizator zsyntezowano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 887 mg (3.00 mmol, 1.0 equiv., czystość 88%) substratu **S5a** oraz 1.019 g (3.15 mmol, 1.05 equiv.) *epi*-9-aminochininy. Uzyskano 1.499 g (91%) produktu w postaci białego bezpostaciowego osadu.

$T_f$  szer. 190 – 205 °C (rozkł.);  $[\alpha]_D^{23} = -12$  (*c* 0.50, DMSO);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  8.79 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.07 (br. d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.57 (br. d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz,

1H), 7.20 – 7.28 (m, 4H), 6.00 – 6.05 (m, 1H), 5.90 – 5.98 (m, 1H), 5.38 (dd,  $J = 9.0, 5.2$  Hz, 1H), 5.17 – 5.24 (m, 1H), 5.01 – 5.07 (m, 1H), 4.96 – 5.00 (m, 1H), 4.42 – 4.47 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.33 – 3.43 (m, 2H), 3.19 – 3.30 (m, 1H), 3.06 (dd,  $J = 16.2, 5.3$  Hz, 1H), 2.81 (dd,  $J = 16.3, 2.6$  Hz, 1H), 2.63 – 2.75 (m, 2H), 2.26 – 2.34 (m, 1H), 1.43 – 1.63 (m, 4H), 0.63 (dd,  $J = 12.9, 7.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  182.5, 181.9, 167.5, 166.8, 157.7, 147.5, 144.2, 143.7, 141.9, 140.3, 131.2, 127.7, 127.3, 126.4, 124.8, 124.1, 121.6, 119.3, 113.9, 101.7, 72.0, 60.6, 58.9, 55.6, 55.5, 53.4, 40.0, 39.0, 27.2, 27.1, 26.0, 1C niewidoczne; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczone dla  $[\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H}]^+$  551.2653, zmierzone 551.2656.

**3-[(S)-{(2S,4S,5R)-5-etenyl-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-yl}o(6-metoksychinolin-4-yl)metyloamino}-4-[(1R,2S)-2-hydroksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}cyklobut-3-eno-1,2-dion (K13)**

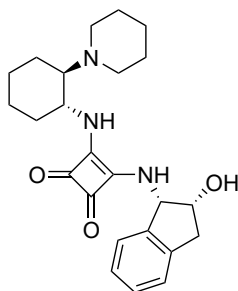


Katalizator zsyntezowano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 289 mg (1.00 mmol, 1.0 equiv., czystość 90%) substratu **S5b** oraz 340 mg (1.05 mmol, 1.05 equiv.) *epi*-9-aminochininy. Po oczyszczeniu chromatograficznym ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  10:1) uzyskano 403 mg (73%) produktu w postaci białego bezpostaciowego osadu.

$R_f = 0.21$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  10:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = -78.9$  (*c* 0.50, DMSO);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  8.80 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.37 (br. d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H),

7.79 (br. d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 9.2, 2.5$  Hz, 1H), 7.14 – 7.25 (m, 2H), 7.04 – 7.12 (m, 2H), 6.09 – 6.19 (m, 1H), 5.89 – 6.00 (m, 1H), 5.38 (dd,  $J = 8.9, 5.0$  Hz, 1H), 5.08 – 5.15 (m, 1H), 5.01 – 5.08 (m, 1H), 4.96 – 5.00 (m, 1H), 4.49 – 4.55 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.80 – 3.92 (m, 1H), 3.52 – 3.63 (m, 1H), 3.37 – 3.47 (m, 1H), 3.08 (dd,  $J = 16.2, 5.1$  Hz, 1H), 2.82 – 3.00 (m, 3H), 2.48 – 2.56 (m, 1H), 1.68 – 1.81 (m, 3H), 1.55 – 1.66 (m, 1H), 0.75 – 0.83 (m, 1H), -OH niewidoczne;  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  182.5, 182.0, 168.2, 166.4, 157.9, 147.5, 144.2, 142.3, 141.2, 140.2 (2C), 131.3, 127.6, 127.0, 126.3, 124.7, 124.0, 121.8, 119.4, 115.0, 101.4, 72.2, 60.7, 59.0, 55.6, 54.5, 52.7, 40.2, 39.1, 37.6, 26.6, 25.5 (2 sygnały nałożone), 24.9; HRMS (ESI-TOF) obliczone dla  $[\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H}]^+$  551.2653, zmierzone 551.2673.

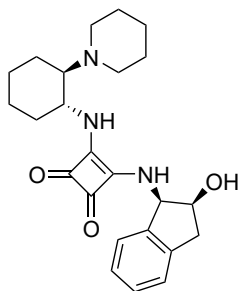
### 3- $\{[(1S,2R)$ -2-hydrokso-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino $\}$ -4- $\{[(1R,2R)$ -2-(piperydyn-1-yl)cykloheksylo]amino $\}$ cyklobut-3-eno-1,2-dion (K16)



Katalizator zsyntezowano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 887 mg (3.00 mmol, 1.0 equiv., czystość 88%) substratu **S5a** oraz 576 mg (3.15 mmol, 1.05 equiv.)  $\{[(1R,2R)$ -2-(piperydyn-1-yl)cykloheksylo]aminy. Uzyskano 930 mg (76%) produktu w postaci białego bezpostaciowego osadu.

$T_f$  nie mierzono;  $[\alpha]_D^{23} = +80.5$  ( $c$  0.49, DMSO);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  7.14 – 7.26 (m, 4H), 6.20 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 5.42 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz, 1H), 4.44 (td,  $J = 5.3, 2.5$  Hz, 1H), 2.96 – 3.07 (m, 3H), 2.86 (dd,  $J = 16.2, 5.3$  Hz, 1H), 2.57 – 2.65 (m, 2H), 2.24 – 2.35 (m, 3H), 1.98 – 2.06 (m, 1H), 1.79 – 1.86 (m, 1H), 1.70 – 1.76 (m, 1H), 1.62 – 1.70 (m, 1H), 1.50 – 1.59 (m, 3H), 1.09 – 1.43 (m, 6H), -OH i  $2 \times$  -NH niewidoczne;  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  188.3, 180.9, 142.8, 140.1, 127.1, 126.1, 124.5, 124.2, 72.3, 65.8, 59.8, 49.5, 48.9, 39.1, 29.8, 25.6, 24.4, 24.1, 23.4, 22.0, 2C niewidoczne; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$  410.2438, zmierzone 410.2445.

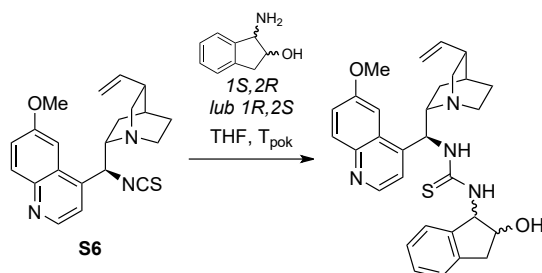
### 3- $\{[(1R,2S)$ -2-hydrokso-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino $\}$ -4- $\{[(1R,2R)$ -2-(piperydyn-1-yl)cykloheksylo]amino $\}$ cyklobut-3-eno-1,2-dion (K17)



Katalizator zsyntezowano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 887 mg (3.00 mmol, 1.0 equiv., czystość 90%) substratu **S5b** oraz 576 mg (3.15 mmol, 1.05 equiv.)  $\{[(1R,2R)$ -2-(piperydyn-1-yl)cykloheksylo]aminy. Uzyskano 1.277 g (97%, czystość 93%) produktu w postaci białego bezpostaciowego osadu, który zawierał wagowo 7% eteru dietylowego.

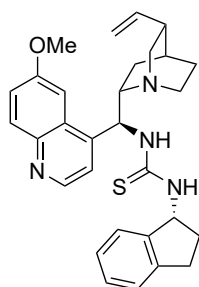
$T_f$  nie mierzono;  $[\alpha]_D^{23} = -136.4$  ( $c$  0.49, DMSO);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  7.14 – 7.25 (m, 4H), 6.27 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 5.42 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz, 1H), 4.44 (td,  $J = 5.3, 2.5$  Hz, 1H), 2.96 – 3.06 (m, 3H), 2.86 (dd,  $J = 16.2, 5.3$  Hz, 1H), 2.81 (dd,  $J = 16.2, 2.2$  Hz, 1H), 2.57 – 2.65 (m, 2H), 2.24 – 2.35 (m, 3H), 1.98 – 2.06 (m, 1H), 1.79 – 1.86 (m, 1H), 1.70 – 1.76 (m, 1H), 1.62 – 1.70 (m, 1H), 1.50 – 1.59 (m, 3H), 1.09 – 1.43 (m, 6H), -OH i  $2 \times$  -NH niewidoczne;  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  199.6, 188.4, 181.0, 142.9, 140.1, 127.1, 126.2, 124.6, 124.2, 72.4, 65.9, 59.8, 49.5, 49.0, 39.2, 29.9, 25.6 (2 sygnały nałożone), 24.4, 24.2, 23.5, 22.0, 1C niewidoczne; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$  410.2438, zmierzone 410.2445.

## Katalizatory z podjednostką tiomocznika K14 i K15



W suchej kolbie dwuszyjnej umieszczono 1.5 ml suchego THF i 400 mg (0.88 mmol, 1.0 equiv, czystość 80%) **S6**. Dodano zawiesinę 131 mg (0.88 mmol, 1.0 equiv.) 1-aminoindan-2-olu w 1.5 ml THF, a następnie dodatkowe 0.5 ml przepłukując naczynie po zawiesinie. Mieszano 48 godzin. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszanie chloroformu i metanolu w gradiencie od 20:1 do 5:1 objętościowo jako eluent otrzymując produkty w postaci amorficznych osadów z różnymi wydajnościami.

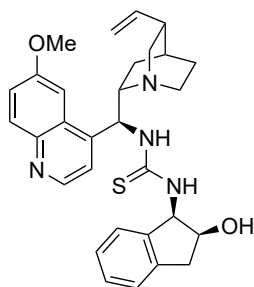
### 1-[(*S*)-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-etenyl-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-yl]o(6-metoksychinolin-4-yl)metylo]-3-[(1*S*,2*R*)-2-hydroksy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]tiomocznik (**K14**)



Katalizator zsyntezowano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 400 mg (0.88 mmol, 1.0 equiv., czystość 80%) substratu **S6** oraz 131 mg (0.88 mmol, 1.0 equiv.) (1*S*,2*R*)-1-amino-2-indanolu. Uzyskano 441 mg (94%, czystość 96%) produktu w postaci białego bezpostaciowego osadu.

$R_f = 0.15$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 10:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = -77.6$  ( $c$  0.50, DMSO); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub> + TMS, 333K)  $\delta$  8.81 (br. s, 1H), 8.77 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.05 (br. s, 1H), 7.96 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.70 (br. s, 1H), 7.60 (br. d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 9.2, 2.5$  Hz, 1H), 7.33 (br. s, 1H), 7.07 – 7.26 (m, 3H), 6.34 (br. s, 1H), 5.81 – 5.92 (m, 1H), 5.65 (dd,  $J = 7.4, 5.4$  Hz, 1H), 4.95 – 5.20 (m, 3H), 4.36 – 4.43 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.75 (br. s, 2H), 3.36 – 3.48 (m, 1H), 3.02 (dd,  $J = 16.3, 4.7$  Hz, 1H), 2.84 – 2.99 (m, 2H), 2.77 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 2.42 – 2.48 (m, 1H), 1.67 – 1.86 (m, 3H), 1.38 – 1.52 (m, 1H), 0.88 – 0.97 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub> + TMS, 333K)  $\delta$  182.5, 157.3, 147.6, 144.4, 144.3, 142.2, 140.3, 131.2, 127.7, 127.1, 125.9, 124.8, 124.5, 121.5, 120.8, 115.1, 103.4, 71.8, 61.7, 59.4, 55.7, 54.9, 54.3, 41.4, 39.8, 37.8, 26.7, 25.8, 24.7, 1C niewidoczne; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla [C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S+H]<sup>+</sup> 515.2475, zmierzone 515.2482.

### 1-[(*S*)-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-etenyl-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-yl]o(6-metoksychinolin-4-yl)metylo]-3-[(1*R*,2*S*)-2-hydroksy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]tiomocznik (**K15**)



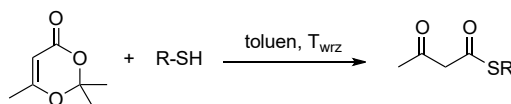
Katalizator zsyntezowano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 300 mg (0.66 mmol, 1.0 equiv., czystość 80%) substratu **S6** oraz 98.5 mg (0.66 mmol, 1.0 equiv.) (1*R*,2*S*)-1-amino-2-indanolu. Uzyskano 338 mg (92%, czystość 92%) produktu w postaci białego bezpostaciowego osadu.

$R_f = 0.16$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  10:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3 + \text{TMS}$ , 333K)  $\delta$  8.75 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.62 (br. d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 8.04 (br. s, 1H), 7.97 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.71 (br. s, 1H), 7.54 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 9.1, 2.5$  Hz, 1H), 7.15 – 7.20 (m, 1H), 7.08 – 7.14 (m, 1H), 6.87 – 7.02 (m, 2H), 6.21 (br. s, 1H), 5.79 – 5.92 (m, 1H), 5.63 – 5.72 (m, 1H), 5.21 (br. s, 1H), 4.93 – 5.10 (m, 2H), 4.46 – 4.53 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.46 – 3.73 (m, 2H), 3.26 – 3.36 (m, 1H), 3.04 (dd,  $J = 16.7, 4.6$  Hz, 1H), 2.75 – 2.91 (m, 3H), 2.40 (br. s, 1H), 1.59 – 1.77 (m, 3H), 1.32 – 1.44 (m, 1H), 0.84 – 0.93 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  182.4, 157.3, 147.5, 144.9, 144.2, 142.2, 140.9, 140.3, 131.2, 127.9, 127.0, 125.8, 124.8, 123.9, 121.3, 120.6, 114.7, 103.4, 71.9, 61.6, 59.6, 55.8, 55.1, 54.8, 41.4, 39.7, 38.2, 26.8, 26.3, 25.1; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$  515.2475, zmierzone 515.2482;  $[\alpha]_D$  nie zmierzono ze względu na interferencje substancji z wiązką światła spolaryzowanego.

#### 4.1.4. Addycja Michaela niesymetrycznych tioestrów kwasu acetylotiooctowego i benzoilotiooctowego

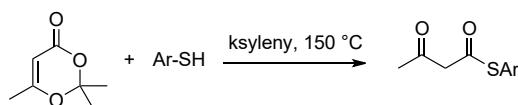
##### Synteza substratów

Alkilowe *S*-tioestry kwasu acetylotiooctowego (**12a – 12s**) oraz aryłowe *S*-tioestry (**13d – 13f**) otrzymano zgodnie z w niewielkim stopniu zmienioną procedurą literaturową<sup>272</sup> (metoda A):



Do roztworu 2.993 g (20 mmol, 1.0 equiv, czystość 95%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu w 55 ml toluenu dodano merkaptan (22 mmol, 1.1 equiv.). Mieszano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną monitorując postęp reakcji za pomocą analizy TLC, co zwykle trwało 4 godziny. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku 25:1 objętościowo jako eluent otrzymując produkty w postaci żółtych lub czerwonych cieczy i ciał stałych z różnymi wydajnościami.

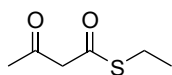
Aryłowe *S*-tioestry (**13a – 13c**) otrzymano zgodnie z procedurą literaturową<sup>271</sup> (metoda B):



Do roztworu 7.564 g (50 mmol, 1.0 equiv, czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu w 10 ml mieszaniny ksylenów w otwartej kolbie stożkowej dodano merkaptan (50 mmol, 1.0 equiv.). Mieszano w 150°C w dobrze wentylowanym dygestorium monitorując postęp reakcji za pomocą analizy TLC, co zwykle trwało 4 godziny. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na

kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku 25:1 objętościowo jako eluent otrzymując produkty w postaci żółtych lub czerwonych cieczy i ciał stałych z różnymi wydajnościami.

### Acetylotiooctan *S*-etylu (12a)

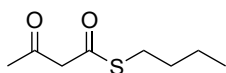


Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 2.993 g (20 mmol, 1.0 equiv., czystość 95%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 1.50 ml (22 mmol, 1.1 equiv.) merkaptanu etylowego. Uzyskano 1.691 g (58%) produktu w postaci pomarańczowej cieczy.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 77 : 23 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.15M)

Widma oraz właściwości fizyczne zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>448</sup>

### Acetylotiooctan *S*-butylu (12b)

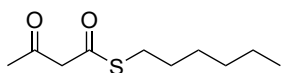


Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 2.993 g (20 mmol, 1.0 equiv., czystość 95%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 2.36 ml (22 mmol, 1.1 equiv.) merkaptanu butylowego. Uzyskano 2.874 g (58%) produktu w postaci pomarańczowej cieczy.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 76 : 24 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.33M)

Widma oraz właściwości fizyczne zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>264</sup>

### Acetylotiooctan *S*-heksylu (12c)

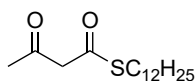


Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 2.994 g (20 mmol, 1.0 equiv., czystość 95%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 3.15 ml (22 mmol, 1.05 equiv.) merkaptanu heksylowego. Uzyskano 3.311 g (82%) produktu w postaci pomarańczowej cieczy.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 76 : 24 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.31M)

R<sub>f</sub> = 0.32 (heksan/AcOEt 15:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) forma **ketonowa**: δ 3.66 (s, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.55 – 1.63 (m, 2H), 1.26 – 1.42 (m, 6H), 0.86 – 0.92 (m, 3H), forma **enolowa**: δ 12.71 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 2.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.56 – 1.64 (m, 2H), 1.26 – 1.42 (m, 6H), 0.86 – 0.92 (m, 3H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) **obie formy**: δ 200.0 (C<sub>IV</sub>), 194.7 (C<sub>IV</sub>), 192.2 (C<sub>IV</sub>), 173.0 (C<sub>IV</sub>), 100.1, 58.6 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 30.3, 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 21.0, 14.1, 14.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczone dla [C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup> 225.0920, zmierzone 225.0939.

### Acetylotiooctan *S*-dodecyłu (12d)

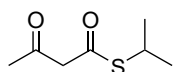


Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 2.993 g (20 mmol, 1.0 equiv., czystość 95%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 5.4 ml (22 mmol, 1.1 equiv.) merkaptanu dodecylowego. Uzyskano 4.259 g (74%) produktu w postaci żółtej cieczy.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 68 : 32 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.055M)

$R_f$  = 0.32 (heksan/AcOEt 15:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) forma **ketonowa**: δ 3.66 (s, 2H), 2.92 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.55 – 1.62 (m, 2H), 1.21 – 1.40 (m, 18H), 0.86 – 0.90 (m, 3H), forma **enolowa**: δ 12.72 (s, 1H), 5.43 (d,  $J$  = 0.5 Hz, 1H), 2.91 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.55 – 1.62 (m, 2H), 1.21 – 1.40 (m, 18H), 0.86 – 0.90 (m, 3H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) **obie formy**: δ 200.1 (C<sub>IV</sub>), 194.7 (C<sub>IV</sub>), 192.2 (C<sub>IV</sub>), 173.0 (C<sub>IV</sub>), 100.1, 58.6 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 30.3, 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.70 (CH<sub>2</sub>), 29.65 (CH<sub>2</sub>), 29.64 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.21 (CH<sub>2</sub>), 29.15 (CH<sub>2</sub>), 28.92 (CH<sub>2</sub>), 29.86 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 21.0, 14.2, 8C nałożone lub niewidoczne; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup> 306.1859, zmierzone 306.1873.

### Acetylotiooctan *S*-izopropylu (12e)

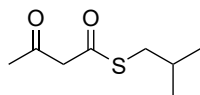


Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 3.024 g (20 mmol, 1.0 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 2.05 ml (22 mmol, 1.1 equiv.) merkaptanu izopropylowego. Uzyskano 2.867 g (90%) produktu w postaci żółtej cieczy.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 77 : 23 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.13M)

$R_f$  = 0.15 (heksan/AcOEt 25:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) forma **ketonowa**: δ 3.65 – 3.75 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.32 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H), forma **enolowa**: δ 12.77 (s, 1H), 5.39 (d,  $J$  = 0.4 Hz, 1H), 3.69 – 3.77 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.34 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) **obie formy**: 200.1 (C<sub>IV</sub>), 194.9 (C<sub>IV</sub>), 192.1 (C<sub>IV</sub>), 173.2 (C<sub>IV</sub>), 100.1, 58.6 (CH<sub>2</sub>), 35.6, 34.0, 30.3, 23.2, 22.8, 21.0; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>S+H]<sup>+</sup> 183.0450, zmierzone 183.0466.

### Acetylotiooctan *S*-izobutyłu (12f)

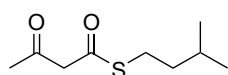


Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 3.025 g (20 mmol, 1.0 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 2.40 ml (22 mmol, 1.1 equiv.) merkaptanu izobutyłowego. Uzyskano 2.867 g (90%) produktu w postaci pomarańczowej cieczy.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 76 : 24 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.17M)

$R_f$  = 0.15 (heksan/AcOEt 25:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) forma **ketonowa**: δ 3.68 (s, 2H), 2.86 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.79 – 1.89 (m, 1H), 0.97 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H), forma **enolowa**: δ 12.70 (s, 1H), 5.44 (d,  $J$  = 0.5 Hz, 1H), 2.84 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.79 – 1.89 (m, 1H), 0.98 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) **obie formy**: 200.1 (C<sub>IV</sub>), 194.5 (C<sub>IV</sub>), 192.1 (C<sub>IV</sub>), 173.0 (C<sub>IV</sub>), 100.1, 58.6 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 30.2, 28.9, 28.6, 21.8 21.7, 21.0; HRMS nie zmierzono ze względu na wysoką fragmentację związku

### Acetylotiooctan *S*-izoamylu (12g)



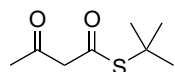
Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 3.024 g (20 mmol, 1.0 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 2.75 ml (22 mmol, 1.1 equiv.) merkaptanu izoamylowego. Uzyskano 3.549 g (94%)

produktu w postaci pomarańczowej cieczy.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 71 : 29 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.095M)

R<sub>f</sub> = 0.30 (heksan/AcOEt 25:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) forma **ketonowa**: δ 3.66 (s, 2H), 2.91 – 2.96 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.59 – 1.72 (m, 1H), 1.44 – 1.53 (m, 2H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), forma **enolowa**: δ 12.71 (s, 1H), 5.43 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 2.91 – 2.96 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.59 – 1.72 (m, 1H), 1.44 – 1.53 (m, 2H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) **obie formy**: 200.1, 194.7, 192.2, 173.0, 100.1, 58.5, 38.6, 38.1, 30.3, 27.8, 27.6, 26.3, 22.3 22.2, 21.0, 1C niewidoczne; HRMS nie zmierzono ze względu na wysoką fragmentację związku

### Acetylotiooctan *S*-*tert*-butylu (12h)



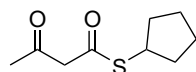
Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 5.293 g (35 mmol, 1.0 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 7.90 ml (70 mmol, 2.0 equiv.) merkaptanu *tert*-butylowego. Uzyskano 5.334 g (87%)

produktu w postaci żółtej cieczy.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 70 : 30 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.22M)

Widma oraz właściwości fizyczne zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>272</sup>

### Acetylotiooctan *S*-cyklopentylu (12i)

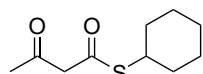


Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 3.025 g (20 mmol, 1.0 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 2.35 ml (22 mmol, 1.1 equiv.) merkaptanu cyklopentylowego. Uzyskano 3.467 g (93%) produktu w postaci pomarańczowej cieczy.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 75 : 25 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.060M)

R<sub>f</sub> = 0.30 (heksan/AcOEt 15:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) forma **ketonowa**: δ 3.73 – 3.80 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.07 – 2.16 (m, 2H), 1.50 – 1.75 (m, 6H), forma **enolowa**: δ 12.79 (s, 1H), 5.40 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 3.75 – 3.83 (m, 1H), 2.07 – 2.16 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.50 – 1.75 (m, 6H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) **obie formy**: 200.2 (C<sub>IV</sub>), 195.5 (C<sub>IV</sub>), 192.7 (C<sub>IV</sub>), 173.1 (C<sub>IV</sub>), 100.1, 58.5 (CH<sub>2</sub>), 43.1, 41.7, 33.4 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 30.3, 24.81 (CH<sub>2</sub>), 24.78 (CH<sub>2</sub>), 21.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczone dla [C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup> 209.0607, zmierzone 209.0623.

### Acetylotiooctan *S*-cykloheksylu (12j)



Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 3.025 g (20 mmol, 1.0 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 2.70 ml (22 mmol, 1.1 equiv.) merkaptanu cykloheksylowego. Uzyskano 3.720 g (93%)

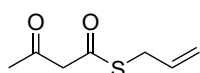
produktu w postaci pomarańczowej cieczy.



Stosunek formy ketonowej do enolowej 69 : 31 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.045M)

R<sub>f</sub> = 0.28 (heksan/AcOEt 15:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) forma **ketonowa**: δ 3.63 (s, 2H), 3.54 – 3.61 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.90 – 1.98 (m, 2H), 1.67 – 1.75 (m, 2H), 1.57 – 1.63 (m, 1H), 1.38 – 1.48 (m, 4H), 1.24 – 1.33 (m, 1H), forma **enolowa**: δ 12.76 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.54 – 3.61 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.90 – 1.98 (m, 5H), 1.67 – 1.75 (m, 2H), 1.57 – 1.63 (m, 1H), 1.38 – 1.48 (m, 4H), 1.24 – 1.33 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) **obie formy**: 200.1, 194.6, 191.8, 173.1, 100.1, 58.6, 43.1, 41.6, 33.2, 32.7, 30.2, 25.9, 25.8, 25.5, 25.4, 21.0; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup> 223.0763, zmierzone 223.0765.

### Acetylotiooctan *S*-allilu (12k)

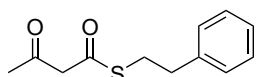


Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 6.049 g (40 mmol, 1.0 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 4.9 ml (48 mmol, 1.2 equiv., czystość 80%) merkaptanu allilowego. Ze względu na wysoką lotność produkt oczyszczano chromatograficznie za pomocą mieszaniny eteru naftowego i eteru dietylowego w stosunku 20:1 objętościowo i uzyskano 3.738 g (59%) produktu w postaci pomarańczowej cieczy.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 74 : 26 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.22M)

R<sub>f</sub> = 0.18 (eter naftowy/Et<sub>2</sub>O 20:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) forma **ketonowa**: δ 5.75 – 5.87 (m, 1H), 5.23 – 5.30 (m, 1H), 5.12 – 5.16 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.57 – 3.61 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), forma **enolowa**: δ 12.62 (s, 1H), 5.78 – 5.90 (m, 1H), 5.43 – 5.45 (m, 1H), 5.23 – 5.30 (m, 1H), 5.10 – 5.14 (m, 1H), 3.57 – 3.61 (m, 2H), 1.94 (s, 3H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) **obie formy**: 199.8 (C<sub>IV</sub>), 193.6 (C<sub>IV</sub>), 191.4 (C<sub>IV</sub>), 173.6 (C<sub>IV</sub>), 133.3 (CH=), 132.3 (CH=), 118.6 (=CH<sub>2</sub>), 118.0 (=CH<sub>2</sub>), 99.9, 58.3 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 30.4, 21.1; HRMS nie zmierzono ze względu na wysoką fragmentację związku

### Acetylotiooctan *S*-fenetylu (12l)

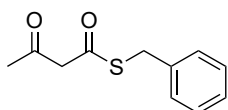


Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 1.518 g (10 mmol, 1.0 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 1.693 g (12 mmol, 1.2 equiv.) merkaptanu fenetylowego. Uzyskano 1.837 g (83%) produktu w postaci pomarańczowej cieczy.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 74 : 26 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.19M)

R<sub>f</sub> = 0.19 (heksan/AcOEt 15:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) forma **ketonowa**: δ 7.27 – 7.33 (m, 2H), 7.19 – 7.25 (m, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.16 – 3.20 (m, 2H), 2.87 – 2.92 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), forma **enolowa**: δ 12.70 (s, 1H), 7.27 – 7.33 (m, 2H), 7.19 – 7.25 (m, 3H), 5.42 – 5.44 (m, 1H), 3.14 – 3.18 (m, 2H), 2.88 – 2.93 (m, 2H), 1.93 (s, 3H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) **obie formy**: 199.9 (C<sub>IV</sub>), 194.2 (C<sub>IV</sub>), 191.9 (C<sub>IV</sub>), 173.4 (C<sub>IV</sub>), 140.1 (C<sub>IV</sub>), 139.6 (C<sub>IV</sub>), 128.71, 128.70, 128.65, 128.6, 126.8, 126.6, 100.2, 58.5 (CH<sub>2</sub>), 36.2 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 30.3, 29.6 (CH<sub>2</sub>), 21.1; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup> 245.0607, zmierzone 245.0628.

### Acetylotiooctan *S*-benzylu (12m)

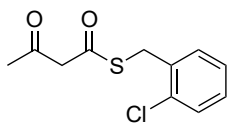


Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 7.567 g (50 mmol, 1.0 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 7.0 ml (60 mmol, 1.2 equiv.) merkaptanu benzylowego. Uzyskano 8.663 g (88%) produktu w postaci pomarańczowej cieczy.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 73 : 27 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.093M)

Widma oraz właściwości fizyczne zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>272</sup>

### Acetylotiooctan *S*-(2-chlorofenylo)metylu (12n)

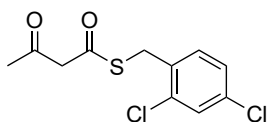


Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 1.815 g (12 mmol, 1.0 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 1.9 ml (14.4 mmol, 1.2 equiv.) merkaptanu (2-chlorofenylo)metylowego. Uzyskano 2.520 g (88%) produktu w postaci pomarańczowej cieczy.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 71 : 29 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.058M)

R<sub>f</sub> = 0.17 (heksan/AcOEt 15:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) forma **ketonowa**: δ 7.42 – 7.48 (m, 1H), 7.34 – 7.39 (m, 1H), 7.19 – 7.24 (m, 2H), 4.27 – 4.29 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), forma **enolowa**: δ 12.62 (s, 1H), 7.42 – 7.48 (m, 1H), 7.34 – 7.39 (m, 1H), 7.19 – 7.24 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.27 – 4.29 (m, 2H), 1.93 (s, 3H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) **obie formy**: 199.7 (C<sub>IV</sub>), 193.3 (C<sub>IV</sub>), 191.3 (C<sub>IV</sub>), 173.7 (C<sub>IV</sub>), 135.6 (C<sub>IV</sub>), 134.7 (C<sub>IV</sub>), 134.2 (C<sub>IV</sub>), 131.3, 129.7, 129.6, 129.2, 128.9, 127.2, 127.1, 99.7, 58.1 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 30.4, 30.2 (CH<sub>2</sub>), 21.1, 2C nałożone lub niewidoczne; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup> 265.0060, zmierzone 265.0078.

### Acetylotiooctan *S*-(2,4-dichlorofenylo)metylu (12o)



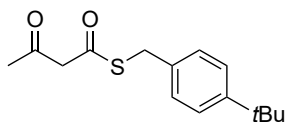
Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 1.723 g (11.4 mmol, 1.0 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 2.0 ml (13.7 mmol, 1.2 equiv.) merkaptanu (2,4-dichlorofenylo)metylowego. Uzyskano 1.229 g (39%) produktu

w postaci różowego amorficznego ciała stałego.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 68 : 32 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.076M)

R<sub>f</sub> = 0.19 (heksan/AcOEt 15:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) forma **ketonowa**: δ 7.37 – 7.43 (m, 2H), 7.17 – 7.21 (m, 1H), 4.22 – 4.24 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), forma **enolowa**: δ 12.55 – 12.58 (m, 1H), 7.37 – 7.43 (m, 2H), 7.17 – 7.21 (m, 1H), 5.41 – 5.43 (m, 1H), 4.22 – 4.24 (m, 2H), 1.94 (s, 3H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) **obie formy**: 199.5 (C<sub>IV</sub>), 193.0 (C<sub>IV</sub>), 191.2 (C<sub>IV</sub>), 174.0 (C<sub>IV</sub>), 134.88 (C<sub>IV</sub>), 134.86 (C<sub>IV</sub>), 134.4 (C<sub>IV</sub>), 134.3 (C<sub>IV</sub>), 133.9 (C<sub>IV</sub>), 133.5 (C<sub>IV</sub>), 132.1, 132.0, 129.5, 129.4, 127.5, 127.4, 99.6, 58.0 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 30.4, 29.6 (CH<sub>2</sub>), 21.1; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup> 298.9671, zmierzone 298.9695.

### Acetylotiooctan *S*-(4-*tert*-butylofenylo)metylu (12p)

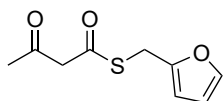


Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 1.423 g (9.4 mmol, 1.0 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 1.867 ml (10.4 mmol, 1.1 equiv.) merkaptanu (4-*tert*-butylofenylo)metylowego. Uzyskano 1.964 g (79%) produktu w postaci pomarańczowej cieczy.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 69 : 31 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.098M)

$R_f$  = 0.23 (heksan/AcOEt 15:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) forma **ketonowa**: δ 7.30 – 7.35 (m, 2H), 7.22 – 7.26 (m, 2H), 4.14 – 4.17 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.28 – 1.32 (m, 9H), forma **enolowa**: δ 12.66 (s, 1H), 7.30 – 7.35 (m, 2H), 7.22 – 7.26 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.14 – 4.17 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.28 – 1.32 (m, 9H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) **obie formy**: 199.9 (C<sub>IV</sub>), 193.7 (C<sub>IV</sub>), 191.6 (C<sub>IV</sub>), 174.6 (C<sub>IV</sub>), 150.6 (C<sub>IV</sub>), 150.3 (C<sub>IV</sub>), 134.5 (C<sub>IV</sub>), 133.7 (C<sub>IV</sub>), 128.62, 128.61, 125.8, 125.7, 99.8, 58.2 (CH<sub>2</sub>), 34.61 (C<sub>IV</sub>), 34.59 (C<sub>IV</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 31.40, 31.38, 30.4, 21.1; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup> 287.1076, zmierzone 287.1073.

### Acetylotiooctan *S*-(2-furanylo)metylu (12q)

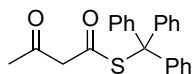


Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 3.025 g (20 mmol, 1.0 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 2.20 ml (22 mmol, 1.1 equiv.) merkaptanu (2-furanylo)metylowego. Uzyskano 3.363 g (85%) produktu w postaci czerwonej cieczy, która czernieje w świetle słonecznym.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 72 : 28 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.075M)

$R_f$  = 0.18 (heksan/AcOEt 25:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) forma **ketonowa**: δ 7.32 – 7.34 (m, 1H), 6.29 – 6.31 (m, 1H), 6.22 – 6.25 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), forma **enolowa**: δ 12.57 (s, 1H), 7.32 – 7.34 (m, 1H), 6.29 – 6.31 (m, 1H), 6.22 – 6.25 (m, 1H), 5.42 – 5.44 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 1.94 (s, 3H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) **obie formy**: 199.7 (C<sub>IV</sub>), 192.9 (C<sub>IV</sub>), 191.0 (C<sub>IV</sub>), 173.9 (C<sub>IV</sub>), 150.6 (C<sub>IV</sub>), 149.7 (C<sub>IV</sub>), 142.5, 142.3, 110.8, 110.7, 108.4, 108.0, 99.7, 58.1 (CH<sub>2</sub>), 30.4, 26.3 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 21.1; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>S+Na]<sup>+</sup> 221.0243, zmierzone 221.0269.

### Acetylotiooctan *S*-trifenylometylu (12r)

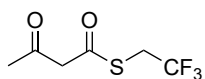


Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 605 mg (4.0 mmol, 1.0 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 1.327 g (4.8 mmol, 1.2 equiv.) merkaptanu trifenylometylowego. Uzyskano 725 mg (50%) produktu w postaci beżowego ciała stałego.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 60 : 40 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.069M)

$R_f$  = 0.14 (heksan/AcOEt 15:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) forma **ketonowa**: δ 7.20 – 7.32 (m, 15H), 3.59 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), forma **enolowa**: δ 12.29 (s, 1H), 7.20 – 7.32 (m, 15H), 5.44 (s, 1H), 1.84 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) **obie formy**: 199.9, 192.9, 189.7, 173.5, 143.9, 143.2, 129.82, 129.76, 127.9, 127.8, 127.3, 127.1, 99.2, 71.4, 70.2, 58.4, 30.1, 21.2; HRMS nie zmierzono ze względu na wysoką fragmentację związku.

### Acetylotiooctan *S*-(2,2,2-trifluoroetylu) (12s)

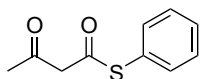


Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 1.224 g (8.2 mmol, 1.0 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 950 mg (8.2 mmol, 1.0 equiv.) merkaptanu 2,2,2-trifluoroetylowego. Ze względu na wysoką lotność produkt oczyszczano chromatograficznie za pomocą mieszaniny eteru naftowego i eteru dietylowego w gradiencie 25:1 do 15:1 objętościowo i uzyskano 866 mg (53%) produktu w postaci pomarańczowej cieczy.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 58 : 42 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.20M)

R<sub>f</sub> = 0.18 (eter naftowy/Et<sub>2</sub>O 20:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) forma **ketonowa**: δ 3.76 (s, 2H), 3.64 (q, *J* = 9.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), forma **enolowa**: δ 12.29 (s, 1H), 5.46 – 5.50 (m, 1H), 3.64 (q, *J* = 9.8 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) **obie formy**: 199.7 (C<sub>IV</sub>), 189.6 (C<sub>IV</sub>), 188.6 (C<sub>IV</sub>), 175.3 (C<sub>IV</sub>), 124.9 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 276 Hz, CF<sub>3</sub>), 124.5 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 276 Hz, CF<sub>3</sub>), 99.2, 57.7 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 34.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 30.3, 29.6 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 34.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 21.2; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) forma **ketonowa**: δ -66.32 (t, *J* = 9.8 Hz, 3F), forma **enolowa**: δ -66.39 (t, *J* = 9.8 Hz, 3F); HRMS nie zmierzono ze względu na wysoką fragmentację związku

### Acetylotiooctan *S*-fenyli (13a)



Substrat otrzymano zgodnie z metodą B wykorzystując 7.567 g (50 mmol, 1.0 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 5.1 ml (50 mmol, 1.0 equiv.) tiofenolu. Uzyskano 4.534 g (47%) produktu w postaci pomarańczowej cieczy.

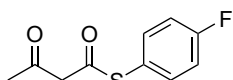
Substrat otrzymano również zgodnie z metodą A wykorzystując 7.482 g (50 mmol, 1.0 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 5.1 ml (50 mmol, 1.0 equiv.) tiofenolu. Uzyskano 7.726 g (80%) produktu.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 65 : 35 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.066M)

Widmo <sup>1</sup>H NMR oraz właściwości fizyczne zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>271</sup>

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) **obie formy**: δ 199.6, 193.2, 190.5, 174.8, 135.0, 134.4, 129.9, 129.6, 129.4, 129.2, 127.0, 126.9, 98.8, 57.7, 30.3, 21.2; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup> 217.0294, zmierzone 217.0303.

### Acetylotiooctan *S*-(4-fluorofenyli) (13b)



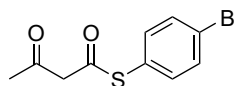
Substrat otrzymano zgodnie z metodą B wykorzystując 7.856 g (52.5 mmol, 1.05 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 5.35 ml (50 mmol, 1.0 equiv.) 4-fluorotiofenolu. Uzyskano 3.348 g (32%) produktu w postaci pomarańczowej cieczy.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 61 : 39 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.15M)

R<sub>f</sub> = 0.15 (heksan/AcOEt 15:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) forma **ketonowa**: δ 7.38 – 7.43 (m, 2H), 7.09 – 7.16 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), forma **enolowa**: δ 12.49 (s, 1H), 7.43 – 7.47 (m, 2H), 7.09 – 7.16 (m, 2H), 5.47 – 5.50 (m, 1H), 1.97 (s, 3H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) **obie formy**: 199.5 (C<sub>IV</sub>), 193.0 (C<sub>IV</sub>), 190.6 (C<sub>IV</sub>), 175.1 (C<sub>IV</sub>), 163.8

(d,  $J_{C-F} = 251$  Hz, CF), 163.7 (d,  $J_{C-F} = 251$  Hz, CF), 137.2 (d,  $J_{C-F} = 8.8$  Hz), 136.7 (d,  $J_{C-F} = 8.8$  Hz), 122.4 (d,  $J_{C-F} = 3.7$  Hz, C<sub>IV</sub>), 122.3 (d,  $J_{C-F} = 3.7$  Hz, C<sub>IV</sub>), 116.8 (d,  $J_{C-F} = 22.0$  Hz), 116.6 (d,  $J_{C-F} = 21.5$  Hz), 99.8, 57.7 (CH<sub>2</sub>), 30.5, 21.3; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) forma **ketonowa**:  $\delta$  -110.07 (tt,  $J = 8.5, 5.2$  Hz, 3F), forma **enolowa**:  $\delta$  -110.64 (tt,  $J = 8.5, 5.3$  Hz, 3F); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>FO<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup> 235.0199, zmierzone 235.0211.

#### Acetylotiooctan *S*-(4-bromofenyli) (13c)

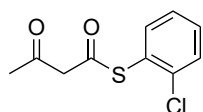


Substrat otrzymano zgodnie z metodą B wykorzystując 2.276 g (15 mmol, 1.0 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 2.988 g (15 mmol, 1.0 equiv.) 4-bromotiofenolu. Uzyskano 2.108 g (51%) produktu w postaci beżowego amorficznego ciała stałego.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 59 : 41 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.21M)

$R_f = 0.17$  (heksan/AcOEt 15:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) forma **ketonowa**:  $\delta$  7.53 – 7.58 (m, 2H), 7.26 – 7.31 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), forma **enolowa**:  $\delta$  12.45 (s, 1H), 7.53 – 7.58 (m, 2H), 7.31 – 7.35 (m, 2H), 5.47 – 5.50 (m, 1H), 1.97 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) **obie formy**: 199.4, 192.3, 189.9, 175.2, 136.5, 135.9, 132.7, 132.5, 126.2, 126.0, 124.7, 124.5, 98.9, 57.8, 30.5, 21.3; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup> 294.9399, zmierzone 235.0211.

#### Acetylotiooctan *S*-(2-chlorofenyli) (13d)

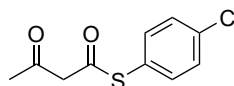


Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 3.031 g (20 mmol, 1.0 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 2.25 ml (20 mmol, 1.0 equiv.) 2-chlorotiofenolu. Uzyskano 2.779 g (61%) produktu w postaci pomarańczowej cieczy.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 62 : 38 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.43M)

$R_f = 0.14$  (heksan/AcOEt 15:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) forma **ketonowa**:  $\delta$  7.51 – 7.54 (m, 2H), 7.34 – 7.42 (m, 1H), 7.29 – 7.34 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), forma **enolowa**:  $\delta$  12.42 (s, 1H), 7.57 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.51 – 7.54 (m, 1H), 7.34 – 7.42 (m, 1H), 7.29 – 7.34 (m, 1H), 5.50 – 5.54 (m, 1H), 1.97 (s, 3H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) **obie formy**: 199.4 (C<sub>IV</sub>), 191.3 (C<sub>IV</sub>), 188.7 (C<sub>IV</sub>), 175.2 (C<sub>IV</sub>), 139.2 (C<sub>IV</sub>), 138.6 (C<sub>IV</sub>), 137.7, 137.1, 131.7, 131.5, 130.5, 130.4, 127.6, 127.4, 126.7 (C<sub>IV</sub>), 126.5 (C<sub>IV</sub>), 98.9, 57.9 (CH<sub>2</sub>), 30.4, 21.3; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup> 250.9904, zmierzone 250.9917.

#### Acetylotiooctan *S*-(4-chlorofenyli) (13e)



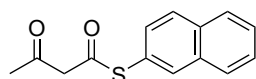
Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 3.012 g (20 mmol, 1.0 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 2.893 g (20 mmol, 1.0 equiv.) 4-chlorotiofenolu. Uzyskano 2.986 g (65%) produktu w postaci różowego amorficznego ciała stałego.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 60 : 40 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.093M)

$R_f = 0.18$ (heksan/AcOEt 15:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) forma **ketonowa**:  $\delta$  7.34 – 7.43 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), forma **enolowa**:  $\delta$  12.46 (s, 1H), 7.34 – 7.43

(m, 4H), 5.48 – 5.50 (m, 1H), 1.97 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  APT NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS) **obie formy**: 199.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 192.5 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 190.1 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 175.2 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 136.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 136.3, 136.2 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 135.7, 129.8, 129.6, 125.6 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 125.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 98.9, 57.8 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5, 21.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClO}_2\text{S}+\text{Na}]^+$  250.9904, zmierzone 250.9907.

### Acetylotiooctan *S*-(2-naftyłu) (13f)



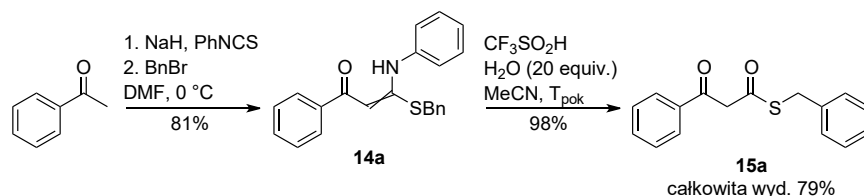
Substrat otrzymano zgodnie z metodą A wykorzystując 3.331 g (22 mmol, 1.0 equiv., czystość 94%) 2,2,6-trimetylo-4*H*-1,3-dioksyn-4-onu oraz 3.525 g (22 mmol, 1.0 equiv.) 2-tionaftolu. Uzyskano 3.593 g (67%) produktu w postaci beżowego amorficznego ciała stałego.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 62 : 38 (25 °C,  $\text{CDCl}_3$ ,  $c = 0.095\text{M}$ )

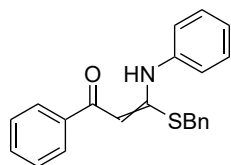
$R_f = 0.14$  (heksan/AcOEt 15:1 v:v);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS) forma **ketonowa**:  $\delta$  7.97 (s, 1H), 7.82 – 7.90 (m, 3H), 7.49 – 7.57 (m, 2H), 7.46 (dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), forma **enolowa**:  $\delta$  12.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 – 7.90 (m, 3H), 7.49 – 7.57 (m, 3H), 5.52 – 5.53 (m, 1H), 1.96 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS) **obie formy**: 199.6, 193.5, 190.8, 174.9, 135.0, 134.5, 133.52, 133.51 (2C), 133.4, 131.3, 130.6, 129.1, 128.8, 128.1, 128.0, 127.84, 127.83, 127.5, 127.3, 126.8, 126.7, 124.4, 124.2, 98.9, 57.8, 30.4, 21.2; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}+\text{Na}]^+$  267.0450, zmierzone 267.0452.

### Synteza *S*-tioestrów alkilowych kwasu benzoilotiooctowego 15a – 15c

Benzoilotiooctan *S*-benzylu **15a** został otrzymany zgodnie z procedurą literaturową.<sup>273</sup>



### 3-(Benzylosulfanylo)-1-fenyl-3-(fenylamino)prop-2-en-1-on (14a)

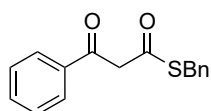


W suchej kolbie dwuszyjnej umieszczono 5 ml suchego DMF. 0.164 g (4.0 mmol, 2.0 equiv., 60% w oleju mineralnym) wodoru sodu przemyto heksanem i dodano do kolby. Powoli dodano 235  $\mu\text{l}$  (2.0 mmol, 1.0 equiv.) acetofenonu i mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 minut. Ochłodzono do 0 °C i powoli wkroplono 0.23 ml (2.4 mmol, 1.2 equiv.) izotiocyanianu fenylu. Mieszano w 0 °C przez 1 godzinę. Następnie powoli wkroplono 0.29 ml (2.4 mmol, 1.2 equiv.) bromku benzylu. Mieszano w 0 °C przez kolejne 2 godziny. Powoli zgaszono 20 ml wody z dodatkiem NaCl. Ekstrahowano  $2 \times 50$  ml octanu etylu, połączone ekstrakty przemyto  $3 \times 50$  ml solanki i suszono nad bezw.  $\text{MgSO}_4$ . Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w gradiencie 25:1 do 15:1 objętościowo jako eluent otrzymując 563 mg (81%) produktu w postaci żółtego amorficznego ciała stałego.

$R_f = 0.09$  (heksan/AcOEt 25:1 v:v);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  13.48 (s, 1H), 7.81 – 7.85 (m, 2H), 7.37 – 7.46 (m, 3H), 7.23 – 7.36 (m, 9H), 7.17 – 7.22 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.12 (s, 2H);

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  186.4, 166.0, 140.2, 138.3, 134.8, 131.1, 129.22, 129.18, 129.0, 128.5, 128.1, 127.2, 126.5, 125.3, 90.6, 36.9; HRMS (ESI-TOF) calcd. for  $[\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NOS}+\text{H}]^+$  346.1260, zmierzone 346.1247.

### Benzoilotiooctan *S*-benzylu (15a)

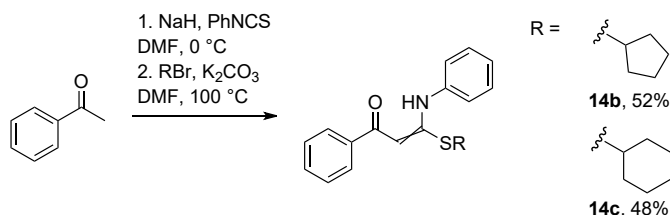


563 mg (1.63 mmol, 1.0 equiv.) **14a** rozpuszczono w 11 ml acetonitrylu. Dodano 0.59 ml (32.6 mmol, 20 equiv.) wody, a następnie powoli wkroplono 145  $\mu\text{l}$  (1.63 mmol, 1.0 equiv.) kwasu trifluorometanosulfonowego. Mieszano w temperaturze pokojowej przez 48 godzin. Dodano 50 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu i wytrząsano. Rozdzielono fazy, fazę wodną ekstrahowano  $3 \times 75$  ml dichlorometanu. Połączone ekstrakty suszono nad bezw.  $\text{MgSO}_4$ . Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku 15:1 objętościowo jako eluent otrzymując 433 mg (98%) produktu w postaci różowego amorficznego ciała stałego.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 52 : 48 (25 °C,  $\text{CDCl}_3$ ,  $c = 0.088\text{M}$ )

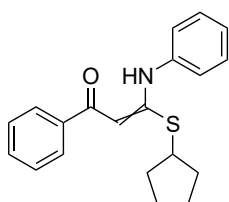
Widma oraz właściwości fizyczne zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>273</sup>

Benzoilotiooctan *S*-cyklopentylu **15b** oraz *S*-cykloheksylu **15c** zostały otrzymane zgodnie ze zmienioną procedurą literaturową.<sup>273</sup>



**Etap I:** W suchej kolbie dwuszyjnej umieszczono 5 ml suchego DMF. 0.416 g (10 mmol, 2.0 equiv., 60% w oleju mineralnym) wodoru sodu przemyto heksanem i dodano do kolby. Powoli dodano 585  $\mu\text{l}$  (5.0 mmol, 1.0 equiv.) acetofenonu i mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 minut. Ochłodzono do 0 °C i powoli wkroplono 0.72 ml (2.4 mmol, 1.2 equiv.) izotiocyanianu fenylu. Mieszano w 0 °C przez 1 godzinę. Powoli zgaszono 100 ml wody z dodatkiem NaCl. Ekstrahowano  $2 \times 75$  ml octanu etylu, połączone ekstrakty przemyto  $3 \times 75$  ml solanki i suszono nad bezw.  $\text{MgSO}_4$ . Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałości rozpuszczono w 10 ml suchego DMF i umieszczono w probówce z teflonową nakrętką. Dodano 1.388 g (10 mmol, 2.0 equiv.) węglanu potasu i bromek cykloalkilowy (10 mmol, 2.0 equiv.). Mieszano w atmosferze argonu w temperaturze 100 °C monitorując postęp reakcji za pomocą analizy TLC, reakcja zwykle trwała 2.5 godziny. Mieszaninę wylano do zlewki z 75 ml solanki i intensywnie mieszano. Ekstrahowano  $2 \times 50$  ml octanu etylu. Połączone ekstrakty przemyto  $2 \times 75$  ml solanki i suszono nad bezw.  $\text{MgSO}_4$ . Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku 20:1 objętościowo jako eluent otrzymując produkty w postaci żółtego amorficznego ciała stałego lub oleju z różną wydajnością.

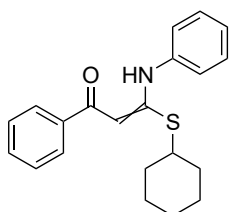
### 3-(Cyklopentylsulfanylo)-1-fenyl-3-(fenylamino)prop-2-en-1-on (14b)



Substrat otrzymano wykorzystując 0.585 ml (5.0 mmol, 1.0 equiv.) acetofenonu, 0.416 g (10 mmol, 2.0 equiv., 60% w oleju mineralnym) wodoru sodu, 0.72 ml (6.0 mmol, 1.2 equiv.) of izotiocyjanian fenylu, 1.388 g (10 mmol, 2.0 equiv.) węgla potasu i 1.07 ml (10 mmol, 2.0 equiv.) bromku cyklopentylowego. Uzyskano 0.844 g (52%) produktu jako żółty olej.

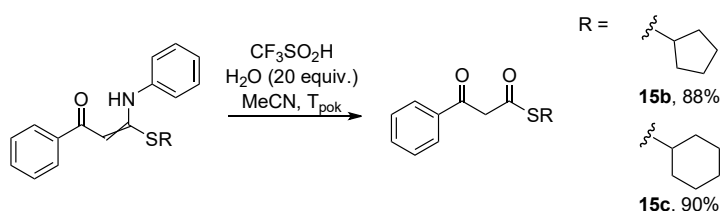
$R_f = 0.46$  (heksan/AcOEt 5:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  13.56 (s, 1H), 7.87 – 7.91 (m, 2H), 7.42 – 7.49 (m, 3H), 7.31 – 7.40 (m, 4H), 7.21 – 7.25 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.64 – 3.71 (m, 1H), 2.14 – 2.25 (m, 2H), 1.61 – 1.80 (m, 6H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  186.0 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 167.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 140.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 138.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 130.9, 129.1, 128.5, 127.1, 126.3, 125.3, 90.9, 44.2, 33.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NOS}+\text{H}]^+$  324.1417, zmierzone 324.1423.

### 3-(Cykloheksylsulfanylo)-1-fenyl-3-(fenylamino)prop-2-en-1-on (14c)



Substrat otrzymano wykorzystując 0.585 ml (5.0 mmol, 1.0 equiv.) acetofenonu, 0.404 g (10 mmol, 2.0 equiv., 60% w oleju mineralnym) wodoru sodu, 0.72 ml (6.0 mmol, 1.2 equiv.) of izotiocyjanian fenylu, 1.388 g (10 mmol, 2.0 equiv.) węgla potasu i 1.25 ml (10 mmol, 2.0 equiv.) bromku cykloheksylowego. Uzyskano 0.802 g (48%) produktu jako żółte bezpostaciowe ciało stałe.

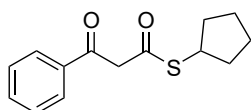
$R_f = 0.45$  (heksan/AcOEt 5:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  13.58 (s, 1H), 7.87 – 7.90 (M, 2H), 7.42 – 7.48 (m, 3H), 7.31 – 7.40 (m, 4H), 7.21 – 7.25 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.25 – 3.33 (m, 1H), 2.07 – 2.14 (m, 2H), 1.75 – 1.83 (m, 2H), 1.60 – 1.68 (m, 1H), 1.23 – 1.49 (m, 4H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  186.1 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 165.8 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 140.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 138.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 131.0, 129.0, 128.5, 127.1, 126.3, 125.4, 90.7, 45.0, 33.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NOS}+\text{H}]^+$  338.1573, zmierzone 338.1593.



**Etap II:** **14b** lub **14c** rozpuszczono w suchym acetonitrylu (stężenie 0.15 M). Dodano wodę (20 equiv.), a następnie powoli kwas trifluorometanosulfonowy (2.0 equiv.). Mieszano w temperaturze pokojowej przez 48 godzin (monitorowano za pomocą TLC). Dodano nasycony roztwór wodorowęglanu sodu (5 ml na każde 1 ml acetonitrylu) oraz dichlorometan (5 ml na każde 1 ml acetonitrylu) i wytrząsano. Rozdzielono fazy, fazę wodną ekstrahowano dwukrotnie taką samą objętością dichlorometanu. Połączone ekstrakty suszono nad bezw.  $\text{MgSO}_4$ . Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku 50:1 objętościowo jako eluent otrzymując produkty w postaci różowych bezpostaciowych ciał stałych lub cieczy z różną wydajnością.



### Benzoilotiooctan *S*-cyklopentylu (15b)

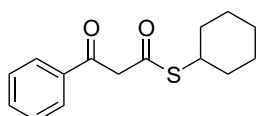


Substrat otrzymano wykorzystując 0.821 g (2.54 mmol, 1.0 equiv.) **14b**, 0.92 ml (51 mmol, 20 equiv.) wody i 0.450 ml (5.08 mmol, 2.0 equiv.) kwasu trifluorometanosulfonowego. Uzyskano 0.556 g (48%) produktu jako czerwoną ciecz.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 47 : 53 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.065M)

$R_f = 0.35$  (heksan/AcOEt 25:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) forma **ketonowa**: δ 7.95 – 7.99 (m, 2H), 7.57 – 7.62 (m, 1H), 7.45 – 7.51 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.74 – 3.81 (m, 1H), 2.06 – 2.21 (m, 2H), 1.50 – 1.78 (m, 12H), forma **enolowa**: δ 13.30 (s, 1H), 7.77 – 7.80 (m, 2H), 7.45 – 7.51 (m, 1H), 7.39 – 7.44 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.84 – 3.91 (m, 1H), 2.06 – 2.21 (m, 2H), 1.50 – 1.78 (m, 12H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) **obie formy**: δ 196.0 (C<sub>IV</sub>), 192.9 (C<sub>IV</sub>), 192.3 (C<sub>IV</sub>), 168.8 (C<sub>IV</sub>), 136.2 (C<sub>IV</sub>), 133.9, 133.1 (C<sub>IV</sub>), 131.7, 128.94, 128.85, 128.7, 126.4, 97.3, 54.1 (CH<sub>2</sub>), 43.2, 42.1, 33.4 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 24.85 (CH<sub>2</sub>), 24.80 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup> 271.0763, zmierzone 271.0774.

### Benzoilotiooctan *S*-cykloheksylu (15c)

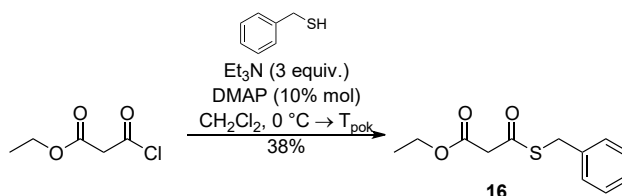


Substrat otrzymano wykorzystując 0.777 g (2.30 mmol, 1.0 equiv.) **14c**, 0.83 ml (46 mmol, 20 equiv.) wody i 0.410 ml (4.60 mmol, 2.0 equiv.) kwasu trifluorometanosulfonowego. Uzyskano 0.542 g (90%) produktu jako różowe amorficzne ciało stałe.

Stosunek formy ketonowej do enolowej 47 : 53 (25 °C, CDCl<sub>3</sub>, c = 0.049M)

$R_f = 0.39$  (heksan/AcOEt 25:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) forma **ketonowa**: δ 7.95 – 7.99 (m, 2H), 7.57 – 7.62 (m, 1H), 7.45 – 7.50 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.54 – 3.61 (m, 1H), 1.87 – 1.96 (m, 2H), 1.59 – 1.78 (m, 3H), 1.23 – 1.52 (m, 5H), forma **enolowa**: δ 13.26 (s, 1H), 7.76 – 7.80 (m, 2H), 7.45 – 7.50 (m, 1H), 7.39 – 7.44 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 3.63 – 3.71 (m, 1H), 1.97 – 2.04 (m, 2H), 1.59 – 1.78 (m, 3H), 1.23 – 1.52 (m, 5H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) **obie formy**: δ 195.2 (C<sub>IV</sub>), 192.3 (C<sub>IV</sub>), 192.2 (C<sub>IV</sub>), 168.8 (C<sub>IV</sub>), 136.2 (C<sub>IV</sub>), 133.9, 133.1 (C<sub>IV</sub>), 131.7, 128.93, 128.85, 128.7, 126.4, 97.4, 54.3 (CH<sub>2</sub>), 43.3, 42.1, 33.3 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup> 285.0920, zmierzone 285.0922

### Tiomalonian *O*-etylu-*S*-benzylu (16)



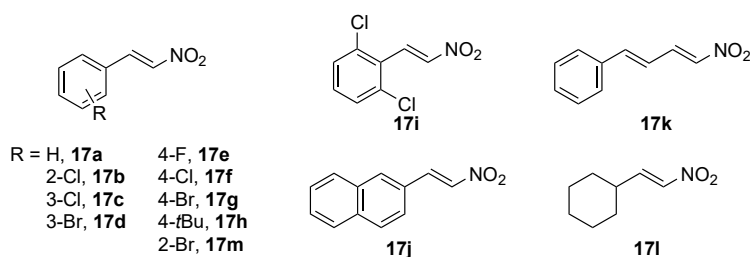
W 8.5 ml suchego dichlorometanu rozpuszczono 39.1 mg (0.32 mmol, 10% mol) DMAP, 1.35 ml (9.58 mmol, 3.0 equiv.) trietyloaminy i 395 μl (3.35 mmol, 1.05 equiv.) merkaptanu benzylowego. Ochłodzono do 0 °C i powoli dodano roztwór 499 mg (3.19 mmol, 1.0 equiv.) chlorku monoestru etylowego kwasu malonowego w 1.5 ml dichlorometanu. Mieszano w temperaturze pokojowej przez 20 godzin. Mieszaninę rozcieńczono 40 ml octanu etylu i dodano 40 ml wody. Wytrząsano,

rozdzielono fazy, fazę organiczną przemyto 2 × 50 ml solanki. Suszono nad bezw. MgSO<sub>4</sub>. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku 15:1 objętościowo jako eluent otrzymując 290 mg (38%) produktu jako bezbarwny olej.

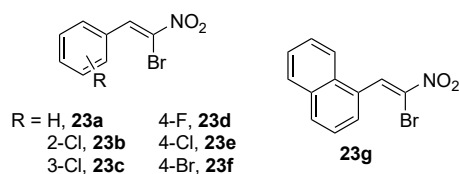
R<sub>f</sub> = 0.22 (heksan/AcOEt 15:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) δ 7.22 – 7.34 (m, 5H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H; <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) δ 166.0 (C<sub>IV</sub>), 136.8 (C<sub>IV</sub>), 129.0, 128.8, 127.6, 61.9 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 14.2; HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczone dla [C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>S+H]<sup>+</sup> 239.0736, zmierzone 239.0753.

Pochodne β-nitrostyrenu **17a** – **17i**, **17m** oraz pozostałe pochodne aryłowe lub winylowe nitroetenu **17j** i **17k** otrzymano zgodnie z procedurami literaturowymi.<sup>449,450</sup>

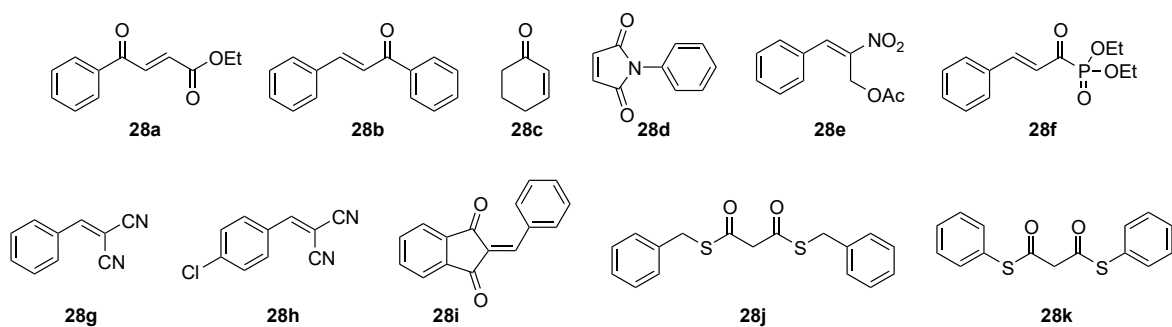
(*E*)-1-cykloheksylo-2-nitroeten **17l** otrzymano zgodnie z procedurą literaturową.<sup>451</sup>



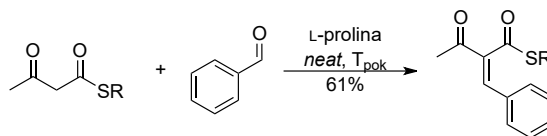
Pochodne β-bromonitrostyrenu **23a** – **23f** oraz **23g** otrzymano zgodnie z procedurami literaturowymi.<sup>284,452</sup>



Substraty **28a** – **28c**, **28g** i **28h** były dostępne handlowo. **28d**<sup>453</sup>, **28e**<sup>454</sup>, **28f**<sup>298,299</sup>, **28i**<sup>305</sup>, **28j**<sup>455</sup>, **28k**<sup>456</sup> otrzymano zgodnie z procedurami literaturowymi.



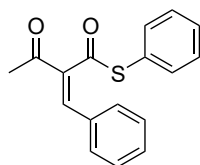
## Synteza S-tioestrów kwasu 2-benzylideno-3-oksobutanowego



Akceptory otrzymano zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.<sup>300</sup>

S-Tioester (3.00 mmol, 1.0 equiv.), 0.31 ml (3.00 mmol, 1.0 equiv.) aldehydu benzoesowego oraz 34.5 mg (0.30 mmol, 10% mol) L-proliny umieszczono w kolbie i mieszano w temperaturze pokojowej przez 7 dni. Oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku 15:1 objętościowo jako eluent otrzymując produkty w postaci amorficznych ciał stałych.

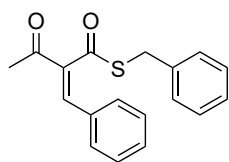
### (2Z)-2-(Fenylometrylideno)-1-(fenylosulfanylo)butano-1,3-dion (31a)



Substrat otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 583 mg (3.00 mmol, 1.0 equiv.) **13a**, 0.31 ml (3.00 mmol, 1.0 equiv.) benzaldehydu oraz 34.5 mg (0.30 mmol, 10% mol) L-proliny. Uzyskano 519 mg (61%) produktu w postaci białego amorficznego ciała stałego.

$R_f = 0.07$  (heksan/AcOEt 15:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.66 (s, 1H), 7.52 – 7.56 (m, 2H), 7.40 – 7.49 (m, 6H), 7.35 – 7.39 (m, 2H), 2.43 (s, 3H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  195.1 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 193.7 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 141.7, 139.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 134.5, 132.7 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 131.2, 130.6, 130.1, 129.5, 128.9, 127.1 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 27.1; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}+\text{Na}]^+$  305.0612, zmierzone 305.0619.

### (2Z)-1-(Benzylosulfanylo)-2-(fenylometrylideno)butano-1,3-dion (31b)

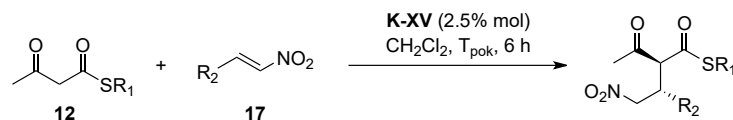


Substrat otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej z dodatkiem 1.5 ml DMSO wykorzystując 2.083 g (10.0 mmol, 1.0 equiv.) **12m**, 1.062 g (10.0 mmol, 1.0 equiv.) benzaldehydu oraz 57.6 mg (0.50 mmol, 5% mol) L-proliny. Uzyskano 1.459 g (49%) produktu w postaci białego amorficznego ciała stałego.

$R_f = 0.06$  (heksan/AcOEt 15:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.61 (s, 1H), 7.26 – 7.36 (m, 8H), 7.17 – 7.22 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.38 (s, 3H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  195.0 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 193.9 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 141.6, 139.3 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 136.8 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 132.3 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 130.9, 130.6, 129.2, 128.7 (2C), 127.5, 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}+\text{Na}]^+$  319.0763, zmierzone 319.0782.

Substrat **31c** był dostępny w laboratorium.

**Addycja Michaela *S*-tioestrów alkilowych kwasu acetylotiooctowego do pochodnych  $\beta$ -nitrostyrenu (18a, 18b, 19a – 19l, 20a – 20f)**

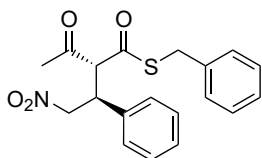


Akceptor (0.10 mmol, 1.0 equiv.) i 1.2 mg (2.5  $\mu$ mol, 2.5% mol) **K-XV** zawieszono w 0.8 ml suchego dichlorometanu. Po 15 minutach mieszania dodano donor (0.10 mmol, 1.0 equiv.) z 0.2 ml dichlorometanu. Mieszano w temperaturze pokojowej monitorując postępek reakcji za pomocą analizy TLC (zwykle przez 6 godzin). Mieszaninę przepuszczono przez warstwę żelu krzemionkowego (15 g) przemywając 80 ml octanu etylu. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku 15:1 objętościowo jako eluent otrzymując produkty w różnej postaci z różnymi wydajnościami.

Struktura związków **18a**, **19b** – **19l** oraz **20a** – **20f** została ustalona na podstawie porównania pasm grup CH<sub>3</sub> w widmach <sup>1</sup>H NMR do **19a** (ustalona struktura krystaliczna). Zakładany diastereoizomer (główny) dla wszystkich tych związków posiadał pasmo CH<sub>3</sub> w podobnym obszarze ( $\delta$  2.35  $\pm$  0.03 ppm). Stosunek diastereomeryczny odnosi się do stosunku diast. główny / diast. drugi.

*Na podstawie wyników otrzymanych przez mgr Paulinę Kubiak dla niektórych produktów addycji Michaela możliwe było przypisanie konkretnych pasm protonów diastereoizomerom.*

**(2*R*)-1-(Benzylosulfanylo)-2-[(1*S*)-1-fenyl-2-nitroetylo]butano-1,3-dion (18a)**



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 15.0 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **17a**, 20.8 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12m** oraz 5.5 mg (0.01 mmol, 10% mol) **K12**. Konwersja wyniosła 100%, uzyskano produkt w postaci amorficznego osadu.

d.r. = 1 : 1.1, 88% średniego ee

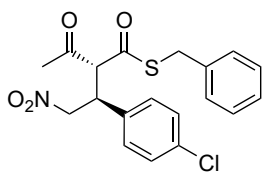
Produkt otrzymano również zgodnie z procedurą opisaną powyżej w temperaturze -20 °C wykorzystując 14.9 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **17a**, 21.1 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12m** oraz 5.5 mg (0.01 mmol, 10% mol) **K12**. Konwersja wyniosła 100%, uzyskano produkt w postaci amorficznego osadu.

d.r. 1 : 1.7, 93% średniego ee

HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 206 nm; tr = 11.2 (obydwa diastereoizomery), 14.1 (główny, 1. diast.), 15.3 (główny, 2. diast.)

**Dla obu diastereoizomerów:** R<sub>f</sub> = 0.06 (heksan/AcOEt 10:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS)  $\delta$  7.24 – 7.35 (m, 10H), 7.13 – 7.21 (m, 8H), 6.91 – 6.96 (m, 2H), 4.62 – 4.77 (m, 4H), 4.40 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.15 – 4.37 (m, 5H), 4.02 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS)  $\delta$  200.2 (C<sub>IV</sub>), 198.9 (C<sub>IV</sub>), 192.6 (C<sub>IV</sub>), 191.9 (C<sub>IV</sub>), 136.24 (C<sub>IV</sub>), 136.21 (C<sub>IV</sub>), 135.9 (C<sub>IV</sub>), 135.7 (C<sub>IV</sub>), 129.3, 129.1, 128.9 (2C), 128.7, 128.62, 128.58, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.5, 78.0 (CH<sub>2</sub>), 77.4 (CH<sub>2</sub>), 70.2, 69.8, 43.5, 43.3, 34.4 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 30.3, 30.0; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S+Na]<sup>+</sup> 380.0927, zmierzone 380.0936.

**(2R)-1-(Benzylosulfanylo)-2-[(1S)-1-(4-chlorofenylo)-2-nitroetylo]butano-1,3-dion (18b)**



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 18.3 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **17f**, 20.3 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12m** oraz 5.5 mg (0.01 mmol, 10% mol) **K12**. Konwersja wyniosła 100%, uzyskano produkt w postaci amorficznego osadu.

d.r. = 1.4 : 1, ee = 90% / 96%

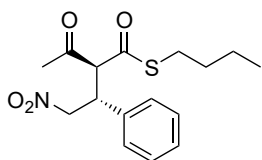
HPLC IE, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 206 nm; główny diastereoizomer: tr = 8.8, 9.2 (główny); drugi diastereoizomer: tr = 9.6, 10.5 (główny)

**Dla obu diastereoizomerów:**  $R_f$  = 0.05 (heksan/AcOEt 10:1 v:v);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  7.29 – 7.35 (m, 3H), 6.91 – 6.97 (m, 2H), 7.18 – 7.22 (m, 2H), 4.62 – 4.77 (m, 4H), 4.40 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 4.15 – 4.37 (m, 5H), 4.06 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H), 3.91 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4\text{S}+\text{Na}]^+$  414.0537, zmierzone 414.0547.

Podczas odparowywania rozpuszczalnika z próbki po analizach NMR nastąpiło wzbogacenie prowadzące do otrzymania czystego głównego diastereoizomeru.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  7.18 – 7.24 (m, 5H), 7.06 – 7.10 (m, 2H), 6.90 – 6.95 (m, 2H), 4.67 (dd,  $J$  = 12.7, 7.4 Hz, 1H), 4.63 (dd,  $J$  = 12.6, 4.7 Hz, 1H), 4.33 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H), 4.24 (ddd,  $J$  = 10.7, 7.3, 4.7 Hz, 1H), 4.02 (d,  $J$  = 14.1 Hz, 1H), 3.93 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  199.7, 191.5, 136.1, 134.3, 134.0, 129.6, 129.2, 128.7, 128.5, 127.6, 77.8, 69.4, 42.5, 33.9, 30.1;

**(2S)-1-(Butylosulfanylo)-2-[(1R)-1-fenyl-2-nitroetylo]butano-1,3-dion (19a)**



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 59.7 mg (0.40 mmol, 1.0 equiv.) **17a**, 69.6 mg (0.40 mmol, 1.0 equiv.) **12b** oraz 5.0 mg (0.01 mmol, 2.5% mol) **K-XV**. Uzyskano 105.4 mg (81%) produktu w postaci amorficznego osadu.

d.r. = 13 : 1, ee = 98% / 95%

$R_f$  = 0.19, 0.26 (heksan/AcOEt 5:1 v:v); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}+\text{Na}]^+$  364.1080, zmierzone 364.1110

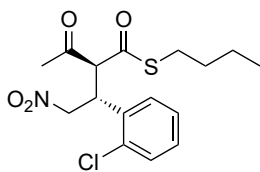
**Główny diastereoizomer:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  7.25 – 7.32 (m, 3H), 7.16 – 7.20 (m, 2H), 4.74 (dd,  $J$  = 12.6, 8.0 Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J$  = 12.6, 4.4 Hz, 1H), 4.37 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 4.25 (ddd,  $J$  = 10.5, 7.9, 4.4 Hz, 1H), 2.65 – 2.81 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.24 – 1.32 (m, 2H), 1.08 – 1.18 (m, 2H), 0.79 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  200.4, 192.5, 135.7, 128.9, 128.3, 128.2, 77.9, 69.9, 43.2, 30.9, 30.2, 29.4, 21.4, 13.4

HPLC IC, 95:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 205 nm; tr = 22.8, 33.0 (główny)

**Drugi diastereoizomer:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  7.25 – 7.32 (m, 3H), 7.25 – 7.35 (m, 3H), 7.18 – 7.22 (m, 2H), 4.66 – 4.75 (m, 2H), 4.31 – 4.39 (m, 1H), 4.26 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 2.97 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.54 – 1.62 (m, 2H), 1.34 – 1.43 (m, 2H), 0.93 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  199.1, 193.1, 135.9, 129.2, 128.5, 127.9, 77.5, 70.4, 43.3, 31.1, 29.9, 29.6, 21.9, 13.5

HPLC IC, 95:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 205 nm; tr = 18.3, 24.7 (główny)

**(2S)-1-(Butylosulfanylo)-2-[(1R)-1-(2-chlorofenylo)-2-nitroetylo]butano-1,3-dion (19b)**



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 18.6 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **17b**, 17.4 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **12b** oraz 1.2 mg (2.5  $\mu$ mol, 2.5% mol) **K-XV**. Uzyskano 29.1 mg (81%) produktu w postaci amorficznego osadu.

d.r. 1 : 1.2, ee = 90% / 94%

$R_f$  = 0.23, 0.30 (heksan/AcOEt 5:1 v:v); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla  $[C_{16}H_{20}ClNO_4S+Na]^+$  380.0694, zmierzone 380.0702

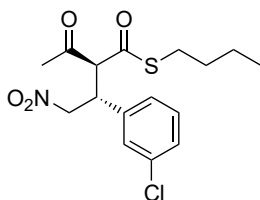
**Główny diastereoizomer:**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$  + TMS)  $\delta$  7.36 – 7.43 (m, 1H), 7.15 – 7.26 (m, 3H), 4.89 – 4.97 (m, 1H), 4.64 – 4.78 (m, 3H), 2.71 – 2.84 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.25 – 1.43 (m, 2H), 1.12 – 1.22 (m, 2H), 0.80 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$  + TMS)  $\delta$  200.2, 192.4, 134.1, 133.2, 130.4, 129.5, 127.2, 76.1, 67.8, 39.8 (nakłada się z C 2. diast.), 31.0, 30.5, 29.40, 21.5, 13.4

HPLC IC, 95:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 204 nm; tr = 16.4 (główny), 17.8

**Drugi diastereoizomer:**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$  + TMS)  $\delta$  7.37 – 7.43 (m, 1H), 7.16 – 7.26 (m, 3H), 4.89 – 4.97 (m, 1H), 4.78 – 4.86 (m, 1H), 4.48 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 2.89 – 3.00 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.51 – 1.59 (m, 2H), 1.25 – 1.43 (m, 2H), 0.92 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$  + TMS)  $\delta$  199.2, 193.6, 133.8, 133.4, 130.7, 129.6, 127.4, 75.3, 68.3, 39.8 (nakłada się z C głównego diast.), 31.1, 29.7, 29.37, 21.8, 13.5

HPLC IC, 95:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 204 nm; tr = 15.2, 25.6 (główny)

**(2S)-1-(Butylosulfanylo)-2-[(1R)-1-(3-chlorofenylo)-2-nitroetylo]butano-1,3-dion (19c)**



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 18.5 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **17c**, 17.4 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **12b** oraz 1.2 mg (2.5  $\mu$ mol, 2.5% mol) **K-XV**. Uzyskano 28.8 mg (80%) produktu w postaci amorficznego osadu.

d.r. 1.8 : 1, ee = 96% / 97%

$R_f$  = 0.19, 0.26 (heksan/AcOEt 5:1 v:v); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla  $[C_{16}H_{20}ClNO_4S+Na]^+$  380.0694, zmierzone 380.0702

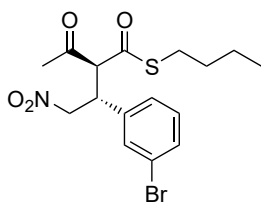
**Główny diastereoizomer:**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$  + TMS)  $\delta$  7.23 – 7.27 (m, 2H), 7.19 – 7.21 (m, 1H), 7.07 – 7.12 (m, 1H), 4.65 – 4.76 (m, 2H), 4.32 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 4.20 – 4.26 (m, 1H), 2.78 – 2.86 (m, 1H), 2.66 – 2.74 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.24 – 1.33 (m, 2H), 1.11 – 1.20 (m, 2H), 0.81 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$  + TMS)  $\delta$  199.9, 192.2, 137.8, 134.7, 130.2, 128.65, 128.57, 126.4, 77.6, 69.6, 42.73, 31.0, 30.2, 29.5, 21.5, 13.4

HPLC IC, 95:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 204 nm; tr = 16.9 (główny), 25.2

**Drugi diastereoizomer:**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$  + TMS)  $\delta$  7.23 – 7.27 (m, 2H), 7.19 – 7.21 (m, 1H), 7.07 – 7.12 (m, 1H), 4.65 – 4.76 (m, 2H), 4.30 – 4.36 (m, 1H), 4.21 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 2.92 – 3.04 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.54 – 1.63 (m, 2H), 1.33 – 1.44 (m, 2H), 0.93 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$  + TMS)  $\delta$  198.6, 193.0, 138.2, 135.0, 130.4, 128.7, 128.1, 126.3, 77.0, 70.1, 42.70, 31.1, 30.0, 29.8, 21.9, 13.5

HPLC IC, 95:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 204 nm; tr = 15.4 (główny), 19.0

**(2S)-2-[(1R)-1-(3-Bromofenylo)-2-nitroetylo]-1-(butylosulfanylo)-butano-1,3-dion (19d)**



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 22.7 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **17d**, 17.4 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **12b** oraz 1.2 mg (2.5  $\mu$ mol, 2.5% mol) **K-XV**. Uzyskano 31.7 mg (79%) produktu w postaci amorficznego osadu.

d.r. 1 : 1.1, ee = 97% / 96%

$R_f$  = 0.16, 0.22 (heksan/AcOEt 5:1 v:v); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla  $[C_{16}H_{21}BrNO_4S+Na]^+$  424.0189, zmierzony 424.0202

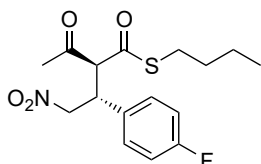
**Główny diastereoizomer:**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$  + TMS)  $\delta$  7.39 – 7.43 (m, 1H), 7.34 – 7.37 (m, 1H), 7.12 – 7.22 (m, 2H), 4.65 – 4.76 (m, 2H), 4.32 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 4.20 – 4.25 (m, 1H), 2.79 – 2.86 (m, 1H), 2.66 – 2.74 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.25 – 1.33 (m, 2H), 1.10 – 1.20 (m, 2H), 0.81 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$  + TMS)  $\delta$  199.9, 192.2, 138.1, 131.53, 131.50, 130.4, 126.9, 122.9, 77.6, 69.6, 42.7, 31.0, 30.2, 29.5, 21.5, 13.45

HPLC IC, 97:3 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 203 nm; tr = 25.3, 37.4 (główny)

**Drugi diastereoizomer:**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$  + TMS)  $\delta$  7.39 – 7.43 (m, 1H), 7.34 – 7.37 (m, 1H), 7.12 – 7.22 (m, 2H), 4.65 – 4.76 (m, 2H), 4.28 – 4.35 (m, 1H), 4.20 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 2.92 – 3.03 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.55 – 1.62 (m, 2H), 1.36 – 1.44 (m, 2H), 0.93 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$  + TMS)  $\delta$  198.6, 193.0, 138.5, 131.7, 130.9, 130.7, 126.8, 123.1, 76.9, 70.1, 42.6, 31.1, 30.0, 29.8, 21.9, 13.51

HPLC IC, 97:3 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 203 nm; tr = 22.8, 28.1 (główny)

**(2S)-1-(Butylosulfanylo)-2-[(1R)-1-(4-fluorofenylo)-2-nitroetylo]butano-1,3-dion (19e)**



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 16.7 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **17e**, 17.4 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **12b** oraz 1.2 mg (2.5  $\mu$ mol, 2.5% mol) **K-XV**. Uzyskano 26.9 mg (79%) produktu w postaci amorficznego osadu.

d.r. 1.05 : 1, ee = 94% / 98%

$R_f$  = 0.16, 0.23 (heksan/AcOEt 5:1 v:v); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla  $[C_{16}H_{20}FNO_4S+Na]^+$  364.0989, zmierzony 364.1002

**Główny diastereoizomer:**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$  + TMS)  $\delta$  7.15 – 7.19 (m, 2H), 6.97 – 7.02 (m, 2H), 4.63 – 4.72 (m, 2H), 4.33 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H), 4.22 – 4.28 (m, 1H), 2.75 – 2.83 (m, 1H), 2.66 – 2.74 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.25 – 1.34 (m, 2H), 1.10 – 1.19 (m, 2H), 0.80 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$  + TMS)  $\delta$  200.1, 192.4, 162.5 (d,  $J_{C-F}$  = 248 Hz, nakłada się z C 2. diast.), 131.5 (d,  $J_{C-F}$  = 3.2 Hz), 130.0 (d,  $J_{C-F}$  = 3.3 Hz), 115.9 (d,  $J_{C-F}$  = 21.6 Hz), 78.0, 69.9 (d,  $J_{C-F}$  = 0.4 Hz), 42.45, 31.0, 30.1, 29.5, 21.5, 13.4;  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -113.26 (tt,  $J$  = 8.5, 5.1 Hz, 1F)

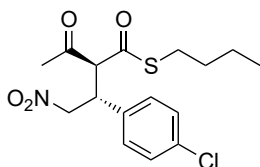
HPLC IC, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 205 nm; tr = 11.5, 16.3 (główny)

**Drugi diastereoizomer:**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$  + TMS)  $\delta$  7.16 – 7.22 (m, 2H), 6.98 – 7.04 (m, 2H), 4.63 – 4.72 (m, 2H), 4.30 – 4.38 (m, 1H), 4.21 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 2.95 – 3.00 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.54 – 1.62 (m, 2H), 1.35 – 1.44 (m, 2H), 0.93 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$  + TMS)  $\delta$  198.9, 193.1, 162.5 (d,  $J_{C-F}$  = 248 Hz, nakłada się z C głównego diast.),

131.7 (d,  $J_{C-F} = 3.3$  Hz), 129.7 (d,  $J_{C-F} = 3.2$  Hz), 116.2 (d,  $J_{C-F} = 21.6$  Hz), 77.4, 70.4, 42.52, 31.1, 29.9, 29.7, 21.9, 13.5;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -112.90 (tt,  $J = 8.5, 5.1$  Hz, 1F)

HPLC IC, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 205$  nm; tr = 9.7, 12.6 (główny)

### (2S)-1-(Butylosulfanylo)-2-[(1R)-1-(4-chlorofenylo)-2-nitroetylo]butano-1,3-dion (19f)



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 18.4 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **17f**, 17.4 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **12b** oraz 1.2 mg (2.5  $\mu\text{mol}$ , 2.5% mol) **K-XV**. Uzyskano 28.5 mg (80%) produktu w postaci amorficznego osadu.

d.r. 2.7 : 1, ee = 97% / 95%

$R_f = 0.16, 0.24$  (heksan/AcOEt 5:1 v:v); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla  $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4\text{S}+\text{Na}]^+$  380.0694, zmierzone 380.0702

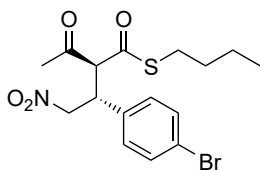
**Główny diastereoizomer:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.27 – 7.31 (m, 2H), 7.12 – 7.17 (m, 2H), 4.63 – 4.73 (m, 2H), 4.32 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.20 – 4.27 (m, 1H), 2.76 – 2.84 (m, 1H), 2.67 – 2.74 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.25 – 1.33 (m, 2H), 1.10 – 1.19 (m, 2H), 0.81 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  200.1, 192.4, 134.6, 134.3, 129.8, 129.2, 77.8, 69.8, 42.61, 31.0, 30.2, 29.6, 21.6, 13.5

HPLC IC, 95:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 204$  nm; tr = 11.9, 16.9 (główny)

**Drugi diastereoizomer:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.27 – 7.31 (m, 2H), 7.12 – 7.17 (m, 2H), 4.63 – 4.73 (m, 2H), 4.30 – 4.36 (m, 1H), 4.21 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 2.98 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.54 – 1.62 (m, 2H), 1.34 – 1.43 (m, 2H), 0.93 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  198.8, 193.1, 134.5, 134.4, 129.5, 129.4, 77.3, 70.3, 42.64, 31.2, 30.0, 29.8, 22.0, 13.6

HPLC IC, 95:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 204$  nm; tr = 10.0, 13.2 (główny)

### (2S)-2-[(1R)-1-(4-Bromofenylo)-2-nitroetylo]-1-(butylosulfanylo)-butano-1,3-dion (19g)



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 22.8 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **17g**, 17.4 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **12b** oraz 1.2 mg (2.5  $\mu\text{mol}$ , 2.5% mol) **K-XV**. Uzyskano 33.4 mg (83%) produktu w postaci amorficznego osadu.

d.r. 1.4 : 1, ee = 97% / 96%

$R_f = 0.14, 0.20$  (heksan/AcOEt 5:1 v:v); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla  $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrNO}_4\text{S}+\text{Na}]^+$  424.0189, zmierzone 424.0223

**Główny diastereoizomer:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.40 – 7.44 (m, 2H), 7.03 – 7.07 (m, 2H), 4.64 – 4.72 (m, 2H), 4.30 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.18 – 4.24 (m, 1H), 2.76 – 2.83 (m, 1H), 2.67 – 2.75 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.25 – 1.32 (m, 2H), 1.10 – 1.19 (m, 2H), 0.82 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  200.0, 192.3, 134.8, 132.1, 130.0, 122.4, 77.7, 69.6, 42.59, 30.9, 30.1, 29.5, 21.5, 13.47

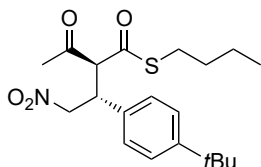
HPLC IC, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 204$  nm; tr = 12.5, 17.9 (główny)



**Drugi diastereoizomer:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  7.43 – 7.47 (m, 2H), 7.06 – 7.09 (m, 2H), 4.64 – 4.72 (m, 2H), 4.29 – 4.35 (m, 1H), 4.21 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 2.98 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.54 – 1.62 (m, 2H), 1.35 – 1.43 (m, 2H), 0.93 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  198.7, 192.9, 135.1, 132.3, 129.7, 122.5, 77.1, 70.1, 42.60, 31.1, 30.0, 29.7, 21.9, 13.47

HPLC IC, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 204 nm;  $t_r$  = 10.6, 14.1 (główny)

**(2S)-2-[(1R)-1-(4-*tert*-Butylofenylo)-2-nitroetylo]-1-(butylosulfanylo)-butano-1,3-dion (19h)**



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 20.5 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **17h**, 17.4 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **12b** oraz 1.4 mg (2.5  $\mu\text{mol}$ , 2.5% mol) **K-XV**. Uzyskano 27.8 mg (73%) produktu w postaci amorficznego osadu.

d.r. 1.1 : 1, ee = 95% / 97%

$R_f$  = 0.24, 0.34 (heksan/AcOEt 5:1 v:v); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{S}+\text{Na}]^+$  402.1710, zmierzony 402.1705

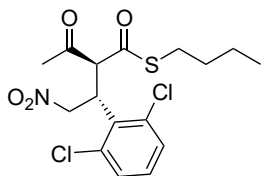
**Główny diastereoizomer:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  7.28 – 7.32 (m, 2H), 7.07 – 7.12 (m, 2H), 4.74 (dd,  $J$  = 12.6, 8.0 Hz, 1H), 4.66 (dd,  $J$  = 12.7, 4.3 Hz, 2H), 4.37 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 1H), 4.18 – 4.24 (m, 1H), 2.76 – 2.83 (m, 1H), 2.64 – 2.71 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.21 – 1.32 (m, 11H), 1.10 – 1.20 (m, 2H), 0.79 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  200.6, 192.6, 151.2, 132.63, 127.9, 125.8, 78.0, 70.1, 42.8, 34.50, 31.23, 31.0, 30.2, 29.3, 21.5, 13.4

HPLC IC, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 205 nm;  $t_r$  = 17.1, 25.9 (główny)

**Drugi diastereoizomer:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  7.29 – 7.33 (m, 2H), 7.08 – 7.13 (m, 2H), 4.63 – 4.74 (m, 2H), 4.29 – 4.34 (m, 1H), 4.25 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 1H), 2.97 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.54 – 1.62 (m, 2H), 1.34 – 1.43 (m, 2H), 1.25 – 1.29 (m, 9H), 0.93 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  199.3, 193.3, 151.4, 132.65, 127.6, 126.1, 77.6, 70.6, 42.9, 34.52, 31.21, 31.1, 29.8, 29.6, 21.9, 13.5

HPLC IC, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 205 nm;  $t_r$  = 13.8, 18.2 (główny)

**(2S)-1-(Butylosulfanylo)-2-[(1R)-1-(2,6-dichlorofenylo)-2-nitroetylo]butano-1,3-dion (19i)**



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 21.7 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **17i**, 17.4 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **12b** oraz 1.3 mg (2.5  $\mu\text{mol}$ , 2.5% mol) **K-XV**. Uzyskano 35.3 mg (90%) produktu w postaci oleju.

d.r. 1 : 4.2, ee = 98% / 98%

$R_f$  = 0.22, 0.28 (heksan/AcOEt 5:1 v:v); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}+\text{Na}]^+$  414.0314, zmierzony 414.0324

**Główny diastereoizomer:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  7.27 – 7.31 (dd,  $J$  = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.30 (m, 1H), 7.17 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 5.45 – 5.52 (m, 1H), 5.14 (dd,  $J$  = 12.8, 10.1 Hz, 1H), 4.90 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 4.64 (dd,  $J$  = 12.9, 4.6 Hz, 1H), 2.95 – 3.07 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.56 – 1.65 (m, 2H), 1.36 – 1.45 (m, 2H), 0.93 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,

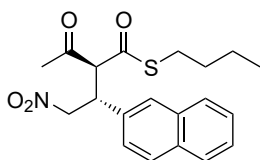
CDCl<sub>3</sub> + TMS) δ 198.3, 192.6, 138.2, 134.3, 131.3, 130.09, 130.06, 129.7, 74.8, 67.4, 39.1, 31.1, 29.8, 29.3, 21.9, 13.50 (zahamowana rotacja pierścienia aromatycznego)

HPLC ID, 95:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min, λ = 205 nm; tr = 12.5 (główny), 14.3

**Drugi diastereoizomer:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) δ 7.32 – 7.35 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.26 – 7.29 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.44 (ddd, *J* = 11.3, 9.4, 4.8 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 13.0, 9.3 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 13.0, 4.8 Hz, 1H), 2.75 – 2.83 (m, 1H), 2.59 – 2.67 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.16– 1.26 (m, 2H), 1.05 – 1.15 (m, 2H), 0.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) δ 119.3, 191.9, 138.3, 135.0, 131.5, 129.82, 129.81, 129.3, 75.1, 66.8, 38.5, 31.0, 29.7, 29.4, 21.4, 13.45 (zahamowana rotacja pierścienia aromatycznego).

HPLC ID, 95:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min, λ = 204 nm; tr = 16.3 (główny), 17.7

### (2*S*)-1-(Butylosulfanylo)-2-[(1*R*)-(naftalen-2-yl)-2-nitroetylo]butano-1,3-dion (19j)



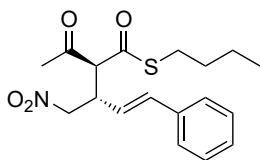
Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 19.9 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **17j**, 17.4 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **12b** oraz 1.3 mg (2.5 μmol, 2.5% mol) **K-XV**. Uzyskano 27.8 mg (73%) produktu w postaci oleju.

d.r. 1 : 1.1, ee = 98% / 98%

HPLC IC, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min, λ = 223 nm; główny diastereoizomer: tr = 15.2, 19.6 (główny); drugi diastereoizomer: tr = 18.0, 27.1 (główny)

**Dla obu diastereoizomerów:** R<sub>f</sub> = 0.18, 0.24 (heksan/AcOEt 5:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) δ 7.76 – 7.83 (m, 6H), 7.61 – 7.66 (m, 2H), 7.44 – 7.50 (m, 4H), 7.28 – 7.33 (m, 2H), 4.74 – 4.86 (m, 4H), 4.47 – 4.56 (m, 2H), 4.39 – 4.45 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.95 – 3.02 (m, 2H), 2.67 – 2.75 (m, 1H), 2.58 – 2.65 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.54 – 1.62 (m, 2H), 1.33 – 1.43 (m, 2H), 1.06 – 1.18 (m, 2H), 0.89 – 0.99 (m, 5H), 0.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) δ 200.4, 199.0, 193.2, 192.5, 133.29, 133.27, 133.2, 133.1, 133.02, 133.00, 129.2, 128.9, 127.964, 127.956, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5, 126.62, 126.56, 126.5, 126.4, 125.4, 125.1, 77.9, 77.4, 70.5, 69.9, 43.4, 43.3, 31.2, 30.8, 30.2, 29.9, 29.7, 29.4, 21.9, 21.3, 13.5, 13.2; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S+Na]<sup>+</sup> 396.1240, zmierzone 396.1257.

### (2*S*)-1-(Butylosulfanylo)-2-[(2*S*,3*E*)-4-fenyl-1-nitro-but-3-en-2-yl]butano-1,3-dion (19k)



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 17.4 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **17k**, 17.8 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **12b** oraz 1.2 mg (2.5 μmol, 2.5% mol) **K-XV**. Uzyskano 31.7 mg (91%) produktu w postaci pomarańczowego amorficznego osadu.

d.r. 1.6 : 1, ee = 84% / 84%

R<sub>f</sub> = 0.24 (heksan/AcOEt 5:1 v:v); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S+Na]<sup>+</sup> 372.1240, zmierzone 372.1235

**Główny diastereoizomer:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS) δ 7.22 – 7.33 (m, 5H), 6.53 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J* = 15.7, 9.6 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 12.2, 6.8 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 12.3, 4.2 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.69 – 3.78 (m, 1H), 2.79 – 2.97 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.34 – 1.48 (m, 2H), 1.21 – 1.30 (m, 2H), 0.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz,

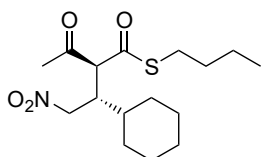
CDCl<sub>3</sub> + TMS)  $\delta$  200.2, 193.1, 135.9, 135.5, 128.58, 128.2, 126.62, 122.9, 77.4, 68.7, 41.3, 31.18, 30.2, 29.59, 21.7, 13.4

HPLC IC, 97:3 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 248 nm; tr = 22.0 (główny), 30.6

**Drugi diastereoizomer:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS)  $\delta$  7.22 – 7.33 (m, 5H), 6.55 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H), 5.99 (dd,  $J$  = 15.8, 9.4 Hz, 1H), 4.64 (dd,  $J$  = 12.6, 4.3 Hz, 1H), 4.50 (dd,  $J$  = 12.6, 8.7 Hz, 1H), 4.03 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 3.79 – 3.87 (m, 1H), 2.97 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.54 – 1.62 (m, 2H), 1.34 – 1.48 (m, 2H), 0.92 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS)  $\delta$  199.6, 193.4, 135.73, 135.72, 128.63, 128.3, 126.64, 123.1, 77.0, 69.0, 41.5, 31.21, 29.8, 29.61, 21.9, 13.5

HPLC IC, 97:3 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 248 nm; tr = 20.7 (główny), 25.2

### (2*S*)-1-(Butylosulfanylo)-2-[(1*R*)-1-cykloheksylo-2-nitroetylo]butano-1,3-dion (19l)



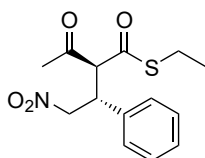
Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 15.4 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **17l**, 17.9 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **12b** oraz 1.2 mg (2.5  $\mu$ mol, 2.5% mol) **K-XV**. Uzyskano 27.4 mg (83%) produktu w postaci bezbarwnego oleju.

d.r. 1 : 1.2, ee = 98% / 97%

HPLC IE, 95:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 240 nm; główny diastereoizomer: tr = 10.6 (główny), 11.9; drugi diastereoizomer: tr = 12.7 (główny), 14.8

**Dla obu diastereoizomerów:** R<sub>f</sub> = 0.41 (heksan/AcOEt 5:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS)  $\delta$  4.55 – 4.64 (m, 3H), 4.51 (dd,  $J$  = 14.3, 7.4 Hz, 1H), 4.19 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 4.09 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 2.90 – 3.03 (m, 5H), 2.82 – 2.87 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.53 – 1.80 (m, 14H), 1.33 – 1.51 (m, 6H), 0.97 – 1.27 (m, 10H), 0.93 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 0.92 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS)  $\delta$  201.5, 201.2, 194.8, 194.6, 75.2, 74.7, 67.4, 66.9, 43.0, 42.4, 39.9, 39.5, 31.25, 31.24, 31.2, 30.6, 30.3, 29.66, 29.65, 29.6, 29.0, 26.5, 26.4 (2C), 26.3, 26.13, 26.09, 22.0, 21.9, 13.6 (2C); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>S+Na]<sup>+</sup> 352.1553, zmierzone 352.1565.

### (2*S*)-1-(Etylosulfanylo)-2-[(1*R*)-1-fenyl-2-nitroetylo]butano-1,3-dion (20a)



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 14.9 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **17a**, 14.8 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12a** oraz 1.2 mg (2.5  $\mu$ mol, 2.5% mol) **K-XV**. Uzyskano 27.0 mg (92%) produktu w postaci amorficznego osadu.

d.r. = 12 : 1, ee = 95% / 80%

R<sub>f</sub> = 0.12, 0.18 (heksan/AcOEt 5:1 v:v); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>S+Na]<sup>+</sup> 318.0770, zmierzone 318.0765

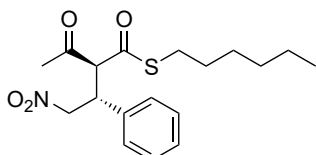
**Główny diastereoizomer:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS)  $\delta$  7.26 – 7.32 (m, 3H), 7.17 – 7.21 (m, 2H), 4.75 (dd,  $J$  = 12.7, 8.0 Hz, 1H), 4.69 (dd,  $J$  = 12.6, 4.5 Hz, 1H), 4.36 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 4.25 (ddd,  $J$  = 10.4, 8.0, 4.3 Hz, 1H), 2.73 – 2.81 (m, 1H), 2.65 – 2.73 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.00 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS)  $\delta$  200.4, 192.5, 135.8, 128.9, 128.3, 128.2, 77.9, 69.9, 43.2, 30.2, 24.2, 14.1

HPLC IC, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 206$  nm; tr = 15.8, 23.8 (główny)

**Drugi diastereoizomer:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.26 – 7.32 (m, 3H), 7.17 – 7.21 (m, 2H), 4.66 – 4.78 (m, 2H), 4.32 – 4.37 (m, 1H), 4.22 – 4.28 (m, 1H), 2.98 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.29 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  199.0, 193.1, 135.9, 129.2, 128.5, 128.0, 77.5, 70.4, 43.3, 29.9, 24.5, 14.3

HPLC IC, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 206$  nm; tr = 14.3, 19.5 (główny)

### (2S)-2-[(1R)-1-Fenyl-2-nitroetylo]-1-(heksylosulfanylo)butano-1,3-dion (20b)



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 14.9 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **17a**, 20.2 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12c** oraz 1.2 mg (2.5  $\mu\text{mol}$ , 2.5% mol) **K-XV**. Uzyskano 27.4 mg (78%) produktu w postaci amorficznego osadu.

d.r. = 4.7 : 1, ee = 94% / >99%

$R_f = 0.20, 0.27$  (heksan/AcOEt 5:1 v:v); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla  $[\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S} + \text{Na}]^+$  374.1397, zmierzone 374.1414

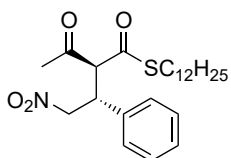
**Główny diastereoizomer:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.25 – 7.33 (m, 3H), 7.16 – 7.21 (m, 2H), 4.74 (dd,  $J = 12.5, 8.0$  Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J = 12.5, 4.4$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.21 – 4.28 (m, 1H), 2.73 – 2.80 (m, 1H), 2.64 – 2.72 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.10 – 1.33 (m, 8H), 0.85 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  200.4, 192.5, 135.8, 128.9, 128.3, 128.2, 77.9, 70.0, 43.2, 31.1, 30.2, 29.7, 28.9, 28.1, 22.4, 14.0 (nakłada się z C 2. diast.)

HPLC IC, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 206$  nm; tr = 12.6, 18.1 (główny)

**Drugi diastereoizomer:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.25 – 7.33 (m, 3H), 7.16 – 7.21 (m, 2H), 4.65 – 4.77 (m, 2H), 4.31 – 4.38 (m, 1H), 4.22 – 4.27 (m, 1H), 2.97 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.55 – 1.63 (m, 1H), 1.10 – 1.33 (m, 6H), 0.87 – 0.91 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  199.0, 193.2, 135.9, 129.2, 128.5, 128.0, 77.5, 70.5, 43.3, 31.2, 30.0, 29.9, 29.1, 28.4, 22.5, 14.0 (nakłada się z C głównym diast.)

HPLC IC, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 206$  nm; tr = 11.1, 13.5 (główny)

### (2S)-1-(Dodecylosulfanylo)-2-[(1R)-1-fenyl-2-nitroetylo]butano-1,3-dion (20c)



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 14.9 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **17a**, 28.8 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12d** oraz 1.3 mg (2.5  $\mu\text{mol}$ , 2.5% mol) **K-XV**. Uzyskano 31.8 mg (73%) produktu w postaci amorficznego osadu.

d.r. = 4.9 : 1, ee = 92% / 95%

$R_f = 0.23, 0.30$  (heksan/AcOEt 5:1 v:v); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla  $[\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S} + \text{Na}]^+$  374.1397, zmierzone 374.1414

**Główny diastereoizomer:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.23 – 7.33 (m, 3H), 7.16 – 7.21 (m, 2H), 4.74 (dd,  $J = 12.6, 7.9$  Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J = 12.6, 4.3$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.21 – 4.27 (m, 1H), 2.72 – 2.80 (m, 1H), 2.64 – 2.72 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.08 – 1.37 (m, 20H), 0.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);

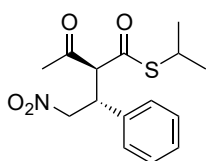
HPLC IC, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 206$  nm;  $t_r = 12.6, 18.1$  (główny)

**Drugi diastereoizomer:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.25 – 7.33 (m, 3H), 7.16 – 7.21 (m, 2H), 4.65 – 4.77 (m, 2H), 4.31 – 4.38 (m, 1H), 4.22 – 4.27 (m, 1H), 2.97 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.55 – 1.63 (m, 1H), 1.10 – 1.33 (m, 6H), 0.87 – 0.91 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  199.0, 193.2, 135.9, 129.2, 128.5, 128.0, 77.5, 70.5, 43.3, 31.2, 30.0, 29.9, 29.1, 28.4, 22.5, 14.0 (nakłada się z C głównym diast.)

HPLC IC, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 206$  nm;  $t_r = 11.1, 13.5$  (główny)

**Dla obu diastereoizomerów:**  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  200.4, 199.1, 193.2, 192.5, 135.9, 135.8, 129.2, 128.9, 128.5, 128.3, 128.2, 127.9, 77.9, 77.5, 70.5, 69.9, 43.3, 43.2, 31.9, 30.2, 29.97, 29.87, 29.73, 29.71, 29.63, 29.55, 29.45, 29.38, 29.35, 29.1, 29.02, 28.95, 28.92, 28.8, 28.4, 22.7, 14.1 ( $^{7}\text{C}$  niewidoczne lub nałożone)

### (2S)-2-[(1R)-1-Fenyl-2-nitroetylo]-1-(izopropylsulfanylo)butano-1,3-dion (20d)



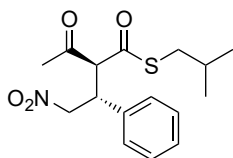
Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 14.9 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **17a**, 16.2 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12e** oraz 1.1 mg (2.5  $\mu\text{mol}$ , 2.5% mol) **K-XV**. Uzyskano 21.7 mg (70%) produktu w postaci amorficznego osadu.

d.r. = 1 : 1.1, ee = 94% / 92%

HPLC IC, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 206$  nm; główny diastereoizomer:  $t_r = 11.7, 15.9$  (główny); drugi diastereoizomer:  $t_r = 13.5, 19.5$  (główny)

**Dla obu diastereoizomerów:**  $R_f = 0.18, 0.20$  (heksan/AcOEt 5:1 v:v);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.24 – 7.34 (m, 6H), 7.16 – 7.22 (m, 4H), 4.74 – 4.86 (m, 4H), 4.66 – 4.76 (m, 2H), 4.28 – 4.27 (m, 2H), 4.19 – 4.27 (m, 2H), 3.75 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.45 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.35 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.32 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  200.4, 199.1, 193.1, 192.5, 135.9, 135.8, 129.2, 128.9, 128.5, 128.32, 128.27, 128.0, 77.9, 77.5, 70.4, 70.0, 43.3, 43.2, 36.2, 35.8, 30.2, 29.9, 22.6, 22.5, 22.4, 22.1; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S} + \text{Na}]^+$  332.0927, zmierzone 332.0952

### (2S)-1-(izobutylsulfanylo)-2-[(1R)-1-fenyl-2-nitroetylo]butano-1,3-dion (20e)



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 14.9 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **17a**, 17.6 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12f** oraz 1.3 mg (2.5  $\mu\text{mol}$ , 2.5% mol) **K-XV**. Uzyskano 28.7 mg (89%) produktu w postaci amorficznego osadu.

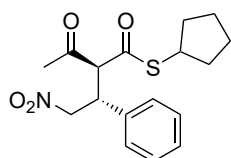
d.r. = 1 : 1.4, ee = 93% / 98%

HPLC IC, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 207$  nm; główny diastereoizomer:  $t_r = 11.0, 14.6$  (główny); drugi diastereoizomer:  $t_r = 13.4, 17.7$  (główny)

**Dla obu diastereoizomerów:**  $R_f = 0.19, 0.26$  (heksan/AcOEt 5:1 v:v);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.25 – 7.34 (m, 6H), 7.17 – 7.22 (m, 4H), 4.65 – 4.76 (m, 4H), 4.40 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.31 – 4.38 (m, 1H), 4.22 – 4.29 (m, 2H), 2.87 – 2.93 (m, 2H), 2.70 (dd,  $J = 13.4, 6.6$  Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 13.3, 6.7$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.80 – 1.90 (m, 1H), 1.48 – 1.57 (m, 1H),

0.95 – 0.99 (m, 6H), 0.75 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.72 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  200.4, 199.0, 193.1, 192.4, 135.9, 135.8, 129.2, 128.9, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 78.0, 77.5, 70.5, 70.0, 43.3, 43.2, 38.1, 37.9, 30.1, 29.9, 28.6, 28.3, 21.7, 21.6, 21.4, 21.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}+\text{Na}]^+$  346.1084, zmierzone 346.1110

### (2S)-1-(Cyklopentylsulfanylo)-2-[(1R)-1-fenyl-2-nitroetylo]butano-1,3-dion (20f)



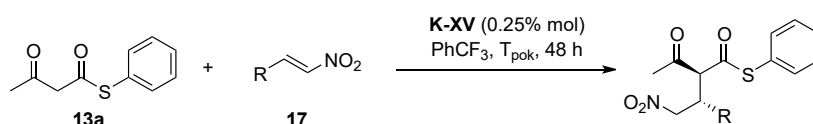
Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 14.9 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **17a**, 19.1 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12i** oraz 1.2 mg (2.5  $\mu\text{mol}$ , 2.5% mol) **K-XV**. Uzyskano 28.3 mg (84%) produktu w postaci amorficznego osadu.

d.r. = 1 : 1.2, ee = 93% / 96%

HPLC IC, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 206$  nm; główny diastereoizomer:  $t_r = 13.3, 17.7$  (główny); drugi diastereoizomer:  $t_r = 16.2, 23.2$  (główny)

**Dla obu diastereoizomerów:**  $R_f = 0.19, 0.26$  (heksan/AcOEt 5:1 v:v);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.24 – 7.34 (m, 6H), 7.17 – 7.21 (m, 4H), 4.66 – 4.77 (m, 4H), 4.66 – 4.76 (m, 2H), 4.29 – 4.37 (m, 2H), 4.20 – 4.27 (m, 2H), 3.77 – 3.84 (m, 1H), 3.51 – 3.58 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.08 – 2.19 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.89 – 1.98 (m, 1H), 1.79 – 1.88 (m, 1H), 1.62 – 1.75 (m, 4H), 1.48 – 1.57 (m, 4H), 1.28 – 1.37 (m, 1H), 1.08 – 1.17 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  200.5, 199.2, 193.6, 193.0, 136.0, 135.8, 129.2, 128.9, 128.4, 128.32, 128.26, 128.0, 77.9, 77.5, 70.3, 69.8, 43.6, 43.4, 43.3, 43.2, 33.0, 32.9, 32.8, 32.3, 30.2, 29.9, 24.72, 24.68, 24.5, 24.4; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}+\text{Na}]^+$  358.1084, zmierzone 358.1070

### Addycja Michaela *S*-tioestrów fenylowych kwasu acetylotiooctowego do pochodnych $\beta$ -nitrostyrenu (**21a** – **21e**)



Do reakcji wykorzystano zawiesinę katalizatora w  $\text{PhCF}_3$ : 2.5 mg (5.0  $\mu\text{mol}$ ) **K-XV** zawieszono w 10 ml  $\text{PhCF}_3$ . Mieszaninę umieszczono w łaźni ultradźwiękowej na 30 minut. Przed dodaniem do reakcji mieszaninę intensywnie wstrząsano aby uzyskać jednolitą zawiesinę.

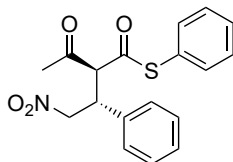
Akceptor (0.10 mmol, 1.0 equiv.) i **K-XV** (0.5 ml 0.5 mM zawiesiny w  $\text{PhCF}_3$ ) zawieszono w dodatkowej objętości 0.3 ml czystego  $\text{PhCF}_3$ . Po 15 minutach mieszania dodano **13a** (0.10 mmol, 1.0 equiv.) z 0.2 ml  $\text{PhCF}_3$ . Mieszano w temperaturze pokojowej monitorując postęp reakcji za pomocą analizy TLC (zwykle przez 48 godzin). Mieszaninę przepuszczono przez warstwę żelu krzemionkowego (15 g) przemywając 80 ml octanu etylu. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku 15:1 objętościowo jako eluent otrzymując produkty w różnej postaci z różnymi wydajnościami.

Struktura związków **21b** – **21d** została ustalona na podstawie porównania pasm grup  $\text{CH}_3$  w widmach  $^1\text{H}$  NMR do **21e** (ustalona struktura krystaliczna na podstawie eksperymentu wykonanego przez mgr Paulinę Kubiak). Zakładany diastereoizomer (główny) dla wszystkich tych związków posiadał

pasmo CH<sub>3</sub> w podobnym obszarze ( $\delta$  2.42  $\pm$  0.02 ppm). Stosunek diastereomeryczny odnosi się do stosunku diast. główny / diast. drugi.

Na podstawie wyników otrzymanych przez mgr Paulinę Kubiak dla niektórych produktów addycji Michaela możliwe było przypisanie konkretnych pasm protonów diastereoizomerom.

#### (2S)-2-[(1R)-1-Fenyl-2-nitroetylo]-1-(fenylosulfanylo)-butano-1,3-dion (21a)

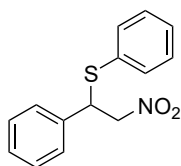


Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 77.9 mg (0.40 mmol, 1.0 equiv.) **17a**, 59.5 mg (0.40 mmol, 1.0 equiv.) **13a** oraz 2.0 ml (0.5 mM zawiesina, 1.0  $\mu$ mol, 0.25% mol) **K-XV**. Uzyskano 118.3 mg (86%) produktu w postaci amorficznego osadu.

d.r. 1.2 : 1, ee = 99% / 97%

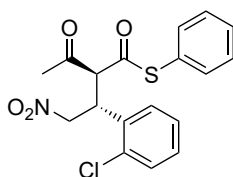
HPLC IC, 80:20 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 206 nm; główny diastereoizomer: tr = 10.9, 21.4 (główny); drugi diastereoizomer: tr = 12.2 (główny), 15.4;

**Dla obu diastereoizomerów:** R<sub>f</sub> = 0.11, 0.16 (heksan/AcOEt 5:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS)  $\delta$  7.42 – 7.48 (m, 3H), 7.28 – 7.41 (m, 11H), 7.20 – 7.26 (m, 4H), 7.00 – 7.04 (m, 2H), 4.68 – 4.81 (m, 4H), 4.44 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.32 – 4.39 (m, 2H), 4.28 (ddd, *J* = 10.5, 8.2, 4.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS)  $\delta$  200.0, 198.9, 191.8, 191.1, 135.7, 135.6, 134.2, 134.1, 130.3, 130.1, 129.6, 129.4, 129.3, 129.1, 128.6, 128.5, 128.4, 128.0, 126.00, 125.96, 77.7, 77.3, 69.9, 69.6, 43.39, 43.38, 30.2, 29.9; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S+H]<sup>+</sup> 366.0770, zmierzone 366.0781.



Produkt uboczny reakcji addycji **13a** do **17a**, czyli **[1-(fenylosulfanylo)-2-nitroetylo]benzen (22)** jest znany w literaturze, widma zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>457</sup>

#### (2S)-2-[(1R)-1-(2-Chlorofenyl)-2-nitroetylo]-1-(fenylosulfanylo)-butano-1,3-dion (21b)



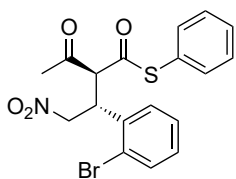
Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 18.4 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **17b**, 19.5 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **13a** oraz 0.5 ml (0.5 mM zawiesina, 0.25  $\mu$ mol, 0.25% mol) zawiesiny **K-XV**. Uzyskano 36.9 mg (98%) produktu w postaci oleju.

d.r. = 1.3 : 1, ee = 98% / 99%

HPLC IC, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 206 nm; główny diastereoizomer: tr = 9.3 (główny), 11.8; drugi diastereoizomer: tr = 10.1, 18.8 (główny)

**Dla obu diastereoizomerów:** R<sub>f</sub> = 0.14, 0.16 (heksan/AcOEt 5:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS)  $\delta$  7.31 – 7.48 (m, 10H), 7.25 – 7.29 (m, 5H), 7.20 – 7.23 (m, 1H), 7.08 – 7.12 (m, 2H), 4.94 – 5.02 (m, 2H), 4.74 – 4.90 (m, 5H), 4.55 (br. d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS)  $\delta$  199.9, 199.0, 192.5, 191.0, 134.31, 134.26, 134.2, 134.0, 133.4, 133.2, 130.8, 130.7, 130.4, 130.2, 129.8, 129.73, 129.66, 129.5, 127.6, 127.4, 126.2, 125.9, 76.0, 75.1, 67.7, 67.5, 40.2 (br.), 39.6 (br.), 30.7, 29.5 (2C niewidoczne); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub>S+Na]<sup>+</sup> 400.0381, zmierzone 400.0380

### (2S)-2-[(1R)-1-(2-Bromofenilo)-2-nitroetylo]-1-(fenylosulfanylo)-butano-1,3-dion (21c)



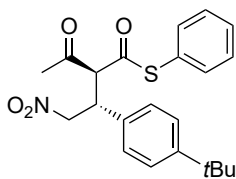
Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 22.8 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **17m**, 19.6 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **13a** oraz 0.5 ml (0.5 mM zawiesina, 0.25  $\mu$ mol, 0.25% mol) zawiesiny **K-XV**. Uzyskano 40.4 mg (96%) produktu w postaci amorficznego osadu.

d.r. = 1.1 : 1, ee = 98% / 99%

HPLC IC, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 206 nm; główny diastereoizomer: tr = 9.4 (główny), 12.3; drugi diastereoizomer: tr = 10.5, 21.0 (główny)

**Dla obu diastereoizomerów:**  $R_f$  = 0.12, 0.18 (heksan/AcOEt 5:1 v:v);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  7.61 – 7.67 (m, 2H), 7.26 – 7.49 (m, 13H), 7.17 – 7.22 (m, 3H), 7.10 – 7.15 (m, 2H), 4.94 – 5.03 (m, 2H), 4.73 – 4.92 (m, 5H), 4.52 (br. s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  199.9, 199.0, 192.7, 190.9, 135.0, 134.9, 134.3, 134.23, 134.20, 134.0, 130.4, 130.2, 130.04, 129.95, 129.7, 129.5, 128.2, 128.0, 126.2, 126.0, 76.2, 75.1, 67.8, 67.7, 42.1 (br.), 41.7 (br.), 30.8, 29.5 (4C niewidoczne); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla  $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4\text{S}+\text{Na}]^+$  443.9876, zmierzone 443.9864

### (2S)-2-[(1R)-1-(4-tert-Butylofenylo)-2-nitroetylo]-1-(fenylosulfanylo)butano-1,3-dion (21d)



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 20.5 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **17h**, 19.6 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **13a** oraz 0.5 ml (0.5 mM zawiesina, 0.25  $\mu$ mol, 0.25% mol) zawiesiny **K-XV**. Uzyskano 30.0 mg (75%) produktu w postaci amorficznego osadu.

d.r. 1.6 : 1, ee = 99% / 98%

$R_f$  = 0.12, 0.18 (heksan/AcOEt 5:1 v:v); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla  $[\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}+\text{Na}]^+$  422.1397, zmierzone 422.1415

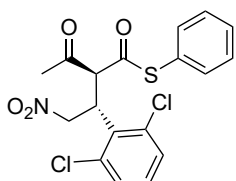
**Pierwszy diastereoizomer:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  7.27 – 7.39 (m, 5H), 7.11 – 7.19 (m, 2H), 6.93 – 6.98 (m, 2H), 4.68 – 4.81 (m, 2H), 4.41 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 1H), 4.25 (ddd,  $J$  = 10.3, 8.1, 4.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.31 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  200.0, 191.3, 151.4, 134.17, 132.4, 130.0, 129.3, 128.2, 126.09, 125.9, 77.8, 69.7, 42.98, 34.58, 31.3, 30.2

HPLC IC, 95:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 205 nm; tr = 26.4 (główny), 29.0

**Drugi diastereoizomer:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  7.42 – 7.48 (m, 3H), 7.27 – 7.39 (m, 4H), 7.11 – 7.19 (m, 2H), 4.68 – 4.81 (m, 2H), 4.30 – 4.39 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.28 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  199.1, 191.9, 151.5, 134.24, 132.5, 130.3, 129.6, 127.6, 126.2, 126.08, 77.4, 70.0, 42.97, 34.55, 31.2, 29.9

HPLC IC, 95:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda$  = 205 nm; tr = 22.4, 57.8 (główny)

### (2S)-2-[(1R)-1-(2,6-Dichlorofenilo)-2-nitroetylo]-1-(fenylosulfanylo)butano-1,3-dion (21e)



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 21.7 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **17i**, 19.4 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **13a** oraz 0.5 ml (0.5 mM zawiesina, 0.25  $\mu$ mol, 0.25% mol) zawiesiny **K-XV**. Uzyskano dwie frakcje produktu jako 28.7 mg (70%, 91% ee, d.r. > 20:1)



pierwszego diastereoizomeru w postaci oleju oraz 6.0 mg (15%, 98% ee, d.r. > 20:1) drugiego diastereoizomeru w postaci oleju.

d.r. 4.8 : 1

**Pierwszy diastereoizomer:**  $R_f = 0.18$  (heksan/AcOEt 5:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.41 – 7.49 (m, 5H), 7.37 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 8.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.18 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.50 (ddd,  $J = 10.9, 10.0, 4.7$  Hz, 1H), 5.19 (dd,  $J = 12.9, 9.9$  Hz, 1H), 4.99 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.74 (dd,  $J = 12.9, 4.7$  Hz, 1H), 2.20 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  198.1, 191.2, 138.1, 134.4, 134.2, 131.2, 130.3, 130.20, 130.16, 129.7, 129.6, 125.8, 74.8, 67.0, 39.2, 29.3 (zahamowana rotacja pierścienia aromatycznego)

HPLC IC, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 205$  nm;  $t_r = 21.1, 25.1$  (główny)

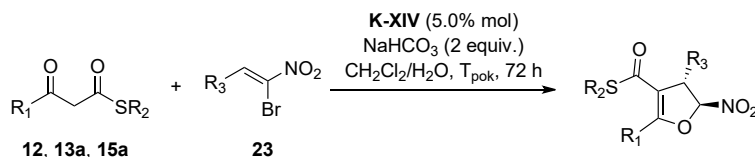
**Drugi diastereoizomer:**  $R_f = 0.12$  (heksan/AcOEt 5:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.29 – 7.40 (m, 5H), 7.22 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.95 – 6.99 (m, 2H), 5.47 (ddd,  $J = 11.3, 9.2, 4.8$  Hz, 1H), 5.12 (dd,  $J = 13.1, 9.2$  Hz, 1H), 4.90 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.78 (dd,  $J = 13.1, 4.8$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  199.0, 190.3, 138.4, 135.2, 133.9, 131.5, 130.0, 129.9, 129.4 (2C), 126.0, 75.1, 66.5, 38.7, 29.5 (zahamowana rotacja pierścienia aromatycznego)

HPLC IC, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 205$  nm;  $t_r = 28.9$  (główny), 36.6

HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S} + \text{Na}]^+$  433.9991, zmierzone 433.9999

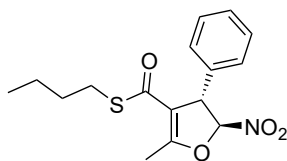
Drugi diastereoizomer otrzymany w innym eksperymencie krystalizował z dichlorometanu po odparowaniu. Kryształy poddano analizie rentgenograficznej w celu ustalenia konfiguracji absolutnej związku, która wykazała konfigurację (2*S*,1'*R*).

### Addycja Michaela *S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego do pochodnych $\beta$ -bromonitrostyrenu – otrzymywanie pochodnych 2,3-dihydrofuranu 24a – 24g, 25a – 25h, 26



Pochodną  $\beta$ -bromonitrostyrenu (0.10 mmol, 1.0 equiv.) i 2.4 mg (5.0  $\mu\text{mol}$ , 5% mol) **K-XIV** rozpuszczono w 0.5 ml dichlorometanu. Po 15 minutach mieszania dodano 0.5 ml (0.4 M) wodnego roztworu NaHCO<sub>3</sub> oraz *S*-tioester (0.10 mmol, 1.0 equiv.) z 0.5 ml dichlorometanu. Mieszaninę intensywnie mieszano przez 3 dni. Po tym czasie rozcieńczono 2 ml octanu etylu i pobrano fazę organiczną. Fazę wodną ekstrahowano 2×2 ml AcOEt, a połączone fazy organiczne suszono nad bezw. NaSO<sub>4</sub>. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku 50:1 objętościowo jako eluent otrzymując produkty w różnej postaci z różnymi wydajnościami.

**(Butylosulfanylo)[(4*S*,5*S*)-4-fenyl-2-metylo-5-nitro-4,5-dihydrofuran-3-ylo]metanon (24a)**



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 22.8 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **23a**, 17.4 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12b** oraz 2.4 mg (5.0  $\mu$ mol, 5% mol) **K-XIV**. Uzyskano 26.3 mg (82%, 95% ee) produktu w postaci bezbarwnego oleju.

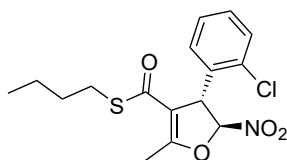
$R_f = 0.25$  (heksan/AcOEt 15:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = +170.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 95% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.33 – 7.42 (m, 3H), 7.24 – 7.28 (m, 2H), 5.72 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 4.71 – 4.73 (m, 1H), 4.37 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 2.89 (dt,  $J = 13.3, 7.3$  Hz, 1H), 2.77 (dt,  $J = 13.3, 7.4$  Hz, 1H), 2.56 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.43 – 1.51 (m, 2H), 1.25 – 1.34 (m, 2H), 0.86 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  185.7, 165.3, 137.3, 129.3, 128.6, 127.3, 114.7, 109.7, 55.7, 31.4, 28.5, 21.9, 14.5, 13.5; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}]^+$  322.1108, zmierzone 322.1123, obliczone dla  $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}-\text{NO}_2]^+$  275.1100, zmierzone 275.1118.

HPLC IE, 97:3 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 262$  nm; tr = 6.7 (główny), 8.0

**Reakcja w większej skali:**

456 mg (2.00 mmol, 1.0 equiv.) **23a** i 48.8 mg (0.1 mmol, 5% mol) **K-XIV** rozpuszczono w 15 ml dichlorometanu. Po 15 minutach mieszania dodano 10 ml (0.4 M) wodnego roztworu  $\text{NaHCO}_3$  oraz 349 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12b** z 5 ml dichlorometanu. Mieszaninę intensywnie mieszano przez 3 dni. Po tym czasie rozdzielono fazy, fazę wodną ekstrahowano 2 $\times$ 20 ml dichlorometanu, a połączone fazy organiczne suszono nad bezw.  $\text{NaSO}_4$ . Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku 50:1 objętościowo jako eluent otrzymując 493 mg (77%, 95% ee) **24a** jako bezbarwny olej.

**(Butylosulfanylo)[(4*S*,5*S*)-4-(2-chlorofenyl)-2-metylo-5-nitro-4,5-dihydrofuran-3-ylo]metanon (24b)**

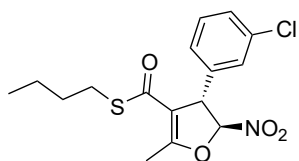


Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 26.4 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **23b**, 17.4 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12b** oraz 2.4 mg (5.0  $\mu$ mol, 5% mol) **K-XIV**. Uzyskano 28.4 mg (80%, 94% ee) produktu w postaci bezbarwnego oleju.

$R_f = 0.20$  (heksan/AcOEt 15:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = +120.8$  ( $c$  0.6,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 94% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.48 – 7.51 (m, 1H), 7.25 – 7.33 (m, 2H), 7.04 – 7.07 (m, 1H), 5.72 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 5.28 – 5.30 (m, 1H), 2.85 – 2.93 (m, 1H), 2.74 – 2.82 (m, 1H), 2.58 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.42 – 1.52 (m, 2H), 1.26 – 1.35 (m, 2H), 0.86 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  185.6, 166.2, 134.3, 134.1, 130.4, 129.9, 128.2, 127.6, 113.8, 109.0, 51.7, 31.4, 28.6, 21.9, 14.5, 13.5; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4\text{S}-\text{NO}_2]^+$  309.0711, zmierzone 309.0740.

HPLC ID, 95:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 264$  nm; tr = 5.8 (główny), 6.6

**(Butylosulfanylo)[(4*S*,5*S*)-4-(3-chlorofenylo)-2-metylo-5-nitro-4,5-dihydrofuran-3-ylo]metanon (24c)**

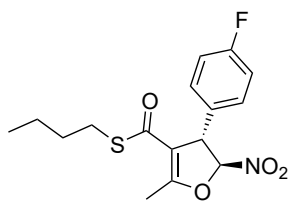


Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 26.2 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **23c**, 17.4 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12b** oraz 2.4 mg (5.0  $\mu$ mol, 5% mol) **K-XIV**. Uzyskano 22.7 mg (64%, 94% ee) produktu w postaci bezbarwnego oleju.

$R_f = 0.20$  (heksan/AcOEt 15:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = +144.4$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 94% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.48 – 7.51 (m, 1H), 7.25 – 7.33 (m, 2H), 7.04 – 7.07 (m, 1H), 5.72 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 5.28 – 5.30 (m, 1H), 2.85 – 2.93 (m, 1H), 2.74 – 2.82 (m, 1H), 2.58 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.42 – 1.52 (m, 2H), 1.26 – 1.35 (m, 2H), 0.86 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  185.6, 166.2, 134.3, 134.1, 130.4, 129.9, 128.2, 127.6, 113.8, 109.0, 51.7, 31.4, 28.6, 21.9, 14.5, 13.5; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4\text{S}-\text{NO}_2]^+$  309.0711, zmierzone 309.0720.

HPLC IE, 97:3 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 264$  nm;  $t_r = 6.2$  (główny), 6.8

**(Butylosulfanylo)[(4*S*,5*S*)-4-(4-fluorofenylo)-2-metylo-5-nitro-4,5-dihydrofuran-3-ylo]metanon (24d)**

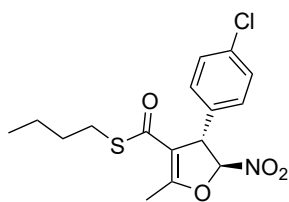


Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 24.6 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **23d**, 17.4 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12b** oraz 2.4 mg (5.0  $\mu$ mol, 5% mol) **K-XIV**. Uzyskano 25.2 mg (74%, 95% ee) produktu w postaci bezbarwnego oleju.

$R_f = 0.25$  (heksan/AcOEt 15:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = +150.3$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 95% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.21 – 7.26 (m, 2H), 7.06 – 7.12 (m, 1H), 5.69 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 4.69 – 4.72 (m, 1H), 2.85 – 2.93 (m, 1H), 2.75 – 2.83 (m, 1H), 2.56 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.42 – 1.52 (m, 2H), 1.27 – 1.35 (m, 2H), 0.86 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  185.6, 165.4, 162.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 248$  Hz), 133.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.3$  Hz), 129.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.4$  Hz), 116.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.8$  Hz), 114.7, 109.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 1.5$  Hz), 55.0, 31.4, 28.6, 21.9, 14.5, 13.5;  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -112.89 (tt,  $J = 8.5, 5.1$  Hz, 1F), -113.28 (tt,  $J = 8.4, 5.2$  Hz, 1F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FNO}_4\text{S}-\text{NO}_2]^+$  293.1006, zmierzone 293.0981.

HPLC IE, 97:3 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 262$  nm;  $t_r = 6.4$  (główny), 7.9

**(Butylosulfanylo)[(4*S*,5*S*)-4-(4-chlorofenylo)-2-metylo-5-nitro-4,5-dihydrofuran-3-ylo]metanon (24e)**



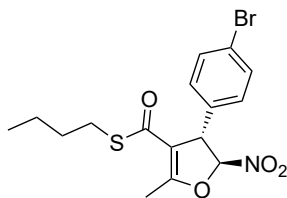
Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 26.2 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **23e**, 17.4 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12b** oraz 2.4 mg (5.0  $\mu$ mol, 5% mol) **K-XIV**. Uzyskano 31.4 mg (88%, 94% ee) produktu w postaci bezbarwnego oleju.

$R_f = 0.27$  (heksan/AcOEt 15:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = +136.6$  ( $c$  0.75,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 94% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.35 – 7.40 (m, 2H), 7.18 – 7.23 (m, 1H), 5.68 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.68 – 4.71 (m, 1H), 2.85 – 2.93 (m, 1H), 2.75 – 2.83 (m, 1H), 2.56 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.42 – 1.52 (m, 2H), 1.27 – 1.37 (m, 2H), 0.87 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  185.5, 165.6, 135.8, 134.6, 129.6, 128.7, 114.5, 109.3, 55.1,

31.4, 28.6, 21.9, 14.6, 13.5; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[C_{16}H_{18}ClNO_4S-NO_2]^+$  309.0711, zmierzone 309.0740.

HPLC IC, 95:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 261$  nm;  $t_r = 5.4$  (główny), 6.2

#### [(4*S*,5*S*)-4-(4-Bromofenyl)-2-metylo-5-nitro-4,5-dihydrofuran-3-yl](butylosulfanylo)metanon (24f)

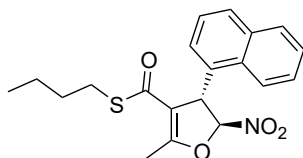


Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 30.7 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **23f**, 17.4 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12b** oraz 2.4 mg (5.0  $\mu$ mol, 5% mol) **K-XIV**. Uzyskano 34.9 mg (87%, 95% ee) produktu w postaci bezbarwnego oleju.

$R_f = 0.25$  (heksan/AcOEt 15:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = +131.9$  ( $c$  0.75,  $CH_2Cl_2$ , 95% ee);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$  + TMS)  $\delta$  7.51 – 7.55 (m, 2H), 7.12 – 7.16 (m, 1H), 5.68 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 4.67 – 4.69 (m, 1H), 2.85 – 2.93 (m, 1H), 2.75 – 2.83 (m, 1H), 2.56 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.43 – 1.52 (m, 2H), 1.26 – 1.35 (m, 2H), 0.87 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$  + TMS)  $\delta$  185.5, 165.6, 136.3, 132.5, 129.0, 122.7, 114.4, 109.2, 55.2, 31.4, 28.6, 21.9, 14.6, 13.5; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[C_{16}H_{18}BrNO_4S-NO_2]^+$  353.0205, zmierzone 353.0216.

HPLC IE, 95:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 236$  nm;  $t_r = 6.0$  (główny), 7.6

#### (Butylosulfanylo)[(4*S*,5*S*)-2-metylo-4-(naftalen-1-yl)-5-nitro-4,5-dihydrofuran-3-yl]metanon (24g)

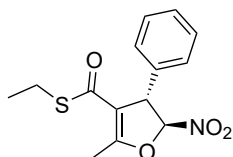


Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 27.9 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **23g**, 17.4 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12b** oraz 2.4 mg (5.0  $\mu$ mol, 5% mol) **K-XIV**. Uzyskano 32.5 mg (88%, 89% ee) produktu w postaci brązowego oleju.

$R_f = 0.23$  (heksan/AcOEt 15:1 v:v);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$  + TMS)  $\delta$  8.46 – 8.54 (m, 1H), 7.93 – 7.97 (m, 1H), 7.86 – 7.89 (m, 1H), 7.69 – 7.75 (m, 1H), 7.58 – 7.63 (m, 1H), 7.42 – 7.46 (m, 1H), 7.21 – 7.25 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.58 (br. s, 1H), 2.83 – 2.90 (m, 1H), 2.69 – 2.77 (m, 1H), 2.64 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.39 – 1.47 (m, 2H), 1.22 – 1.30 (m, 2H), 0.82 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$  + TMS)  $\delta$  186.0, 166.0, 134.3, 131.9, 131.0, 129.5, 129.2, 127.4, 126.3, 125.4, 124.4 (br.), 122.9, 113.7, 109.1, 51.1 (br.), 31.4, 28.5, 21.9, 14.6, 13.5; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[C_{20}H_{21}NO_4S-NO_2]^+$  325.1257, zmierzone 325.1274.

HPLC IE, 95:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 222$  nm;  $t_r = 6.0$  (główny), 7.6

#### (Etylosulfanylo)[(4*S*,5*S*)-4-fenyl-2-metylo-5-nitro-4,5-dihydrofuran-3-yl]metanon (25a)



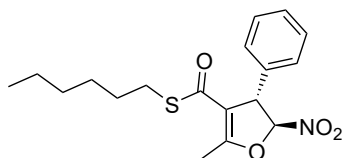
Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 22.8 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **23a**, 14.6 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12a** oraz 2.4 mg (5.0  $\mu$ mol, 5% mol) **K-XIV**. Uzyskano 27.5 mg (94%, 95% ee) produktu w postaci bezbarwnego oleju.

$R_f = 0.22$  (heksan/AcOEt 15:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = +166.4$  ( $c$  1.0,  $CH_2Cl_2$ , 95% ee);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$  + TMS)  $\delta$  7.33 – 7.43 (m, 3H), 7.24 – 7.29 (m, 2H), 5.72 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.69 – 4.73

(m, 1H), 2.84 – 2.94 (m, 1H), 2.73 – 2.83 (m, 1H), 2.57 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.18 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  185.7, 165.4, 137.3, 129.3, 128.6, 127.3, 114.6, 109.7, 55.7, 23.3, 14.53, 14.50; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}-\text{NO}_2]^+$  247.0787, zmierzone 247.0823

HPLC IE, 97:3 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 262$  nm;  $t_r = 7.1$  (główny), 8.8

#### [(4*S*,5*S*)-4-Fenyl-2-metylo-5-nitro-4,5-dihydrofuran-3-yl]o(heksylosulfanylo)metanon (25b)

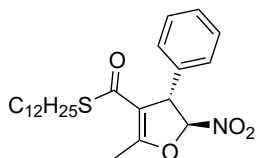


Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 22.8 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **23a**, 20.6 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12c** oraz 2.4 mg (5.0  $\mu\text{mol}$ , 5% mol) **K-XIV**. Uzyskano 32.1 mg (92%, 95% ee) produktu w postaci bezbarwnego oleju.

$R_f = 0.29$  (heksan/AcOEt 15:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = +130.1$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 95% ee);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.33 – 7.43 (m, 3H), 7.24 – 7.28 (m, 2H), 5.72 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.70 – 4.74 (m, 1H), 2.83 – 2.92 (m, 1H), 2.72 – 2.81 (m, 1H), 2.57 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.43 – 1.52 (m, 2H), 1.20 – 1.30 (m, 4H), 0.85 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  185.8, 165.3, 137.3, 129.3, 128.6, 127.3, 114.7, 109.7, 55.7, 31.2, 29.3, 28.8, 28.5, 22.5, 14.5, 14.0; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}-\text{NO}_2]^+$  303.1413, zmierzone 303.1413.

HPLC IE, 95:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 263$  nm;  $t_r = 5.5$  (główny), 6.5

#### (Dodecylsulfanylo)[(4*S*,5*S*)-4-fenyl-2-metylo-5-nitro-4,5-dihydrofuran-3-yl]metanon (25c)

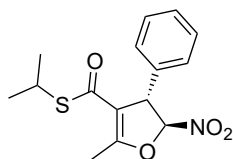


Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 22.8 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **23a**, 28.6 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12d** oraz 2.4 mg (5.0  $\mu\text{mol}$ , 5% mol) **K-XIV**. Uzyskano 36.5 mg (84%, 95% ee) produktu w postaci bezbarwnego oleju.

$R_f = 0.27$  (heksan/AcOEt 20:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = +120.1$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 95% ee);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.32 – 7.42 (m, 3H), 7.24 – 7.28 (m, 2H), 5.72 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 4.70 – 4.73 (m, 1H), 2.87 (dt,  $J = 13.3, 7.3$  Hz, 1H), 2.76 (dt,  $J = 13.3, 7.4$  Hz, 1H), 2.56 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.44 – 1.51 (m, 2H), 1.18 – 1.31 (m, 18H), 0.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  185.7, 165.3, 137.3, 129.3, 128.6, 127.3, 114.7, 109.7, 55.7, 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3 (2C), 29.1, 28.9, 28.8, 22.7, 14.5, 14.1; HRMS nie zmierzono ze względu na wysoką fragmentację związku.

HPLC IE, 95:5 (heksan/izopropanol), 0.8 ml/min,  $\lambda = 263$  nm;  $t_r = 6.1$  (główny), 7.0

#### [(4*S*,5*S*)-4-Fenyl-2-metylo-5-nitro-4,5-dihydrofuran-3-yl]o(izopropylsulfanylo)metanon (25d)

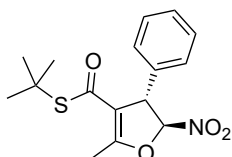


Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 22.8 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **23a**, 15.9 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12e** oraz 2.4 mg (5.0  $\mu\text{mol}$ , 5% mol) **K-XIV**. Uzyskano 21.0 mg (68%, 92% ee) produktu w postaci bezbarwnego oleju.

$R_f = 0.23$  (heksan/AcOEt 15:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.33 – 7.42 (m, 3H), 7.23 – 7.27 (m, 2H), 5.70 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 4.68 – 4.70 (m, 1H), 3.63 (sept.,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.56 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.19 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  185.9, 165.2, 137.3, 129.3, 128.6, 127.3, 114.8, 109.7, 55.7, 34.9, 23.0, 22.8, 14.5; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}-\text{NO}_2]^+$  261.0944, zmierzone 261.0976.

HPLC IE, 97:3 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 262$  nm; tr = 6.0 (główny), 6.6

**(*tert*-Butylosulfanylo)[(4*S*,5*S*)-4-fenyl-2-metylo-5-nitro-4,5-dihydrofuran-3-yl]metanon (25e)**



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 22.8 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **23a**, 17.7 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12h** oraz 2.4 mg (5.0  $\mu\text{mol}$ , 5% mol) **K-XIV**. Uzyskano 17.4 mg (54%, 97% ee) produktu w postaci bezbarwnego oleju.

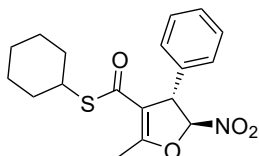
$R_f = 0.27$  (heksan/AcOEt 15:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = +139.1$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 97% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.32 – 7.42 (m, 3H), 7.23 – 7.27 (m, 2H), 5.67 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.67 – 4.69 (m, 1H), 2.54 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.39 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  186.7, 164.8, 137.4, 129.3, 128.5, 127.2, 115.2, 109.6, 55.8, 48.9, 29.9, 14.6;

HRMS nie zmierzono ze względu na wysoką fragmentację związku

HPLC ID, 99:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 263$  nm; tr = 8.6 (główny), 9.7

Produkt otrzymano również z procedurą, w której po 64 godzinach mieszania dodano 12.2 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) DMAP i mieszano dodatkowe 4 godziny. Uzyskano 27.1 mg (84%, 97% ee) **25e** w postaci bezbarwnego oleju.

**(Cykloheksylosulfanylo)[(4*S*,5*S*)-4-fenyl-2-metylo-5-nitro-4,5-dihydrofuran-3-yl]metanon (25f)**

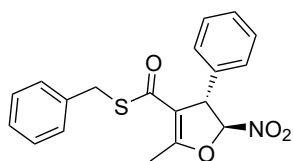


Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 22.8 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **23a**, 20.0 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12j** oraz 2.4 mg (5.0  $\mu\text{mol}$ , 5% mol) **K-XIV**. Uzyskano 26.6 mg (77%, 95% ee) produktu w postaci bezbarwnego oleju.

$R_f = 0.27$  (heksan/AcOEt 15:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = +121.7$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 95% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.32 – 7.42 (m, 3H), 7.23 – 7.28 (m, 2H), 5.71 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.68 – 4.71 (m, 1H), 3.45 – 3.53 (m, 1H), 2.56 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.83 – 1.89 (m, 1H), 1.74 – 1.82 (m, 1H), 1.50 – 1.70 (m, 3H), 1.16 – 1.42 (m, 5H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  185.6, 165.2, 137.3, 129.3, 128.5, 127.3, 114.9, 109.7, 55.8, 42.5, 33.0, 32.9, 25.99, 25.95, 25.5, 14.6; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}-\text{NO}_2]^+$  301.1257, zmierzone 301.1239.

HPLC IE, 97:3 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 264$  nm; tr = 6.5 (główny), 7.4

**(Benzylosulfanylo)[(4*S*,5*S*)-4-fenyl-2-metylo-5-nitro-4,5-dihydrofuran-3-ylo]metanon (25g)**



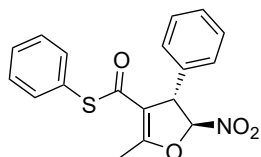
Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 22.8 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **23a**, 20.7 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12m** oraz 2.4 mg (5.0  $\mu$ mol, 5% mol) **K-XIV**. Uzyskano 30.5 mg (77%, 95% ee) produktu w postaci bezbarwnych igieł.

Próbkę 29.3 mg (95% ee) po oczyszczeniu chromatograficznym rekrytalizowano w metanolu uzyskując 20.2 mg (>99% ee) produktu w postaci bezbarwnych igieł, które poddano analizie rentgenografii strukturalnej, która wykazała konfigurację (4*S*,5*S*).

$R_f = 0.16$  (heksan/AcOEt 15:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = +151.0$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , >99% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.32 – 7.42 (m, 3H), 7.17 – 7.29 (m, 7H), 5.71 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.69 – 4.72 (m, 1H), 4.17 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 3.98 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 2.57 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  184.8, 165.9, 137.1, 137.0, 129.4, 128.9, 128.7, 128.6, 127.33, 127.27, 114.3, 109.6, 55.6, 33.0, 14.6; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}-\text{NO}_2]^+$  309.0944, zmierzone 309.0970.

HPLC IE, 95:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 263$  nm;  $t_r = 7.5$  (główny), 8.2

**[(4*S*,5*S*)-4-Fenyl-2-metylo-5-nitro-4,5-dihydrofuran-3-ylo](fenylosulfanylo)metanon (25h)**



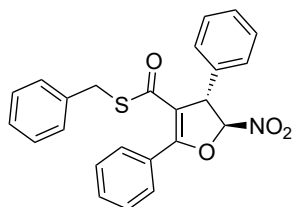
Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 22.8 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **23a**, 20.0 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **13a** oraz 2.4 mg (5.0  $\mu$ mol, 5% mol) **K-XIV**. Uzyskano 21.9 mg (40%, 83% ee) produktu w postaci bezbarwnego oleju.

Produkt otrzymano również z procedurą, w której po 15 godzinach mieszania dodano 12.2 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) DMAP i mieszano dodatkowe 4 godziny. Uzyskano 11.3 mg (33%, 95% ee) **25h** w postaci bezbarwnego oleju.

$R_f = 0.16$  (heksan/AcOEt 15:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = +115.3$  ( $c$  0.47,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 95% ee);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.27 – 7.45 (m, 10H), 5.78 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.79 – 4.82 (m, 1H), 2.56 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  184.1, 166.8, 137.1, 135.0, 134.9, 129.6, 129.5, 129.2, 128.8, 127.4, 114.0, 109.8, 55.6, 14.6; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}-\text{NO}_2]^+$  295.0787, zmierzone 295.0812.

HPLC IE, 97:3 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 263$  nm;  $t_r = 9.1$  (główny), 10.5

**(Benzylosulfanylo)[(4*S*,5*S*)-2,4-difenyl-5-nitro-4,5-dihydrofuran-3-ylo]metanon (26)**



Produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 22.8 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **23a**, 27.0 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **15a** oraz 2.4 mg (5.0  $\mu$ mol, 5% mol) **K-XIV**. Po 4 dniach trwania reakcji uzyskano 18.0 mg (43%, 86% ee) produktu w postaci amorficznego osadu.

Produkt otrzymano również z procedurą, w której po 96 godzinach mieszania dodano 12.2 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) DMAP i mieszano dodatkowe 4 godziny. Uzyskano 27.9 mg (67%, 98% ee) **26** w postaci amorficznego osadu.

$R_f = 0.14$  (heksan/AcOEt 15:1 v:v);  $[\alpha]_D$  nie mierzono;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  8.02 – 8.08 (m, 2H), 7.55 – 7.61 (m, 1H), 7.48 – 7.54 (m, 2H), 7.34 – 7.46 (m, 5H), 7.19 – 7.25

(m, 3H), 7.12 – 7.18 (m, 2H), 5.81 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 4.94 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 3.97 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  184.4, 162.6, 137.1, 136.8, 132.2, 130.1, 129.5, 128.9, 128.8, 128.6, 128.2, 127.44, 127.38, 127.3, 113.6, 108.7, 56.9, 33.4; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}]^+$  418.1108, zmierzone 418.1116.

HPLC IB, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 296$  nm;  $t_r = 6.1, 7.1$  (główny)

## Eksperyment konkurencyjności *S*-tioestru i estru w reakcji addycji Michaela do $\beta$ -bromonitrostyrenu

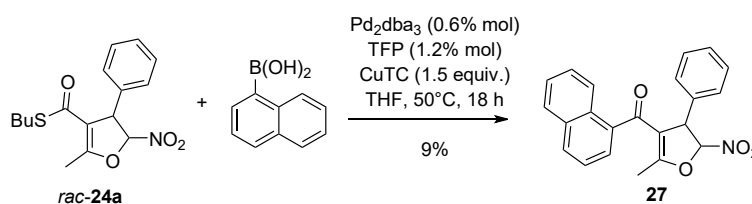
### Reakcja ze Schematu 103.

22.7 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **23a** i 4.9 mg (0.010 mmol, 10% mol) **K-XIV** rozpuszczono w 0.5 ml dichlorometanu. Po 15 minutach mieszania dodano 0.5 ml (0.4 M) wodnego roztworu  $\text{NaHCO}_3$  oraz roztwór 13.0 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) acetylooctanu etylu i 14.7 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv.) **12a** w 0.5 ml dichlorometanu. Mieszaninę intensywnie mieszano przez 6 godzin aż do pełnej konwersji **23a**. Po tym czasie rozcieńczono 2 ml octanu etylu i pobrano fazę organiczną. Fazę wodną ekstrahowano  $2 \times 2$  ml AcOEt, a połączone fazy organiczne suszono nad bezw.  $\text{NaSO}_4$ . Roztwór przepuszczono przez 15 g żelu krzemionkowego przemywając 80 ml octanu etylu. Po odparowaniu rozpuszczalnika analiza  $^1\text{H}$  NMR wykazała stosunek produktu tioestrowego do estrowego 74:26 molowo. Ponownie rozpuszczono mieszaninę w 1 ml dichlorometanu i dodano 12.2 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) DMAP i mieszano 4 godziny. Przepuszczono przez 15 g żelu krzemionkowego przemywając 80 ml octanu etylu. Po odparowaniu rozpuszczalnika analiza  $^1\text{H}$  NMR wykazała stosunek produktu tioestrowego do estrowego 81:19 molowo.

## Reakcja sprzęgania Liebeskinda-Sroglą racemicznej próbki *rac*-**24a**

### 3-Fenyl-5-metylo-4-(naftaleno-1-karbonylo)-2-nitro-2,3-dihydrofuran (**27**)

Wykorzystano procedurę literaturową.<sup>276</sup>



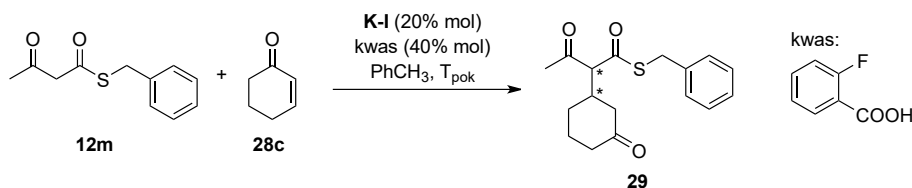
W suchej próbówce ciśnieniowej umieszczono 97.3 mg (0.30 mmol, 1.0 equiv.) *rac*-**24a**, 56.9 mg (0.33 mmol, 1.1 equiv.) kwasu 1-naftyloboronowego, 1.6 mg (0.002 mmol, 0.6% mol)  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ , 2.0 mg (0.008, 2% mol) TFP, 86.3 mg (0.45 mmol, 1.5 equiv.) tiofeno-2-karboksylanu miedzi (I) i 3.6 ml suchego THF. Mieszano w atmosferze argonu w temperaturze  $50^\circ\text{C}$  przez 72 godzin. Mieszaninę przepuszczono przez sączek z warstwą 15 g celitu na warstwie 15 g żelu krzemionkowego przemywając 60 ml octanu etylu. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w gradiencie od 99:1 do 1:1 objętościowo jako eluent otrzymując produkt w postaci brązowiejącego oleju.

$R_f = 0.12$  (heksan/AcOEt 15:1 v:v);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.90 – 7.93 (m, 2H), 7.84 – 7.88 (m, 1H), 7.72 – 7.77 (m, 1H), 7.61 – 7.65 (m, 1H), 7.41 – 7.53 (m, 3H), 7.28 – 7.38 (m, 3H), 7.16 – 7.20 (m, 2H), 5.88 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 4.78 – 4.81 (m, 1H), 1.91 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_4-\text{NO}_2]^+$  313.1223, zmierzone 313.1238.



## Addycje *S*-tioestrów kwasu acetylotiooctowego do innych akceptorów Michaela

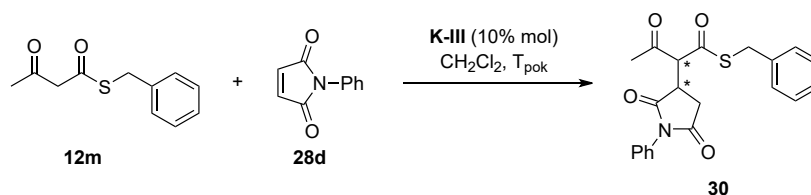
### 1-(Benzylosulfanylo)-2-(3-oksocykloheksylo)butano-1,3-dion (29)



9.8 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **28c**, 6.5 mg (0.02 mmol, 20% mol) **K-I** oraz 5.5 mg (0.04 mmol, 40% mol) kwasu 2-fluorobenzoesowego zawieszono w 0.7 ml toluenu. Po 15 minutach mieszania dodano 20.6 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12m** z 0.3 ml toluenu. Mieszano w temperaturze pokojowej monitorując postęp reakcji za pomocą analizy TLC (zwykle przez 72 godziny). Mieszaninę przepuszczono przez warstwę żelu krzemionkowego (15 g) przemywając 80 ml octanu etylu i odparowano rozpuszczalnik poddając analizie otrzymany surowy produkt.

**Dla obu diastereoizomerów:**  $R_f = 0.17$  (heksan/AcOEt 3:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.23 – 7.34 (m, 10H), 4.18 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.64 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 3.62 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 2.64 – 2.77 (m, 2H), 2.22 – 2.46 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.98 – 2.14 (m, 4H), 1.77 – 1.91 (m, 2H), 1.61 – 1.74 (m, 2H), 1.32 – 1.45 (m, 2H); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S} + \text{Na}]^+$  327.1025, zmierzone 327.1032.

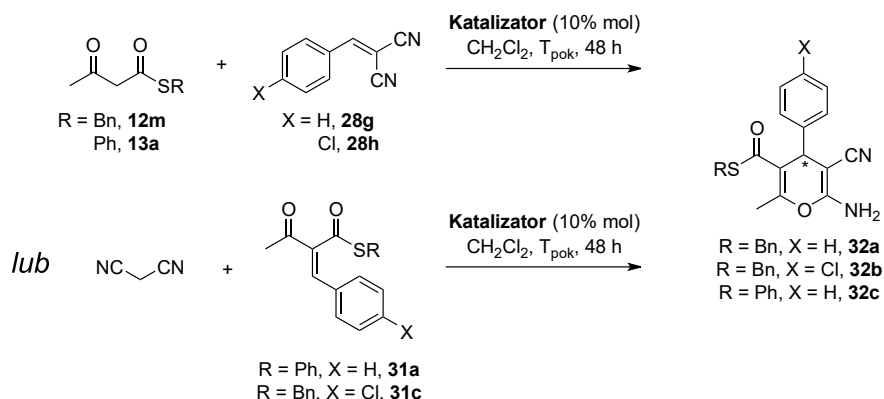
### 3-[1-(Benzylosulfanylo)-1,3-dioksobutan-2-yl]-1-fenylpirolidyno-2,5-dion (30)



17.3 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **28d** i 5.8 mg (0.01 mmol, 10% mol) **K-III** zawieszono w 0.7 ml suchego dichlorometanu. Po 15 minutach mieszania dodano 20.5 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12m** z 0.3 ml dichlorometanu. Mieszano w temperaturze pokojowej monitorując postęp reakcji za pomocą analizy TLC przez 48 godzin. Mieszaninę przepuszczono przez warstwę żelu krzemionkowego (15 g) przemywając 80 ml octanu etylu i odparowano rozpuszczalnik poddając analizie otrzymany surowy produkt.

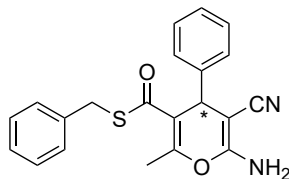
**Dla obu diastereoizomerów:**  $R_f = 0.16$  (heksan/AcOEt 3:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.22 – 7.50 (m, 10H, gł. diast.; 8H, 2. diast.), 7.11 – 7.15 (m, 2H, 2. diast.), 4.47 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H, gł. diast.), 4.43 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H, gł. diast.), 4.23 – 4.28 (m, 2H, gł. diast.; 1H, 2. diast.), 4.13 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H, 2. diast.), 3.65 – 3.71 (m, 1H, 2. diast.), 3.27 – 3.33 (m, 1H, gł. diast.), 3.07 (dd,  $J = 18.8, 9.6$  Hz, 1H, 2. diast.), 2.97 (dd,  $J = 18.4, 5.8$  Hz, 1H, gł. diast.), 2.802 (dd,  $J = 18.8, 5.8$  Hz, 1H, 2. diast.), 2.800 (dd,  $J = 18.4, 9.7$  Hz, 1H, gł. diast.), 2.34 (s, 3H, 2. diast.), 2.21 (s, 3H, gł. diast.); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S} + \text{H}]^+$  382.1108, zmierzone 382.1122.

## Otrzymywanie pochodnych 4*H*-piranu 32a – 32c



Akceptor (0.10 mmol, 1.0 equiv.) i katalizator (0.01 mmol, 10% mol) zawieszono w 0.7 ml suchego dichlorometanu. Po 15 minutach mieszania dodano donor (0.10 mmol, 1.0 equiv.) z 0.3 ml dichlorometanu. Mieszano w temperaturze pokojowej monitorując postęp reakcji za pomocą analizy TLC przez 48 godzin. Mieszaninę przepuszczono przez warstwę żelu krzemionkowego (15 g) przemywając 80 ml octanu etylu. Odparowano rozpuszczalnik poddając analizie otrzymany surowy produkt.

### 2-Amino-5-[(benzylosulfanylo)karbonylo]-4-fenyl-6-metylo-4*H*-pirano-3-karbonitryl (32a)



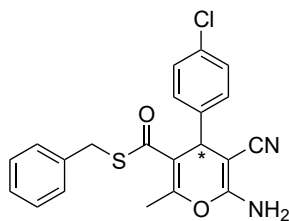
Surowy produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 15.3 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **28g**, 21.3 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12m** oraz 5.0 mg (0.01 mmol, 10% mol) **K-XIV**. Konwersja wyniosła 76%, przy 23% ee.

Surowy produkt otrzymano również zgodnie z procedurą opisaną powyżej z dodatkiem 31.7 mg sit molekularnych 4Å wykorzystując 15.3 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **28g**, 20.6 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12m** oraz 5.0 mg (0.01 mmol, 10% mol) **K-XIV**. Konwersja wyniosła 88%, przy 25% ee.

$R_f = 0.06$  (heksan/AcOEt 5:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.28 – 7.32 (m, 2H), 7.18 – 7.25 (m, 6H), 7.08 – 7.13 (m, 2H) 4.54 (s, 1H), 4.49 (br. s, 2H), 4.09 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.00 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 2.30 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$  363.1162, zmierzone 363.1173.

HPLC IB, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 241$  nm;  $t_r = 6.1, 7.2$  (główny)

### 2-Amino-5-[(benzylosulfanylo)karbonylo]-4-(4-chlorofenyl)-6-metylo-4*H*-pirano-3-karbonitryl (32b)



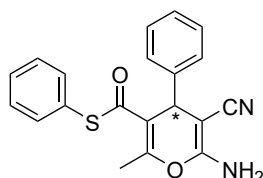
Surowy produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 19.0 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **28h**, 20.8 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12m** oraz 4.8 mg (0.01 mmol, 10% mol) **K-XIV**. Konwersja wyniosła 94%, przy 14% ee.

Surowy produkt otrzymano również zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 33.0 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **31c**, 6.6 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) malononitrylu oraz 4.8 mg (0.01 mmol, 10% mol) **K-XIV**. Konwersja wyniosła 100%, przy 22% ee.

$R_f = 0.12$  (heksan/AcOEt 3:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.20 – 7.27 (m, 5H), 7.07 – 7.14 (m, 4H), 7.08 – 7.13 (m, 2H) 4.55 (br. s, 2H), 4.51 – 4.53 (m, 1H), 4.07 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.02 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 2.28 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  190.5, 157.5, 153.3, 141.0, 136.8, 133.3, 129.1, 129.0, 128.7, 127.3, 118.6, 114.2, 61.6, 39.0, 33.4, 18.5; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$  397.0772, zmierzone 397.0780.

HPLC IA, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 204$  nm;  $t_r = 9.4$  (główny), 10.6

## 2-Amino-4-fenyl-5-[(fenylosulfanylo)karbonylo]-6-metylo-4H-pirano-3-karbonitryl (32c)



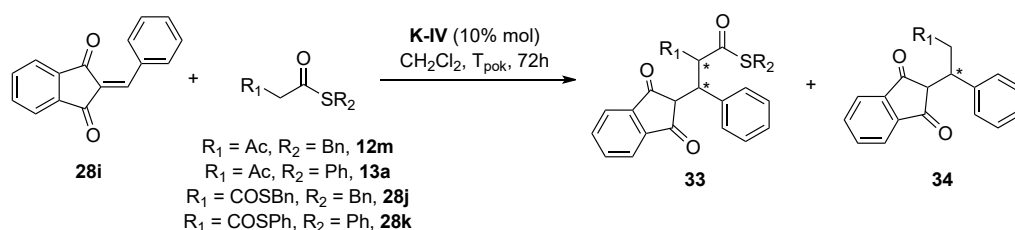
Surowy produkt otrzymano zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 15.3 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **28g**, 19.6 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **13a** oraz 5.9 mg (0.01 mmol, 10% mol) **K-III**. Konwersja wyniosła 78%, przy 7% ee.

Surowy produkt otrzymano również zgodnie z procedurą opisaną powyżej wykorzystując 28.2 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **31a**, 6.6 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) malononitrylu oraz 6.0 mg (0.01 mmol, 10% mol) **K-III**. Konwersja wyniosła 100%, przy 14% ee.

$R_f = 0.06$  (heksan/AcOEt 5:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.33 – 7.39 (m, 5H), 7.27 – 7.31 (m, 3H), 7.19 – 7.23 (m, 2H), 4.43 – 4.45 (m, 1H), 4.52 (br. s, 2H), 2.30 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$  349.1005, zmierzone 349.1019 (związek bardzo słabo się jonizuje).

HPLC IC, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 239$  nm;  $t_r = 7.2, 8.8$  (główny)

## Addycja S-tioestrów do benzylidenoindano-1,3-dionu

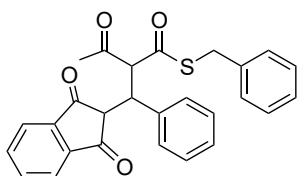


23.3 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **28i** i 6.3 mg (0.01 mmol, 10% mol) **K-IV** zawieszono w 0.7 ml suchego dichlorometanu. Po 15 minutach mieszania dodano donor (0.10 mmol, 1.0 equiv.) z 0.3 ml dichlorometanu. Mieszano w temperaturze pokojowej monitorując postęp reakcji za pomocą analizy TLC przez 72 godziny. Mieszaninę przepuszczono przez warstwę żelu krzemionkowego (15 g) przemycając 80 ml octanu etylu. Odparowano rozpuszczalnik poddając analizie otrzymany surowy produkt.

- $R_1 = \text{Ac}$ ,  $R_2 = \text{Bn}$

W reakcji 23.3 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **28i**, 20.5 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **12m** oraz 6.3 mg (0.01 mmol, 10% mol) **K-IV** otrzymano mieszaninę produktu addycji **33a** oraz produktu addycji z następczą eliminacją grupy tioestrowej **34a** w stosunku 60 : 40 molowo. Konwersja 59%.

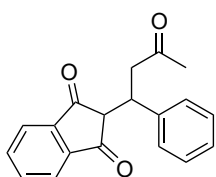
**2-{2-[(Benzylosulfanylo)karbonylo]-1-fenylobutylo-3-okso}-2,3-dihydro-1H-indeno-1,3-dion (33a)**



d.r. = 2 : 1

**Dla obu diastereoizomerów:**  $R_f = 0.07$  (heksan/AcOEt 5:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  5.36 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H, 2. diast.), 5.27 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H, gł. diast.), 4.50 (dd,  $J = 12.2, 3.9$  Hz, 1H, 2. Diast.), 4.45 (dd,  $J = 11.9, 4.7$  Hz, 1H, gł. diast.), 4.23 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H, 2. Diast.), 4.41 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H, 2. Diast.), 3.98 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H, gł. diast.), 3.89 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H, gł. diast.), 3.47 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H, gł. diast.), 3.32 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H, 2. diast.), 2.44 (s, 3H, gł. diast.), 2.01 (s, 3H, 2. diast.), *protony części aromatycznej trudne do interpretacji (28H)*; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}+\text{Na}]^+$  465.1131, zmierzone 465.0905 ( $\Delta m = -49$  ppm).

**2-(1-Fenylobutylo-3-okso)-2,3-dihydro-1H-indeno-1,3-dion (34a)**



$R_f = 0.04$  (heksan/AcOEt 5:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.84 – 7.87 (m, 1H), 7.78 – 7.81 (m, 1H), 7.67 – 7.74 (m, 2H), 7.09 – 7.18 (m, 4H), 7.03 – 7.08 (m, 1H), 4.06 – 4.12 (m, 1H), 3.63 (dd,  $J = 18.1, 9.4$  Hz, 1H), 3.46 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 18.1, 5.7$  Hz, 1H), 2.18 (s, 3H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  207.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 200.6 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 199.5 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 142.7 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 142.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 140.3 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 135.49, 135.47, 128.5, 128.4, 127.2, 123.0, 122.9, 56.7, 45.8 ( $\text{CH}_2$ ), 39.4, 30.5; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3+\text{Na}]^+$  315.0992, zmierzone 315.1037 ( $\Delta m = 14$  ppm).

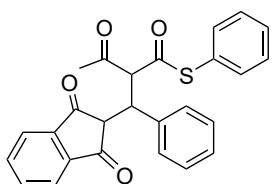
HPLC IE, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 223$  nm; tr = 18.3, 19.5 (główny)

*Nie zmierzono nadmiaru enancjomerycznego ze względu na nakładanie się produktów na HPLC.*

- $R_1 = \text{Ac}$ ,  $R_2 = \text{Ph}$

W reakcji 23.4 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **28i**, 19.5 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **13a** oraz 6.2 mg (0.01 mmol, 10% mol) **K-IV** otrzymano śladowe ilości produktu addycji **33b** oraz głównie produkt addycji z następczą eliminacją grupy tioestrowej **34a** (22% ee). Konwersja 85%.

**2-{1-Fenylobutylo-2-[(fenylosulfanylo)karbonylo]-3-okso}-2,3-dihydro-1H-indeno-1,3-dion (33b)**



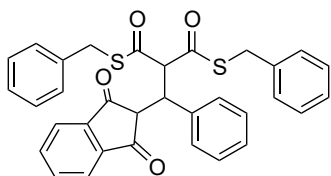
*Otrzymano zbyt małą ilość produktu właściwego, żeby poprawnie oznaczyć pasma widma NMR.*

HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}+\text{Na}]^+$  415.0975, zmierzone 415.1037 ( $\Delta m = 15$  ppm).

- $R_1 = \text{COSBn}$ ,  $R_2 = \text{Bn}$

W reakcji 23.5 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **28i**, 31.5 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) ditiomalonianu di-*S*-benzylu oraz 6.4 mg (0.01 mmol, 10% mol) **K-IV** otrzymano głównie produkt addycji **33c**. Konwersja 59%.

**2-[3-(Benzylosulfanylo)-2-[(benzylosulfanylo)karbonylo]-3-okso-1-fenylopropylo]-2,3-dihydro-1*H*-indeno-1,3-dion (33c)**

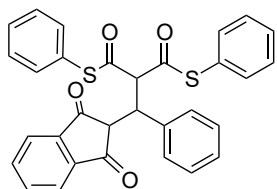


$R_f = 0.12$  (heksan/AcOEt 5:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.84 – 7.88 (m, 1H), 7.65 – 7.77 (m, 3H), 7.19 – 7.27 (m, 5H), 7.08 – 7.17 (m, 5H), 7.00 – 7.06 (m, 3H), 6.81 – 6.86 (m, 2H), 5.39 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.58 (dd,  $J = 12.0, 4.0$  Hz, 1H), 4.22 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 3.99 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 3.85 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.32 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  199.9, 197.8, 192.4, 191.2, 142.4, 142.3, 136.4, 136.3, 135.7, 135.6, 135.5, 129.2, 128.9, 128.7, 128.5, 128.42, 128.36, 127.6, 127.4, 127.1, 123.1, 122.9, 68.8, 55.0, 44.7, 34.2, 33.5; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}_2 + \text{Na}]^+$  573.1165, zmierzone 573.0988 ( $\Delta m = -31$  ppm).

- $R_1 = \text{COSPh}$ ,  $R_2 = \text{Ph}$

W reakcji 23.5 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **28i**, 28.8 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) ditiomalonianu di-*S*-fenylo oraz 6.5 mg (0.01 mmol, 10% mol) **K-IV** otrzymano mieszaninę produktu addycji **33d** oraz produktu addycji (47% ee) z następczą eliminacją grupy tioestrowej **34b** w stosunku 56 : 44 molowo. Konwersja 55%.

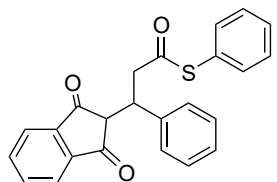
**2-[1-Fenylo-3-(fenylosulfanylo)-2-[(fenylosulfanylo)karbonylo]-3-oksopropylo]-2,3-dihydro-1*H*-indeno-1,3-dion (33d)**



$R_f = 0.09$  (heksan/AcOEt 5:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  5.54 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.56 (dd,  $J = 11.9, 4.1$  Hz, 1H), 3.51 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), *protony części aromatycznej trudne do interpretacji (19H)*; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}_2 + \text{Na}]^+$  545.0852, zmierzone 545.0866.

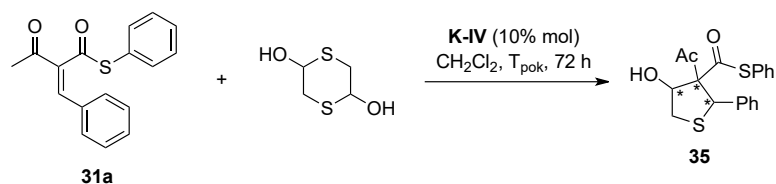
HPLC IE, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 223$  nm;  $t_r = 21.0, 24.9$  (główny), 47% ee

**2-[1-Fenylo-3-(fenylosulfanylo)propylo]-3-okso-2,3-dihydro-1*H*-indeno-1,3-dion (34b)**



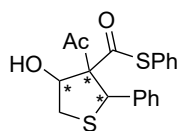
$R_f = 0.09$  (heksan/AcOEt 5:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  4.17 (ddd,  $J = 8.9, 6.5, 3.9$  Hz, 1H), 3.81 (dd,  $J = 16.2, 8.9$  Hz, 1H), 3.48 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 3.39 (dd,  $J = 16.2, 6.5$  Hz, 1H), *protony części aromatycznej trudne do interpretacji (14H)*; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}_2 + \text{Na}]^+$  545.0852, zmierzone 545.0866.

## Addycja sulfa-Michaela 1,4-ditiano-2,5-diolu do benzylidenuj pochodnej *S*-tioestru kwasu acetylotiooctowego



28.2 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **31a** i 6.3 mg (0.01 mmol, 10% mol) **K-IV** zawieszono w 1.0 ml suchego dichlorometanu. Po 15 minutach mieszania dodano 15.3 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) 1,4-ditiano-2,5-diolu. Mieszano w temperaturze pokojowej monitorując postęp reakcji za pomocą analizy TLC przez 48 godzin. Mieszaninę przepuszczono przez warstwę żelu krzemionkowego (15 g) przemijając 100 ml octanu etylu. Odparowano rozpuszczalnik poddając analizie otrzymany surowy produkt.

### 1-{2-fenyl-3-[(fenylosulfanylo)karbonylo]-4-hydroksytiofan-3-yl}etan-1-on (**35**)

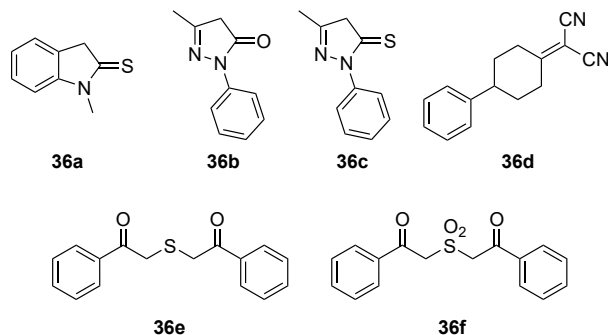


$R_f = 0.37$  (heksan/AcOEt 3:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  5.94 – 5.97 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.41 (dd,  $J = 14.3, 3.2$  Hz, 1H), 3.29 – 3.33 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), *protony części aromatycznej trudne do interpretacji (10H)*; *HRMS nie zmierzono ze względu na wysoką fragmentację związku.*

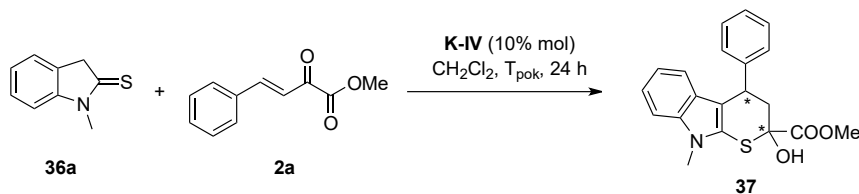
HPLC IE, 9:1 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 205$  nm;  $t_r = 15.6$  (główny), 17.8, 46% ee

### 4.1.5. Pozostałe reakcje addycji Michaela

Substraty **36a**<sup>458</sup>, **36b**<sup>459</sup>, **36c**<sup>460</sup>, **36d**<sup>327</sup>, **36e**<sup>328</sup>, **36f**<sup>461</sup> otrzymano zgodnie z procedurami literaturowymi.



#### 4-Fenyl-2-hydroksy-9-metylo-2*H*,3*H*,4*H*,9*H*-tiopirano[2,3-*b*]indolo-2-karboksylian metylu (37)

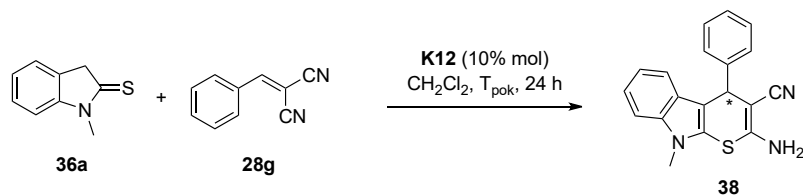


19.0 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **2a** i 6.4 mg (0.01 mmol, 10% mol) **K-IV** zawieszono w 0.8 ml suchego dichlorometanu. Po 15 minutach mieszania dodano 16.3 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **36a** z 0.2 ml dichlorometanu. Mieszano w temperaturze pokojowej monitorując postęp reakcji za pomocą analizy TLC przez 24 godzin. Mieszaninę przepuszczono przez warstwę żelu krzemionkowego (15 g) przemywając 100 ml octanu etylu. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w gradiencie od 7:1 do 4:1 objętościowo jako eluent otrzymując 29.3 mg (83%, 44% ee) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$R_f = 0.12$  (heksan/AcOEt 5:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.26 – 7.35 (m, 5H), 7.20 – 7.24 (m, 1H), 7.03 – 7.08 (m, 1H), 6.77 – 6.82 (m, 1H), 6.52 – 6.57 (m, 3H), 4.48 (dd,  $J = 11.4, 6.3$  Hz, 1H), 3.95 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.50 – 2.62 (m, 2H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  172.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 144.1 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 137.8 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 128.7, 128.6, 127.0 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 126.9, 120.6, 119.4, 119.1, 108.2, 107.6 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 82.7 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 54.0, 43.2 ( $\text{CH}_2$ ), 37.5, 30.0; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}+\text{H}]^+$  354.1158, zmierzone 354.1170.

HPLC IA, 8:2 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 233$  nm;  $t_r = 10.9$  (główny), 14.4

#### 2-Amino-4-fenyl-9-metylo-4*H*,9*H*-tiopirano[2,3-*b*]indolo-3-karbonitryl (38)

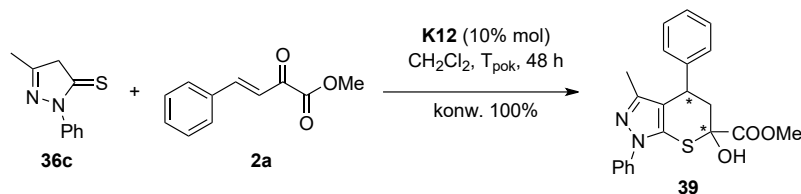


15.4 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **28g** i 5.6 mg (0.01 mmol, 10% mol) **K12** zawieszono w 1.0 ml suchego dichlorometanu. Po 15 minutach mieszania dodano 16.4 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **36a**. Mieszano w temperaturze pokojowej monitorując postęp reakcji za pomocą analizy TLC przez 24 godziny. Mieszaninę przepuszczono przez warstwę żelu krzemionkowego (15 g) przemywając 100 ml octanu etylu. Odparowano rozpuszczalnik poddając analizie otrzymany surowy produkt.

$R_f = 0.11$  (heksan/AcOEt 3:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.13 – 7.37 (m, 8H), 6.99 – 7.04 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.59 (br. s, 2H), 3.71 (s, 3H); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}+\text{H}]^+$  318.1059, zmierzone 318.1065.

HPLC IA, 85:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 233$  nm;  $t_r = 9.4, 13.6$  (główny), 5% ee

### 1,4-Difenylo-6-hydroksy-3-metylo-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*-tiopirano[2,3-*c*]pirazolo-6-karboksylan metylu (**39**)

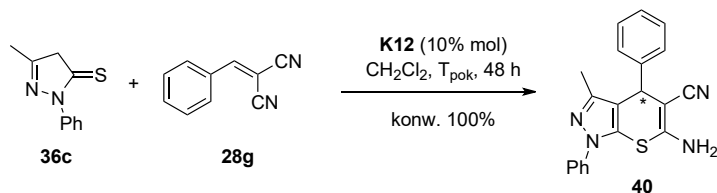


19.1 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **2a** i 5.5 mg (0.01 mmol, 10% mol) **K12** zawieszono w 1.0 ml suchego dichlorometanu. Po 15 minutach mieszania dodano 19.0 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **36c**. Mieszano w temperaturze pokojowej monitorując postęp reakcji za pomocą analizy TLC przez 48 godzin. Mieszaninę przepuszczono przez warstwę żelu krzemionkowego (15 g) przemywając 100 ml octanu etylu. Odparowano rozpuszczalnik poddając analizie otrzymany surowy produkt.

$R_f = 0.20$  (heksan/AcOEt 3:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.48 – 7.52 (m, 2H), 7.40 – 7.46 (m, 3H), 7.25 – 7.37 (m, 5H), 4.26 (dd,  $J = 11.5, 6.4$  Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.45 – 2.57 (m, 2H), 1.71 (s, 3H); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$  381.1267, zmierzone 381.1259.

HPLC IA, 85:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 7.4, 8.3$ , *racemat*

### 6-Amino-1,4-difenylo-3-metylo-1*H*,4*H*-tiopirano[2,3-*c*]pirazolo-5-karbonitryl (**40**)



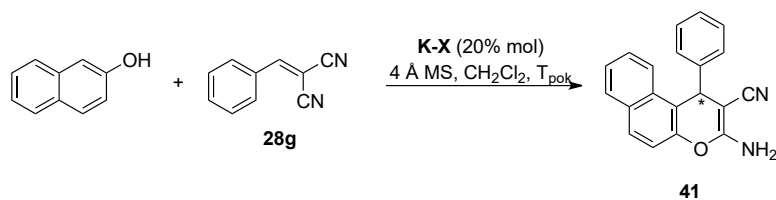
15.5 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **28g** i 5.5 mg (0.01 mmol, 10% mol) **K12** zawieszono w 1.0 ml suchego dichlorometanu. Po 15 minutach mieszania dodano 19.1 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **36c**. Mieszano w temperaturze pokojowej monitorując postęp reakcji za pomocą analizy TLC przez 24 godziny. Mieszaninę przepuszczono przez warstwę żelu krzemionkowego (15 g) przemywając 100 ml octanu etylu. Odparowano rozpuszczalnik poddając analizie otrzymany surowy produkt.

$R_f = 0.13$  (heksan/AcOEt 3:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.23 – 7.62 (m, 10H), 4.81 (s, 1H), 4.54 (br. s, 2H), 2.07 (s, 3H); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}+\text{H}]^+$  345.1168, zmierzone 345.1176.

HPLC IA, 85:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 254$  nm;  $t_r = 6.8$  (główny), 7.9, 5% ee



### 3-Amino-1-fenyl-1H-benzo[f]chromeno-2-karbonitryl (41)



Wykorzystano procedurę literaturową.<sup>320</sup>

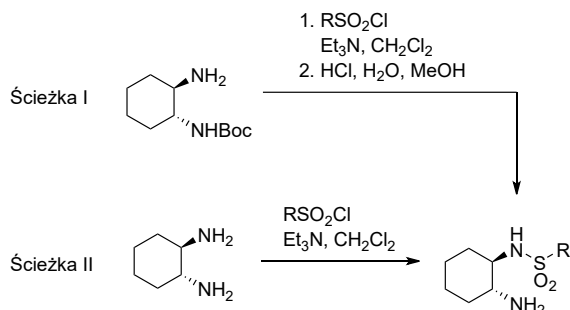
15.5 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **28g** i 4.5 mg (0.01 mmol, 10% mol) **K-X** zawieszono w 1.0 ml suchego dichlorometanu z 30.9 mg sit molekularnych 4 Å. Po 15 minutach mieszania dodano 14.4 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) 2-naftolu. Mieszano w temperaturze pokojowej monitorując postęp reakcji za pomocą analizy TLC przez 72 godziny. Mieszaninę przepuszczono przez warstwę żelu krzemionkowego (15 g) przemywając 100 ml octanu etylu. Odparowano rozpuszczalnik poddając analizie otrzymany surowy produkt (59% ee).

Widma oraz właściwości fizyczne zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>320</sup>

## 4.2. Donory wiązania wodorowego w reakcjach C-H aktywacji

### 4.2.1. Synteza substratów do otrzymywania ligandów

#### Synteza sulfonamidów pochodnych kwasu cyjanobenzosulfonowego i 3-pirydylosulfonowego (S7a - S7c)

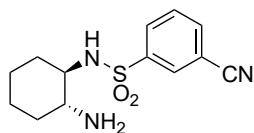


**Ścieżka I:** 1.072 g (5.00 mmol, 1.0 equiv.) (1R,2R)-N-Boc-1,2-diaminocykloheksanu i 1.05 ml (7.50 mmol, 1.5 equiv.) trietyloaminy rozpuszczono w 50 ml suchego dichlorometanu. Mieszaninę ochłodzono w łaźni lodowo-wodnej i powoli dodawano chlorek sulfonowy (5.25 mmol, 1.05 equiv.). Mieszano pozwalając powoli ogrzać się do temperatury pokojowej przez 24 godziny. Odparowano rozpuszczalnik, a pozostałości rozmieszano w 25 ml octanu etylu i 25 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu. W razie niecałkowitego zaniku zmętnienia fazy organicznej dodano kilka mililitrów chloroformu. Wytrząsano, rozdzielono fazy, fazę wodną ekstrahowano 25 ml octanu etylu. Połączone fazy organiczne suszono bezwodnym siarczanem sodu i odparowano. Otrzymany osad bez oczyszczania rozpuszczono w 40 ml metanolu. Powoli wkroplono 10 ml stężonego kwasu solnego i mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Zalkalizowano do odczynu lekko zasadowego za pomocą roztworu amoniaku w wodzie. Odparowano rozpuszczalniki. Pozostałości rozmieszano w 50 ml dichlorometanu i 50 ml wody z dodatkiem około 5 g NaOH. Wytrząsano, rozdzielono fazy, fazę wodną ekstrahowano 2×25 ml dichlorometanu. Połączone ekstrakty suszono bezwodnym siarczanem sodu i odparowano rozpuszczalnik. Otrzymane pozostałości oczyszczano

chromatograficznie na żelu krzemionkowym wykorzystując mieszaninę chloroformu i metanolu otrzymując sulfonamidy jako oleje.

**Ścieżka II:** 571 mg (5.00 mmol, 1.0 equiv.) (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocykloheksanu i 1.05 ml (7.50 mmol, 1.5 equiv.) trietyloaminy rozpuszczono w 25 ml suchego dichlorometanu. Mieszaninę ochłodzono w łaźni lodowo-wodnej i powoli dodawano roztwór chlorku sulfonowego (5.00 mmol, 1.0 equiv.) w 25 ml dichlorometanu. Mieszano pozwalając powoli ogrzać się do temperatury pokojowej przez 24 godziny. Odparowano rozpuszczalnik, a pozostałości rozmieszano w 50 ml octanu etylu i 50 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu. Wytrząsano, rozdzielono fazy, fazę wodną ekstrahowano 2×50 ml octanu etylu. Połączone fazy organiczne suszono bezwodnym siarczanem sodu i odparowano. Otrzymane pozostałości oczyszczano chromatograficznie na żelu krzemionkowym wykorzystując mieszaninę chloroformu i metanolu, otrzymując sulfonamidy jako oleje.

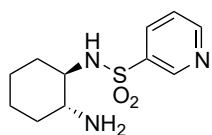
#### *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminocykloheksylo]-3-cyjanofenilo-1-sulfonamid (S7a)



Substrat otrzymano wykorzystując 1.072 g (5.00 mmol, 1.0 equiv.) *N*-Boc-(1*R*,2*R*)-1,2-diaminocykloheksanu, 1.06 g (5.25 mmol, 1.0 equiv.) chlorku 3-cyjanobenzenosulfonowego i 1.05 ml (7.50 mmol, 1.5 equiv.) trietyloaminy w **Ścieżce I**. Uzyskano po oczyszczeniu chromatograficznym (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 10% do 20%) 491 mg (43%) produktu jako mlecznobiały olej. W **Ścieżce II** (856 mg (7.50 mmol, 1.0 equiv.) (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocykloheksanu, 1.512 g (7.50 mmol, 1.0 equiv.) chlorku 3-cyjanobenzenosulfonowego i 1.60 ml (11.25 mmol, 1.5 equiv.) trietyloaminy) otrzymano 1.690 g (81%) produktu.

$R_f = 0.20$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 4:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS)  $\delta$  8.20 – 8.23 (m, 1H), 8.17 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.84 – 7.87 (m, 1H), 7.67 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 2.93 (br. s, 3H), 2.74 (br. s, 1H), 2.48 (br. s, 1H), 1.93 – 2.02 (m, 1H), 1.77 – 1.92 (m, 1H), 1.58 – 1.73 (m, 2H), 1.07 – 1.32 (m, 4H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  142.9 (C<sub>IV</sub>), 135.7, 131.2, 130.8, 130.3, 117.4 (CN), 113.7 (C<sub>IV</sub>), 60.1, 54.7, 35.7 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 1C niewidoczne; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla [C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S+H]<sup>+</sup> 280.1114, zmierzone 280.1119.

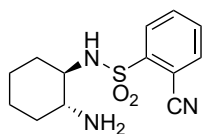
#### *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminocykloheksylo]-3-pirydylo-1-sulfonamid (S7b)



Substrat otrzymano wykorzystując 1.072 g (5.00 mmol, 1.0 equiv.) *N*-Boc-(1*R*,2*R*)-1,2-diaminocykloheksanu, 0.63 ml (5.25 mmol, 1.0 equiv.) chlorku 3-pirydylosulfonowego i 1.05 ml (7.50 mmol, 1.5 equiv.) trietyloaminy w **Ścieżce I**. Uzyskano po oczyszczeniu chromatograficznym (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 25%) 380 mg (30%) produktu jako mlecznobiały olej. W **Ścieżce II** (571 mg (5.00 mmol, 1.0 equiv.) (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocykloheksanu, 0.60 ml (5.00 mmol, 1.0 equiv.) chlorku 3-pirydylosulfonowego i 1.05 ml (7.50 mmol, 1.5 equiv.) trietyloaminy) otrzymano 465 mg (37%) produktu.

$R_f = 0.20$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 4:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS)  $\delta$  9.11 – 9.14 (m, 1H), 8.80 (dd,  $J = 4.8, 1.4$  Hz, 1H), 8.22 – 8.29 (m, 1H), 7.45 – 7.50 (m, 1H), 3.71 (br. s, 3H), 2.78 – 2.90 (m, 1H), 2.51 – 2.66 (m, 1H), 1.92 – 2.06 (m, 1H), 1.72 – 1.82 (m, 1H), 1.56 – 1.71 (m, 2H), 1.09 – 1.31 (m, 4H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  153.2, 148.1, 137.8 (C<sub>IV</sub>), 135.0, 123.9, 60.0, 54.7, 35.3 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla [C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S+H]<sup>+</sup> 256.1114, zmierzone 256.1123.

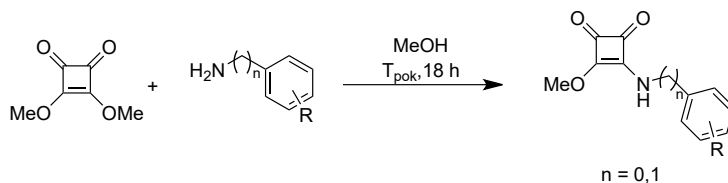
### *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminocykloheksylo]-2-cyjanofenilo-1-sulfonamid (S7c)



Substrat otrzymano wykorzystując 571 mg (5.00 mmol, 1.0 equiv.) (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocykloheksanu, 1.007 g (5.00 mmol, 1.0 equiv.) chlorku 2-cyjanobenzenosulfonowego i 1.05 ml (7.50 mmol, 1.5 equiv.) trietyloaminy w **Ścieżce II**. Uzyskano 1.326 g (95%) produktu jako mlecznobiały olej, który wykorzystano w dalszych syntezach bez dodatkowego oczyszczania.

$R_f = 0.09$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 2:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS)  $\delta$  8.04 – 8.08 (m, 1H), 7.56 – 7.63 (m, 2H), 7.51 – 7.54 (m, 1H), 5.08 (br. s, 3H), 3.06 – 3.15 (m, 1H), 2.78 – 2.88 (m, 1H), 2.12 – 2.19 (m, 1H), 1.84 – 1.92 (m, 1H), 1.71 – 1.79 (m, 1H), 1.63 – 1.71 (m, 1H), 1.42 – 1.56 (m, 2H), 1.22 – 1.34 (m, 1H), 1.01 – 1.14 (m, 1H); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla [C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S+H]<sup>+</sup> 280.1114, zmierzone 280.1114.

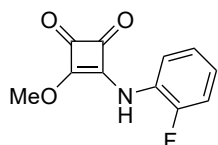
### Synteza monoamidów kwasu kwadratowego S8a – S8h



Monoamidy kwasu kwadratowego zostały przygotowane zgodnie z w niewielkim stopniu zmienioną procedurą literaturową<sup>367</sup>:

3,4-Dimetoksycyklobut-3-eno-1,2-dion (3.126g, 22.0 mmol, 1.1 equiv.) rozpuszczono w 20 ml metanolu. Wkroplono roztwór aminy lub aniliny (20.0 mmol, 1.0 equiv.) w 20 ml metanolu i mieszano w temperaturze pokojowej przez 48 godzin. Ochłodzono do -20 °C, przesączono i przemyto niewielkimi porcjami zimnego metanolu otrzymując monoamidy jako bezpostaciowe osady z różnymi wydajnościami, które nie wymagały dalszego oczyszczania.

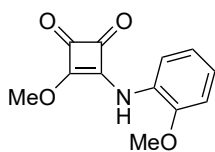
### 3-[(2-fluorofenilo)amino]-4-metoksycyklobut-3-eno-1,2-dion (S8a)



Substrat otrzymano wykorzystując 2.345 g (16.5 mmol, 1.1 equiv.) 3,4-dimetoksycyklobut-3-eno-1,2-dionu i 1.667 g (15.0 mmol, 1.0 equiv.) 2-fluoroaniliny. Uzyskano 3.213 g (97%) produktu jako żółty bezpostaciowy osad.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>, 333K)  $\delta$  10.51 (s, 1H), 7.33 – 7.40 (m, 1H), 7.17 – 7.31 (m, 3H), 4.32 (s, 3H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>, 333K)  $\delta$  188.1 (br., C<sub>IV</sub>), 184.7 (C<sub>IV</sub>), 179.1 (C<sub>IV</sub>), 170.5 (C<sub>IV</sub>), 154.9 (d,  $J_{C-F} = 246$  Hz, -CF), 127.1 (d,  $J_{C-F} = 7.4$  Hz), 125.4, 125.2 (d,  $J_{C-F} = 12.4$  Hz, C<sub>IV</sub>), 124.6 (d,  $J_{C-F} = 3.8$  Hz), 116.0 (d,  $J_{C-F} = 19.1$  Hz), 60.5; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>, 333K)  $\delta$  -124.8 - -124.7 (m, 1F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla [C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>FNO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> 222.0561, zmierzone 221.0573.

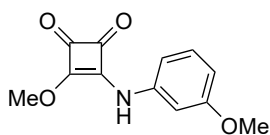
### 3-[(2-metoksyfenylo)amino]-4-metoksycyklobut-3-eno-1,2-dion (S8b)



Substrat otrzymano wykorzystując 1.563 g (11.0 mmol, 1.1 equiv.) 3,4-dimetoksycyklobut-3-eno-1,2-dionu i 1.232 g (10.0 mmol, 1.0 equiv.) *o*-anizydyny. Uzyskano 1.891 g (81%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  9.97 (s, 1H), 7.17 – 7.25 (m, 2H), 7.07 (dd,  $J = 8.2, 1.1$  Hz, 1H), 6.94 (td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.81 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  APT NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  184.3 (br.,  $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 178.5 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 170.7 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 152.2 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 127.0, 125.8 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 124.3, 120.3, 111.8, 60.3, 55.6, 1C części amidu kw. kwadr. niewidoczny; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4+\text{H}]^+$  234.0761, zmierzone 234.0774.

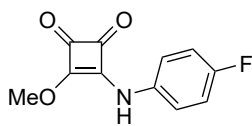
### 3-[(3-metoksyfenylo)amino]-4-metoksycyklobut-3-eno-1,2-dion (S8c)



Substrat otrzymano wykorzystując 2.344 g (16.5 mmol, 1.1 equiv.) 3,4-dimetoksycyklobut-3-eno-1,2-dionu i 1.847 g (15.0 mmol, 1.0 equiv.) *m*-anizydyny. Uzyskano 3.209 g (81%) produktu jako jasnożółty bezpostaciowy osad.

Właściwości fizyczne i widma NMR zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>462</sup>

### 3-[(4-fluorofenylo)amino]-4-metoksycyklobut-3-eno-1,2-dion (S8d)

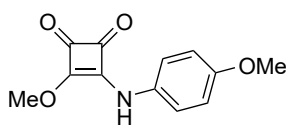


Substrat otrzymano wykorzystując 3.126 g (22.0 mmol, 1.1 equiv.) 3,4-dimetoksycyklobut-3-eno-1,2-dionu i 2.222 g (20.0 mmol, 1.0 equiv.) 4-fluoroaniliny. Uzyskano 4.084 g (92%) produktu jako jasnoszary bezpostaciowy osad.

Właściwości fizyczne i widma  $^1\text{H}$  oraz  $^{13}\text{C}$  NMR zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>463</sup>

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  -118.8 (br. s, 1F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FNO}_3+\text{H}]^+$  222.0561, zmierzone 221.0543.

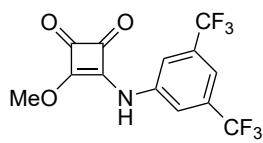
### 3-[(4-metoksyfenylo)amino]-4-metoksycyklobut-3-eno-1,2-dion (S8e)



Substrat otrzymano wykorzystując 1.563 g (11.0 mmol, 1.1 equiv.) 3,4-dimetoksycyklobut-3-eno-1,2-dionu i 1.232 g (10.0 mmol, 1.0 equiv.) *p*-anizydyny. Uzyskano 2.208 g (95%) produktu jako jasnoszary bezpostaciowy osad.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  10.47 (s, 1H), 7.22 – 7.31 (m, 2H), 6.88 – 6.96 (m, 2H), 4.36 (s, 3H), 3.74 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  188.1, 183.3, 177.9, 169.0, 156.2, 130.8, 121.3, 114.1, 60.1, 55.2; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4+\text{H}]^+$  234.0761, zmierzone 234.0740.

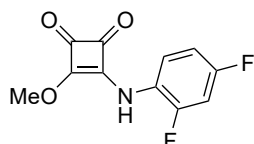
### 3-[(3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)amino]-4-metoksycyklobut-3-eno-1,2-dion (S8f)



Substrat otrzymano wykorzystując 4.690 g (33.0 mmol, 1.1 equiv.) 3,4-dimetoksycyklobut-3-eno-1,2-dionu i 6.874 g (30.0 mmol, 1.0 equiv.) 3,5-bis(trifluorometylo)aniliny. Uzyskano 8.370 g (82%) produktu jako jasnożółty bezpostaciowy osad.

Właściwości fizyczne i widma NMR zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>463,464</sup>

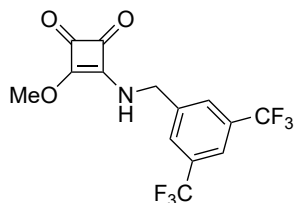
### 3-[(2,4-difluorofenylo)amino]-4-metoksycyklobut-3-eno-1,2-dion (S8g)



Substrat otrzymano wykorzystując 4.690 g (33.0 mmol, 1.1 equiv.) 3,4-dimetoksycyklobut-3-eno-1,2-dionu i 3.873 g (30.0 mmol, 1.0 equiv.) 2,4-difluoroaniliny. Uzyskano 3.866 g (54%) produktu jako jasnożółty bezpostaciowy osad.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>, 333K) δ 10.49 (s, 1H), 7.41 (td, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.35 (m, 1H), 7.05 – 7.14 (m, 1H), 4.31 (s, 3H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>, 333K) δ 187.7 (br., C<sub>IV</sub>), 184.4 (C<sub>IV</sub>), 178.7 (C<sub>IV</sub>), 170.5 (C<sub>IV</sub>), 159.5 (dd, *J*<sub>C-F</sub> = 246, 11.8 Hz, C-F), 154.9 (dd, *J*<sub>C-F</sub> = 249, 13.0 Hz, C-F), 126.5 (dd, *J*<sub>C-F</sub> = 9.9, 2.0 Hz), 121.8 (dd, *J*<sub>C-F</sub> = 12.0, 3.8 Hz, C<sub>IV</sub>), 111.2 (dd, *J*<sub>C-F</sub> = 22.4, 3.9 Hz), 104.3 (dd, *J*<sub>C-F</sub> = 27.1, 23.8 Hz), 60.2; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>, 333K) δ -112.7 - -112.6 (m, 1F), -119.6 (td, *J* = 9.7, 6.1 Hz, 1F); HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczone dla [C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> 240.0467, zmierzone 240.0471.

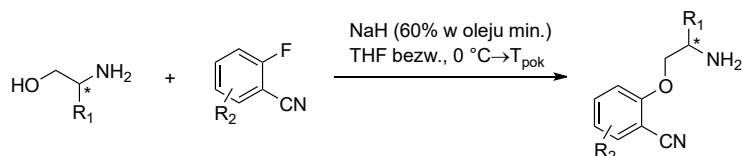
### 3-[(3,5-bis(trifluorometylo)benzylo)amino]-4-metoksycyklobut-3-eno-1,2-dion (S8h)



Substrat otrzymano wykorzystując 4.690 g (33.0 mmol, 1.1 equiv.) 3,4-dimetoksycyklobut-3-eno-1,2-dionu i 7.296 g (30.0 mmol, 1.0 equiv.) 3,5-bis(trifluorometylo)benzyloaminy. Uzyskano 8.155 g (77%) produktu jako jasnoszary bezpostaciowy osad.

Właściwości fizyczne i widma NMR zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>465</sup>

### Synteza pochodnych 2-(2-aminoetoksy)-beznonitrylu – reakcja S<sub>N</sub>Ar pochodnych 2-fluorobenzonitrylu (S9a – S9f, S10a – S10d)

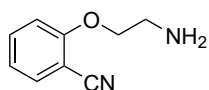


Otrzymywanie amin przeprowadzono zgodnie z w niewielkim stopniu zmodyfikowaną procedurą literaturową<sup>368</sup>:

W suchej kolbie trójzszyjnej umieszczono 110 ml suchego tetrahydrofuranu. Dodano 5.309 g (60% w oleju mineralnym, 132 mmol, 2.2 equiv.) wodorku sodu. Mieszaninę ochłodzono do 0 °C i powoli dodano aminoalkohol (72 mmol, 1.2 equiv.). Mieszano 20 minut i po tym czasie wkroplono roztwór pochodnej 2-fluorobenzonitrylu (60 mmol, 1.0 equiv.) w 40 ml suchego tetrahydrofuranu. Mieszano

godzinę w 0 °C, a potem w temperaturze pokojowej przez kolejne 18 godzin. Po zakończeniu reakcji monitorowanej przez analizę TLC do mieszaniny powoli dodano 90 ml wody. Następnie dodano 90 ml eteru dietylowego, wytrząsano i rozdzielono fazy. Fazę wodną ekstrahowano dodatkowo 2×90 ml eteru dietylowego, a połączone ekstrakty suszono bezwodnym siarczanem sodu. Odparowano rozpuszczalniki, produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę dichlorometanu i metanolu w gradiencie od 5% do 10% MeOH otrzymując aminy w różnej postaci i z różnymi wydajnościami.

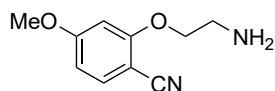
### 2-(2-aminoetoksy)benzonitryl (S9a)



Substrat otrzymano wykorzystując 7.267 g (60 mmol, 1.0 equiv.) 2-fluorobenzonitrylu, 4.4 ml (72 mmol, 1.2 equiv.) 2-amionoetanolu i 7.040 g (60% w oleju mineralnym, 176 mmol, 2.2 equiv.) wodorku sodu. Uzyskano 7.462 g (58%) produktu w postaci słomkowożółtego oleju.

$R_f = 0.20$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  10:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.50 – 7.58 (m, 2H), 6.96 – 7.04 (m, 2H), 4.11 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.16 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 1.61 (s, 2H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.6 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 134.5, 133.8, 121.1, 116.5 (CN), 112.5, 102.1 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 71.3 ( $\text{CH}_2$ ), 41.2 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}+\text{H}]^+$  163.0866, zmierzone 163.0878.

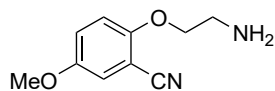
### 2-(2-aminoetoksy)-4-metoksybenzonitryl (S9b)



Substrat otrzymano wykorzystując 1.000 g (6.62 mmol, 1.0 equiv.) 2-fluoro-4-metoksybenzonitrylu, 0.49 ml (7.94 mmol, 1.2 equiv.) 2-amionoetanolu i 0.635 g (60% w oleju mineralnym, 15.9 mmol, 2.4 equiv.) wodorku sodu. Uzyskano 1.234 g (97%) produktu w postaci lepkiego pomarańczowego oleju.

$R_f = 0.18$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  10:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.47 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.53 (dd,  $J = 8.6, 2.2$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 4.07 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.15 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 1.51 (s, 2H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.6 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 162.2 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 135.0, 116.9 (CN), 106.2, 99.5, 94.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 71.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.8, 41.2 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$  193.0972, zmierzone 193.0999.

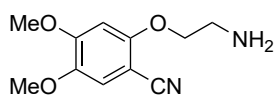
### 2-(2-aminoetoksy)-5-metoksybenzonitryl (S9c)



Substrat otrzymano wykorzystując 1.000 g (6.62 mmol, 1.0 equiv.) 2-fluoro-5-metoksybenzonitrylu, 0.49 ml (7.94 mmol, 1.2 equiv.) 2-amionoetanolu i 0.635 g (60% w oleju mineralnym, 15.9 mmol, 2.4 equiv.) wodorku sodu. Uzyskano 440 mg (35%) produktu w postaci lepkiego pomarańczowego oleju.

$R_f = 0.04$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  50:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.04 – 7.10 (m, 2H), 6.91 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.06 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.13 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 1.57 (s, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.1, 153.4, 120.9, 117.5, 116.3, 114.1, 102.4, 71.9, 56.0, 41.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$  193.0972, zmierzone 193.0983.

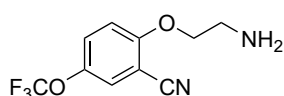
### 2-(2-aminoetoksy)-4,5-dimetoksybenzonitryl (S9d)



Substrat otrzymano wykorzystując 1.000 g (5.52 mmol, 1.0 equiv.) 2-fluoro-4,5-dimetoksybenzonitrylu, 0.40 ml (6.62 mmol, 1.2 equiv.) 2-aminoetanolu i 0.530 g (60% w oleju mineralnym, 13.3 mmol, 2.4 equiv.) wodoru sodu. Uzyskano 0.841 g (69%) produktu w postaci lepkiego pomarańczowego oleju.

$R_f = 0.08$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  10:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  6.96 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.10 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.14 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 1.55 (s, 2H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.1 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 154.2 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 143.5 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 117.0 (CN), 114.6, 98.1, 92.3 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 72.3 ( $\text{CH}_2$ ), 56.6, 56.3, 41.4 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$  223.1077, zmierzone 223.1091.

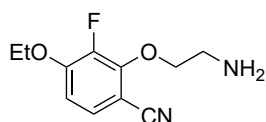
### 2-(2-aminoetoksy)-5-(trifluorometoksy)benzonitryl (S9e)



Substrat otrzymano wykorzystując 1.000 g (4.88 mmol, 1.0 equiv.) 2-fluoro-5-(trifluorometoksy)benzonitrylu, 0.35 ml (5.85 mmol, 1.2 equiv.) 2-aminoetanolu i 0.468 g (60% w oleju mineralnym, 11.7 mmol, 2.4 equiv.) wodoru sodu. Uzyskano 979 mg (82%) produktu w postaci krzepnącego oleju.

$R_f = 0.15$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  10:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.43 – 7.46 (m, 1H), 7.38 – 7.43 (m, 1H), 6.99 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 4.12 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.17 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 1.49 (s, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.3, 142.0 (q,  $J_{\text{C-F}} = 2.2$  Hz), 127.7 (m), 126.5 (m), 120.4 (q,  $J_{\text{C-F}} = 258$  Hz), 114.9, 113.4, 103.1, 72.0, 41.1;  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -58.56 – -58.53 (m, 3F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$  247.0689, zmierzone 247.00703.

### 2-(2-aminoetoksy)-4-etoksy-3-fluorobenzonitryl (S9f)

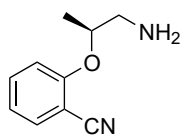


Substrat otrzymano wykorzystując 1.000 g (5.46 mmol, 1.0 equiv.) 4-etoksy-2,3-difluorobenzonitrylu, 0.31 ml (5.20 mmol, 1.2 equiv.) 2-aminoetanolu i 0.416 g (60% w oleju mineralnym, 10.4 mmol, 2.4 equiv.) wodoru sodu. Uzyskano 1.091 g (89%) produktu w postaci różowego amorficznego osadu.

$R_f = 0.32$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  10:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.28 (dd,  $J = 8.8, 2.1$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 8.8, 7.3$  Hz, 1H), 4.31 (td,  $J = 5.0, 1.7$  Hz, 2H), 4.16 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.04 – 3.13 (m, 2H), 1.54 (s, 2H), 1.48 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.9$  Hz), 149.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 10.2$  Hz), 144.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 248$  Hz), 128.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 4.4$  Hz), 116.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.7$  Hz), 108.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 1.5$  Hz), 98.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.3$  Hz), 77.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 5.8$  Hz), 65.4, 42.1, 14.5;  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -150.41 – -150.34 (m, 1F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$  225.1034, zmierzone 225.1047.

Chiralne aminy **S10a**, **S10b**, **S10c** i **S10d** przygotowano z tą samą procedurą, ale zmniejszając ilość aminoalkoholu do 1.1 equiv. w stosunku do 2-fluorobenzonitrylu.

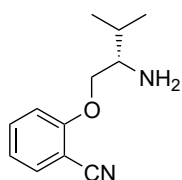
#### (S)-2-(2-amino-1-metyloetoksy)benzonitryl (**S10a**)



Substrat otrzymano wykorzystując 1.211 g (10.0 mmol, 1.0 equiv.) 2-fluorobenzonitrylu, 0.87 ml (11.0 mmol, 1.1 equiv.) (*S*)-1-amionopropan-2-ol i 0.890 g (60% w oleju mineralnym, 22.0 mmol, 2.2 equiv.) wodorku sodu. Uzyskano 1.420 g (81%) produktu w postaci słomkowożółtego oleju.

$R_f = 0.21$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  10:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = +63.5$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.56 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 7.49 – 7.54 (m, 1H), 6.97 – 7.04 (m, 2H), 4.45 – 4.54 (m, 1H), 3.03 (dd,  $J = 13.4, 7.1$  Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J = 13.4, 3.8$  Hz, 1H), 1.62 (s, 2H), 1.35 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.0, 134.3, 133.9, 120.9, 116.6, 113.9, 103.1, 77.6, 47.3, 17.0; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}+\text{H}]^+$  177.1022, zmierzone 177.1029.

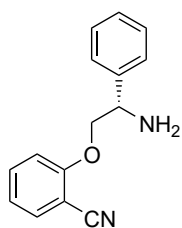
#### (S)-2-(2-amino-3-metylobutoksy)benzonitryl (**S10b**)



Substrat otrzymano wykorzystując 1.211 g (10.0 mmol, 1.0 equiv.) 2-fluorobenzonitrylu, 1.23 ml (11.0 mmol, 1.1 equiv.) (*S*)-walinolu i 0.902 g (60% w oleju mineralnym, 22.0 mmol, 2.2 equiv.) wodorku sodu. Uzyskano 1.852 g (91%) produktu w postaci słomkowożółtego oleju.

$R_f = 0.21$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  10:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = +32.3$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.50 – 7.58 (m, 2H), 6.96 – 7.03 (m, 2H), 4.10 (dd,  $J = 8.8, 3.8$  Hz, 1H), 3.90 – 3.95 (m, 1H), 3.01 – 3.07 (m, 1H), 1.79 – 1.91 (m, 1H), 1.58 (s, 2H), 1.01 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.7, 134.4, 133.7, 120.9, 116.4, 112.3, 102.1, 72.5, 55.7, 30.9, 19.4, 18.2; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}+\text{H}]^+$  205.1335, zmierzone 205.1346.

#### (S)-2-(2-amino-2-fenyletoksy)benzonitryl (**S10c**)

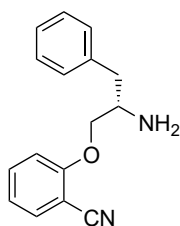


Substrat otrzymano wykorzystując 1.211 g (10.0 mmol, 1.0 equiv.) 2-fluorobenzonitrylu, 1.509 g (11.0 mmol, 1.1 equiv.) (*S*)-fenyloglicynolu i 0.893 g (60% w oleju mineralnym, 22.0 mmol, 2.2 equiv.) wodorku sodu. Uzyskano 2.184 g (92%) produktu w postaci słomkowożółtego amorficznego ciała stałego.

$R_f = 0.50$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  10:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = +51.0$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.56 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.46 – 7.52 (m, 3H), 7.36 – 7.41 (m, 2H), 7.29 – 7.34 (m, 1H), 7.00 (td,  $J = 7.6, 0.8$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.53 (dd,  $J = 8.6, 3.6$  Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J = 8.7, 3.4$  Hz, 1H), 4.02 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 1.91 (s, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.4, 141.1, 134.4, 133.7, 128.7, 128.0, 127.0, 121.1, 116.4, 112.3, 102.1, 74.8, 55.0; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}+\text{H}]^+$  239.1179, zmierzone 239.1184.



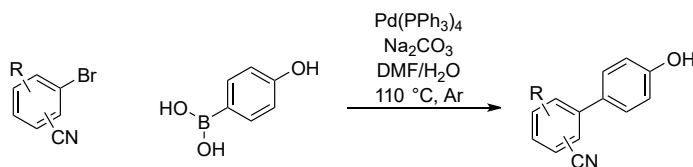
### (S)-2-(2-amino-3-fenylopropoksy)benzonitryl (S10d)



Substrat **S10d** otrzymano wykorzystując 1.211 g (10.0 mmol, 1.0 equiv.) 2-fluorobenzonitrylu, 1.663 g (11.0 mmol, 1.1 equiv.) (S)-fenyloalaninolu i 0.876 g (60% w oleju mineralnym, 22.0 mmol, 2.2 equiv.) wodoru sodu. Uzyskano 2.276 g (90%) produktu w postaci słomkowożółtego oleju.

$R_f = 0.38$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  10:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = +13.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.56 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.50 (ddd,  $J = 8.5, 7.5, 0.8$  Hz, 1H), 7.29 – 7.34 (m, 2H), 7.21 – 7.26 (m, 3H), 7.01 (td,  $J = 7.6, 0.8$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J = 8.7, 4.1$  Hz, 1H), 3.90 (dd,  $J = 8.7, 6.6$  Hz, 1H), 3.49 – 3.56 (m, 1H), 2.96 (dd,  $J = 13.4, 6.0$  Hz, 1H), 2.76 (dd,  $J = 13.4, 7.9$  Hz, 1H), 1.59 (s, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.4, 138.1, 134.4, 133.7, 129.3, 128.7, 126.6, 121.0, 116.4, 112.4, 102.1, 73.0, 51.9, 40.5; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$  253.1335, zmierzone 253.1346.

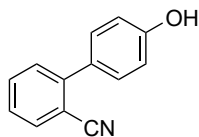
### Synteza pochodnych 4'-hydroksy-[1,1'-bifenylo]karboksynitrylu w reakcji Suzukiego S11a – S11c



Pochodne 4'-hydroksy-[1,1'-bifenylo]karboksynitrylu otrzymano zgodnie z w niewielkim stopniu zmodyfikowaną procedurą literaturową.<sup>375</sup>

50 ml wody i 50 ml dimetyloformamidu umieszczono w kolbie ciśnieniowej i odgazowano w strumieniu argonu. Dodano 2.069 g (15.0 mmol, 1.5 equiv.) kwasu 4-hydroksyfenyloboronowego, 3.191 g (30.0 mmol, 3.0 equiv.) węglanu sodu, bromobenzonitryl (10.0 mmol, 1.0 equiv.) i 578 mg (0.50 mmol, 5 %mol) tetrakis(trifenylofosfina)palladu (0). Zakręcono probówkę i mieszano w temperaturze 110 °C przez 18 godzin. Mieszaninę rozcieńczono 100 ml wody i ekstrahowano 2×100 ml octanu etylu. Połączone ekstrakty przemyto 2×100 ml nasyconej solanki i suszono bezwodnym siarczanem sodu. Odparowano rozpuszczalnik, pozostałości oczyszczano na kolumnie chromatograficznej na żelu krzemionkowym wykorzystując mieszaninę heksanu i octanu etylu w gradiencie od 15% do 25% AcOEt. Otrzymano produkty jako bezpostaciowe osady z różnymi wydajnościami.

### 4'-hydroksy-[1,1'-bifenylo]-2-karbonitryl (S11a)

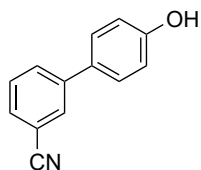


Substrat otrzymano wykorzystując 1.821 g (10.0 mmol, 1.0 equiv.) 2-bromobenzonitrylu, 2.069 g (15.0 mmol, 1.5 equiv.) kwasu 4-hydroksyfenyloboronowego, 3.191 g (30.0 mmol, 3.0 equiv.) węglanu sodu i 578 mg (0.50 mmol, 5 %mol) tetrakis(trifenylofosfina)palladu (0). Uzyskano 1.966 g (>99%) produktu jako białego bezpostaciowego osadu.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  8.71 (s, 1H), 7.83 (dd,  $J = 7.8, 1.3$  Hz, 1H), 7.73 (td,  $J = 15.4, 1.3$  Hz, 1H), 7.56 – 7.60 (m, 1H), 7.51 (td,  $J = 15.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.45 – 7.49 (m, 2H), 6.97 – 7.01 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  159.0, 146.1, 134.6, 133.9, 131.0, 130.8, 130.5, 128.1, 119.4, 116.4, 111.7.

Właściwości fizyczne oraz widmo HRMS zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>375</sup>

#### 4'-hydroksy-[1,1'-bifenylo]-3-karbonitryl (S11b)

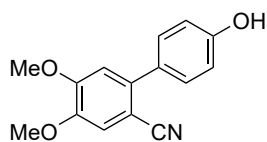


Substrat otrzymano wykorzystując 1.822 g (10.0 mmol, 1.0 equiv.) 3-bromobenzonitrylu, 2.070 g (15.0 mmol, 1.5 equiv.) kwasu 4-hydroksyfenyloboronowego, 3.179 g (30.0 mmol, 3.0 equiv.) węglanu sodu i 578 mg (0.50 mmol, 5 %mol) tetrakis(trifenylofosfina)palladu (0). Uzyskano 1.641 g (84%) produktu jako białego bezpostaciowego osadu.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 8.62 (s, 1H), 7.95 – 7.99 (m, 1H), 7.90 – 7.94 (m, 1H), 7.65 – 7.69 (m, 1H), 7.62 – 7.64 (m, 1H), 7.57 – 7.62 (m, 2H), 6.94 – 7.00 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 158.9, 143.0, 131.6, 130.82, 130.76, 130.7, 130.5, 129.1, 119.4, 116.8, 113.7; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO-H]<sup>-</sup> 194.0611, zmierzone 194.0611.

Właściwości fizyczne zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>466</sup>

#### 4'-hydroksy-4,5-dimetoksy-[1,1'-bifenylo]-2-karbonitryl (S11c)

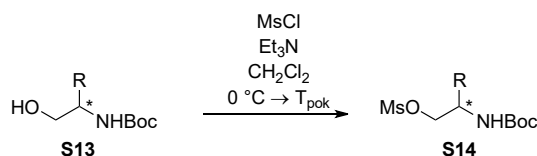


Substrat otrzymano wykorzystując 2.421 g (10.0 mmol, 1.0 equiv.) 2-bromo-4,5-dimetoksybenzonitrylu, 2.070 g (15.0 mmol, 1.5 equiv.) kwasu 4-hydroksyfenyloboronowego, 3.180 g (30.0 mmol, 3.0 equiv.) węglanu sodu i 577 mg (0.50 mmol, 5% mol) tetrakis(trifenylofosfina)palladu (0). Uzyskano 2.511 g (98%) produktu jako białego bezpostaciowego osadu.

R<sub>f</sub> = 0.05 (heksan/AcOEt 3:1 v:v); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 8.60 (s, 1H), 7.42 – 7.46 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.92 – 6.97 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 158.6, 153.9, 149.2, 140.6, 130.9, 130.7, 119.8, 116.21, 116.16, 113.5, 102.5, 56.5, 56.3; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> 256.0968, zmierzone 256.0978.

#### Synteza pochodnych metanosulfonianu *N*-Boc-2-aminoetanolu S14a – S14c

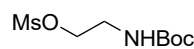
Zabezpieczanie grupy aminowej aminoalkoholi ugrupowaniem *tert*-butoksykarbonylowym (Boc) przeprowadzono zgodnie z procedurą literaturową<sup>376</sup> (S13a – S13c).



Boc-Aminę S13 (15.0 mmol, 1.0 equiv.) rozpuszczono w 30 ml suchego dichlorometanu. Mieszaninę ochłodzono do 0 °C, powoli dodano 1.4 ml (18.0 mmol, 1.2 equiv.) chlorku kwasu metanosulfonowego, a następnie 2.7 ml (19.5 mmol, 1.3 equiv.) trietyloaminy. Mieszano pozwalając na powolne ogrzanie się mieszaniny do temperatury pokojowej w przeciągu 4 godzin. Rozcieńczono 30 ml dichlorometanu, przemyto 60 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu i 60 ml nasyconej solanki. Suszono bezwodnym siarczanem sodu i odparowano rozpuszczalnik nie przekraczając

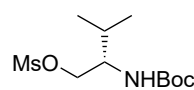
temperatury łaźni 40 °C. Pozostałości szybko oczyszczono na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i 3% roztwór metanolu w dichlorometanie otrzymując produkty jako krzepnące oleje.

#### ***N*-[2-(metanosulfonyloksy)etylo]-karbaminian *tert*-butylu (S14a)**

 Substrat otrzymano wykorzystując 2.722 g (16.9 mmol, 1.0 equiv.) *N*-Boc-2-aminoetanolu, 1.96 ml (25.3 mmol, 1.5 equiv.) chlorku mesyłu i 3.8 ml (27.0 mmol, 1.6 equiv.) trietyloaminy. Uzyskano 3.645 g (90%) produktu jako bezbarwnego oleju, który krzepnął poniżej temperatury 10 °C.

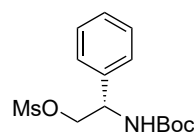
Właściwości fizyczne, widma NMR i MS zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>467</sup>

#### ***N*-[(2*S*)-1-(metanosulfonyloksy)-3-metylobut-2-yl]-karbaminian *tert*-butylu (S14b)**

 Substrat otrzymano wykorzystując 3.050 g (15.0 mmol, 1.0 equiv.) (*S*)-*N*-Boc-walinolu, 1.4 ml (18.0 mmol, 1.2 equiv.) chlorku mesyłu i 2.7 ml (19.5 mmol, 1.3 equiv.) trietyloaminy. Uzyskano 3.713 g (88%) produktu jako białego bezpostaciowego ciała stałego.

Właściwości fizyczne, widma NMR i MS zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>468</sup>

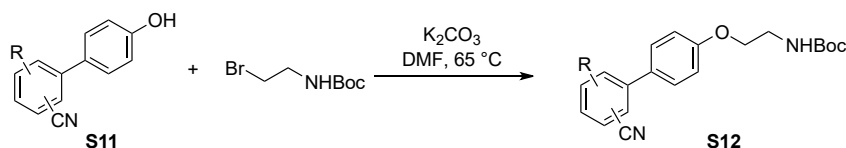
#### ***N*-[(2*S*)-2-fenyl-1-(metanosulfonyloksy)etylo]-karbaminian *tert*-butylu (S14c)**

 Substrat otrzymano wykorzystując 3.559 g (15.0 mmol, 1.0 equiv.) (*S*)-*N*-Boc-fenylglicynolu, 1.4 ml (18.0 mmol, 1.2 equiv.) chlorku mesyłu i 2.7 ml (19.5 mmol, 1.3 equiv.) trietyloaminy. Uzyskano 4.434 g (94%) produktu jako białego bezpostaciowego ciała stałego.

Właściwości fizyczne, widma NMR i MS zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>469</sup>

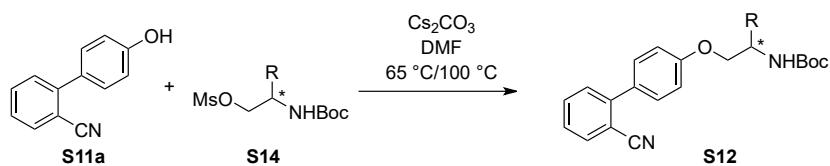
### **Synteza pochodnych 4'-(2-aminoetoksy) -[1,1'-bifenyl]karbonitrylu w reakcji S<sub>N</sub> S12a – S12e**

*Metoda z wykorzystaniem 2-bromo-N-Boc-etyloaminy (Metoda A):*



W kolbie ciśnieniowej umieszczono 10 ml dimetyloformamidu, pochodną fenolu **S11** (2.00 mmol, 1.0 equiv.), 494 mg (2.20 mmol, 1.1 equiv.) 2-bromo-*N*-Boc-etyloaminy i 345 mg (2.50 mmol, 1.25 equiv.) węgla potasu. Zakręcono i mieszano w 65 °C przez 24 godziny. Dodano 25 ml wody i ekstrahowano trzykrotnie 25 ml octanu etylu. Połączone ekstrakty przemyto 25 ml 1M NaOH i 2×25 ml nasyconej solanki. Suszono bezwodnym siarczanem sodu i odparowano rozpuszczalnik. Pozostałości oczyszczano na kolumnie chromatograficznej na żelu krzemionkowym wykorzystując mieszaninę heksanu i octanu etylu w gradiencie od 15% do 20% AcOEt. Otrzymano produkty jako bezpostaciowe osady z różnymi wydajnościami.

Metoda z wykorzystaniem pochodnych metanosulfonianu *N*-Boc-2-aminoetylu (Metoda B):



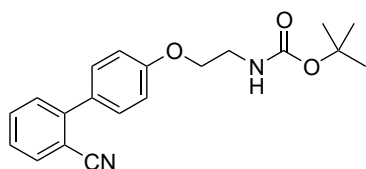
W kolbie ciśnieniowej umieszczono 50 ml dimetyloformamidu, 1.952 g (10.0 mmol, 1.0 equiv.) **S11a**, ester metanosulfonowy *N*-Boc-aminoalkoholu (12.5 mmol, 1.25 equiv.) i 4.887 g (15.0 mmol, 1.5 equiv.) węglanu cezu. Zakręcono i mieszano w 65 °C przez 24 godziny. Dodano 130 ml wody i ekstrahowano trzykrotnie 130 ml octanu etylu. Połączone ekstrakty przemyto 130 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu i 130 ml nasyconej solanki. Suszono bezwodnym siarczanem sodu i odparowano rozpuszczalnik. Pozostałości oczyszczano na kolumnie chromatograficznej na żelu krzemionkowym wykorzystując mieszaninę dichlorometanu i octanu etylu w gradiencie od 1% do 2% AcOEt. Otrzymano produkty jako bezpostaciowe osady z różnymi wydajnościami.

Dla chiralnych pochodnych wprowadzono następujące zmiany:

1. Na początku dodano 1.0 equiv. mesylanu i 2.0 ekwiwalenty węglanu cezu.
2. Temperatura reakcji wyniosła 100 °C.
3. Po 3 godzinach mieszania dodano 0.5 ekwiwalentu mesylanu i po kolejnych 3 godzinach dodano kolejne 0.5 ekwiwalentu mesylanu oraz 1.0 ekwiwalent węglanu cezu, jeśli substrat dalej był obecny po analizie TLC.
4. Pozostawiono mieszając w 100 °C przez kolejne 18 godzin.

Dalsza procedura zgodna z opisem metody B.

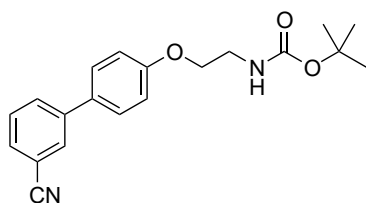
#### *N*-[2-({2'-cyjano-[1,1'-bifenylo]-4-ylo}oksy)etylo]-karbaminian *tert*-butylu (**S12a**)



Substrat otrzymano metodą B wykorzystując 1.953 g (10.0 mmol, 1.0 equiv.) **S11a**, 2.991 g (12.5 mmol, 1.25 equiv.) **S14a** i 4.887 g (15.0 mmol, 1.5 equiv.) węglanu cezu. Uzyskano 3.203 g (95%) produktu jako białego bezpostaciowego osadu.

$R_f = 0.16$  (heksan/AcOEt 3:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  7.72 – 7.76 (m, 1H), 7.62 (dt,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H), 7.46 – 7.52 (m, 3H), 7.40 (dt,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H), 6.98 – 7.03 (m, 2H), 5.05 (br. s, 1H), 4.08 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.54 – 3.60 (m, 2H), 1.46 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  159.5, 156.0, 144.9, 133.8, 133.2, 130.8, 130.15, 130.08, 127.6, 118.5, 114.7, 110.9, 78.0, 67.0, 39.9, 27.8; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3+\text{H}]^+$  339.1703, zmierzone 339.1708.

#### *N*-[2-({3'-cyjano-[1,1'-bifenylo]-4-ylo}oksy)etylo]-karbaminian *tert*-butylu (**S12b**)

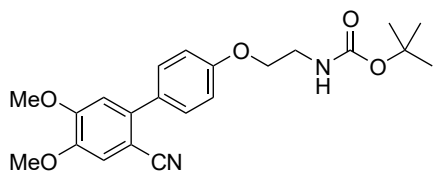


Substrat otrzymano metodą A wykorzystując 391 mg (2.00 mmol, 1.0 equiv.) **S11b**, 494 mg (2.20 mmol, 1.1 equiv.) 2-bromo-*N*-Boc-etyloaminy i 345 mg (2.50 mmol, 1.25 equiv.) węglanu potasu. Uzyskano 494 mg (73%) produktu jako białego bezpostaciowego ciała stałego.

$R_f = 0.21$  (heksan/AcOEt 3:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 – 7.82 (m, 1H), 7.74 – 7.78 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.56 – 7.60 (m, 1H), 7.47 – 7.54 (m, 3H), 6.96 – 7.03 (m, 2H), 5.01 (br. s, 1H),

4.08 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.51 – 3.62 (m, 2H), 1.46 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  159.0, 155.9, 141.9, 131.6, 131.0, 130.2, 130.1, 129.6, 128.2, 118.9, 115.1, 112.9, 79.6, 67.3, 40.1, 28.4; HRMS nie zmierzono.

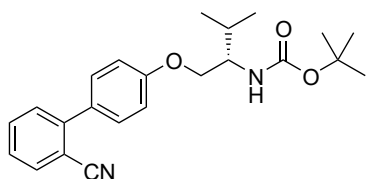
***N*-[2-({2'-cyjano-4',5'-dimetoksy-[1,1'-bifenylo]-4-ylo}oksy)etylo]-karbaminian *tert*-butylu (S12c)**



Substrat otrzymano metodą A wykorzystując 511 mg (2.00 mmol, 1.0 equiv.) **S11c**, 494 mg (2.20 mmol, 1.1 equiv.) 2-bromo-*N*-Boc-etyloaminy i 346 mg (2.50 mmol, 1.25 equiv.) węglanu potasu. Uzyskano 640 mg białego bezpostaciowego ciała stałego jako mieszaninę produktu i substratu fenolowego o zawartości 92% produktu na podstawie  $^1\text{H}$  NMR.

$R_f = 0.10$  (heksan/AcOEt 3:1 v:v);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 – 7.50 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.97 – 7.01 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.04 (br. s, 1H), 4.07 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.52 – 3.61 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); HRMS nie zmierzono.

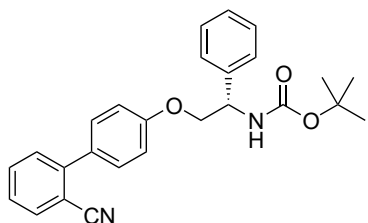
***N*-[(2*S*)-1-({2'-cyjano-[1,1'-bifenylo]-4-ylo}oksy)-3-metylobut-2-ylo]-karbaminian *tert*-butylu (S12d)**



Substrat otrzymano metodą B wykorzystując 586 mg (3.00 mmol, 1.0 equiv.) **S11a**, w sumie 1.688 g (6.00, 2.0 equiv.) **S14b** i w sumie 2.932 g (9.00 mmol, 3.0 equiv.) węglanu cezu. Uzyskano 951 mg (83%) produktu jako białego bezpostaciowego osadu.

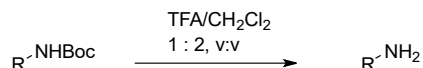
$R_f = 0.54$  (dichlorometan/metanol 99:1 v:v);  $[\alpha]_D^{21} = -48.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.74 (dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, 1H), 7.61 (td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.46 – 7.53 (m, 3H), 7.40 (td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 6.98 – 7.03 (m, 2H), 4.84 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J = 9.3, 3.3$  Hz, 1H), 4.02 (dd,  $J = 9.3, 4.0$  Hz, 1H), 3.68 – 3.78 (m, 1H), 1.98 – 2.09 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.01 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.3, 155.8, 145.1, 133.7, 132.8, 130.8, 130.0, 129.9, 127.1, 119.0, 114.7, 111.0, 79.3, 68.2, 55.2, 29.5, 28.4, 19.7, 18.8; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$  403.1992, zmierzone 403.2007.

***N*-[(2*S*)-1-({2'-cyjano-[1,1'-bifenylo]-4-ylo}oksy)-2-fenyletylo]-karbaminian *tert*-butylu (S12e)**



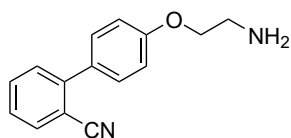
Substrat otrzymano metodą B wykorzystując 586 mg (3.00 mmol, 1.0 equiv.) **S11a**, w sumie 1.419 g (4.50, 1.5 equiv.) **S14c** i w sumie 2.938 g (9.00 mmol, 3.0 equiv.) węglanu cezu. Uzyskano 905 mg (73%) produktu, jako mieszaninę właściwego produktu i produktu przegrupowania grupy fenylowej w pozycji 1, jako białego bezpostaciowego osadu.

## Reakcja odbezpieczania grupy aminowej, usunięcie grupy *tert*-butoksykarbonylowej (S15a – S15d)



Substrat zabezpieczony grupą Boc (2.75 mmol) rozpuszczono w 8.6 ml suchego dichlorometanu. Mieszaninę ochłodzono do 0 °C w atmosferze argonu i powoli dodano 4.3 ml kwasu trifluoroctowego. Mieszano w temperaturze pokojowej monitorując postęp reakcji za pomocą analizy TLC, zwykle trwało to 4 godziny. Odparowano rozpuszczalniki, pozostałości ponownie rozpuszczono w 35 ml dichlorometanu. Roztwór przemyto 35 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu. Fazę wodną ekstrahowano 2×35 ml dichlorometanu. Połączone ekstrakty suszono bezwodnym siarczanem sodu i odparowano rozpuszczalniki. Pozostałości oczyszczano na kolumnie chromatograficznej na żelu krzemionkowym wykorzystując mieszaninę dichlorometanu i metanolu w gradiencie od 5% do 20% MeOH. Otrzymano produkty jako bezbarwne oleje z różnymi wydajnościami.

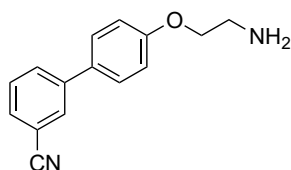
### 4'-(2-aminoetoksy)-[1,1'-bifenylo]-2-karbonitryl (S15a)



Substrat otrzymano wykorzystując 928 mg (2.75 mmol) **S12a** jako 663 mg (>99%) bezbarwnego oleju.

$R_f = 0.26$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  4:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.72 – 7.75 (m, 1H), 7.29 – 7.64 (m, 1H), 7.47 – 7.52 (m, 3H), 7.37 – 7.42 (m, 1H), 7.01 – 7.04 (m, 2H), 4.05 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.12 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 1.62 (br. s, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  159.4, 145.2, 133.8, 132.8, 130.7, 130.0, 129.9, 127.1, 119.0, 114.7, 111.0, 70.1, 41.4; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$  239.1179, zmierzone 239.1179.

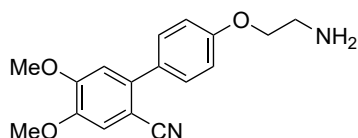
### 4'-(2-aminoetoksy)-[1,1'-bifenylo]-3-karbonitryl (S15b)



Substrat otrzymano wykorzystując 524 mg (1.55 mmol) **S12b** jako 335 mg (91%) bezbarwnego oleju.

$R_f = 0.23$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  4:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.81 – 7.82 (m, 1H), 7.75 – 7.78 (m, 1H), 7.56 – 7.59 (m, 1H), 7.47 – 7.53 (m, 3H), 6.99 – 7.03 (m, 2H), 4.04 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.12 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 1.44 (br. s, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  159.3, 142.0, 131.4, 131.0, 130.2, 130.1, 129.6, 128.2, 119.0, 115.1, 112.9, 70.3, 41.5; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$  239.1179, zmierzone 239.1189.

### 4'-(2-aminoetoksy)-4,5-dimetoksy-[1,1'-bifenylo]-2-karbonitryl (S15c)

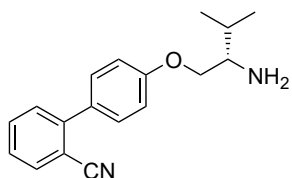


Substrat otrzymano wykorzystując 640 mg (1.48 mmol, czystość 92%) **S12c** jako 217 mg (49%) powoli krzepnącego bezbarwnego oleju.

$R_f = 0.27$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  4:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  7.46 – 7.50 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.99 – 7.03 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.05 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.09 – 3.15 (m, 2H), 1.55 (br. s, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$

(101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS)  $\delta$  159.2, 152.6, 148.0, 140.0, 130.8, 130.0, 119.4, 115.0, 114.7, 112.3, 102.2, 70.2, 56.3, 56.2, 41.5; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla [C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> 299.1390, zmierzone 299.1397.

#### 4'-[(2*S*)-2-amino-3-metylobutoksy]-[1,1'-bifenylo]-2-karbonitryl (**S15d**)



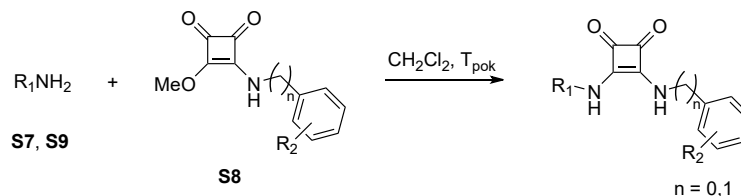
Substrat otrzymano wykorzystując 889 mg (2.75 mmol) **S12d** jako 584 mg (>99%) bezbarwnego oleju.

$R_f = 0.18$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = +16.6$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS)  $\delta$  7.73 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.53 (m, 3H), 7.39 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.00 – 7.05 (m, 2H), 4.06 (dd, *J* = 9.1, 3.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 9.0, 7.8 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 7.7, 5.8, 3.8 Hz, 1H), 1.76 – 1.88 (m, 1H), 1.50 (br. s, 2H), 1.012 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.008 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + TMS)  $\delta$  159.5, 145.2, 133.7, 132.8, 130.6, 130.0, 129.9, 127.1, 119.0, 114.8, 111.0, 71.6, 55.9, 30.9, 19.5, 18.1; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla [C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup> 281.1648, zmierzone 281.1662.

Po przeprowadzeniu reakcji odbezpieczania grupy aminowej na **S12e** otrzymano dwie frakcje produktu sugerujące możliwe przegrupowanie podczas reakcji S<sub>N</sub> **S11a** na mesylanie **S13c**.

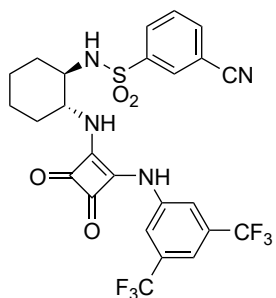
#### 4.2.2. Synteza ligandów do reakcji C-H aktywacji

##### Synteza templatów z podjednostką amidu kwasu kwadratowego **T1**, **T2**, **T4**, **T5**, **T8** – **T20**



Monoamid **S8** (7.00 mmol, 1.0 equiv.) zawieszono w 36 ml suchego dichlorometanu. Dodano roztwór aminy (7.35 mmol, 1.05 equiv.) w 6 ml suchego dichlorometanu. Mieszano w temperaturze pokojowej 48 godzin. Mieszaninę umieszczono na 4 godziny w -20 °C, po czym przesączono osad przemywając niewielkimi porcjami zimnego dichlorometanu. Otrzymywano produkty jako bezpostaciowe osady bez konieczności dodatkowego oczyszczania.

##### *N*-[(1*R*,2*R*)-2-[(2-{[3,5-bis(trifluorometylo)fenylo]amino}-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-yl)amino]cykloheksylo]-3-cyjanobenzeno-1-sulfonamid (**T1**)

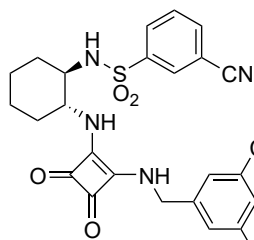


Templat otrzymano wykorzystując 339 mg (1.00 mmol, 1.0 equiv.) monoamidu **S8f** oraz 279 mg (1.00 mmol, 1.0 equiv.) aminy **S7a**. Uzyskano 335 mg (63%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$T_1$  nie mierzono; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub> + TMS, 333 K)  $\delta$  9.88 (br. s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 – 8.04 (m, 3H), 7.92 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.77 – 7.84 (m, 1H), 7.61 – 7.69 (m, 2H), 7.52 (br. s, 1H), 3.59 – 3.71 (m, 1H), 3.19 – 3.21 (m, 1H), 1.90 – 1.99 (m, 1H), 1.57 – 1.73 (m, 3H), 1.16 – 1.52 (m, 4H); <sup>13</sup>C APT NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>, 333 K)  $\delta$  183.9

(C<sub>IV</sub>), 180.0 (C<sub>IV</sub>), 169.4 (C<sub>IV</sub>), 162.0 (C<sub>IV</sub>), 143.6 (C<sub>IV</sub>), 140.9 (C<sub>IV</sub>), 135.0, 131.1 (q,  $J_{C-F} = 33.0$  Hz, C<sub>IV</sub>), 130.2, 130.1, 129.3, 123.0 (q,  $J = 272$  Hz, CF<sub>3</sub>), 117.5 – 117.9 (m), 117.2 (CN), 114.3 – 114.5 (m), 112.2 (C<sub>IV</sub>), 57.2, 57.0, 32.6 (CH<sub>2</sub>, 2C), 23.8 (CH<sub>2</sub>, 2C); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>, 333 K) δ –61.73 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S+Na]<sup>+</sup> 609.1002, zmierzone 609.1011.

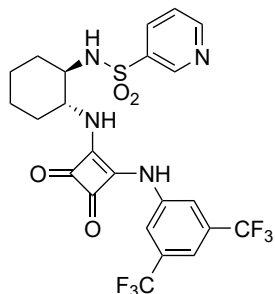
***N*-[(1*R*,2*R*)-2-[(2-{{3,5-bis(trifluorometylo)benzyl}amino}-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-ylo)amino]cykloheksylo]-3-cyjanobenzeno-1-sulfonamid (T2)**



Templat otrzymano wykorzystując 353 mg (1.00 mmol, 1.0 equiv.) monoamidu **S8h** oraz 280 mg (1.00 mmol, 1.0 equiv.) aminy **S7a**. Uzyskano 400 mg (67%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

T<sub>i</sub> nie mierzono; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub> + TMS, 333 K) δ 8.10 – 8.13 (m, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.97 – 8.04 (m, 3H), 7.83 (br. s, 1H), 7.65 – 7.75 (m, 2H), 7.28 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.48 – 3.66 (m, 1H), 3.10 – 3.20 (m, 1H), 1.82 – 1.92 (m, 1H), 1.52 – 1.68 (m, 3H), 1.35 – 1.46 (m, 1H), 1.09 – 1.34 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>, 333 K) δ 182.5, 182.1, 167.8, 167.1, 143.5, 142.3, 135.2, 130.4 (q,  $J_{C-F} = 32.9$  Hz), 130.3, 130.2, 129.4, 128.3 – 128.4 (m), 123.1 (q,  $J_{C-F} = 273$  Hz), 120.8 – 121.0 (m), 117.4, 112.2, 57.0, 56.6, 45.7, 32.7, 32.5, 23.84, 23.82; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>, 333 K) δ –61.16 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S+H]<sup>+</sup> 601.1339, zmierzone 601.1331.

***N*-[(1*R*,2*R*)-2-[(2-{{3,5-bis(trifluorometylo)fenylo}amino}-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-ylo)amino]cykloheksylo]pirydyno-3-sulfonamid (T4)**

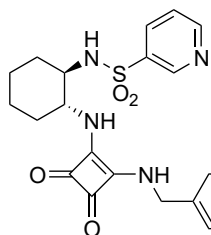


Templat otrzymano wykorzystując 339 mg (1.00 mmol, 1.0 equiv.) monoamidu **S8f** oraz 255 mg (1.00 mmol, 1.0 equiv.) aminy **S7b**. Uzyskano 412 mg (73%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

T<sub>i</sub> nie mierzono; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub> + TMS, 333 K) δ 10.03 (br. s, 1H), 8.89 – 8.92 (m, 1H), 8.56 – 8.63 (m, 1H), 8.11 (ddd,  $J = 8.0, 2.3, 1.7$  Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.92 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 7.64 – 7.74 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (ddd,  $J = 8.0, 4.8, 0.7$  Hz, 1H), 3.61 – 3.72 (m, 1H), 3.17 – 3.26 (m, 1H), 1.92 – 2.00 (m, 1H), 1.56 – 1.72 (m, 3H), 1.42 – 1.54 (m, 1H), 1.15 – 1.40 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>, 333 K) δ 184.1, 180.0, 169.6, 162.1, 152.2, 146.5, 141.0, 138.5, 133.7, 131.3 (q,  $J_{C-F} = 32.4$  Hz, C<sub>IV</sub>), 123.8, 123.0 (q,  $J = 273$  Hz, CF<sub>3</sub>), 117.5 – 117.9 (m), 114.2 – 114.4 (m), 57.2, 57.0, 32.5, 32.3, 23.7 (2C); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>, 333 K) δ –61.73 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla [C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S+H]<sup>+</sup> 563.1182, zmierzone 563.1182.



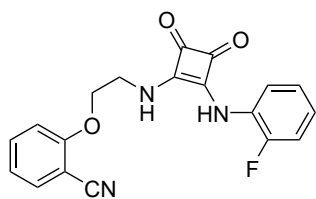
***N*-[(1*R*,2*R*)-2-[(2-{[3,5-bis(trifluorometylo)benzylo]amino}-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-ylo)amino]cykloheksylo]pirydyno-3-sulfonamid (T5)**



Templat otrzymano wykorzystując 288 mg (0.82 mmol, 1.0 equiv.) monoamidu **S8h** oraz 208 mg (0.82 mmol, 1.0 equiv.) aminy **S7b**. Uzyskano 317 mg (67%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$T_t$  292–295 °C (rozkł.);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$  + TMS, 333 K)  $\delta$  8.90 (s, 1H), 8.67 – 8.73 (m, 1H), 8.04 – 8.13 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.67 – 7.83 (m, 2H), 7.51 (dd,  $J = 7.8, 4.9$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.52 – 3.64 (m, 1H), 3.09 – 3.16 (m, 1H), 1.82 – 1.94 (m, 1H), 1.51 – 1.68 (m, 3H), 1.35 – 1.48 (m, 1H), 1.10 – 1.34 (m, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333 K)  $\delta$  182.4, 182.1, 167.7, 167.1, 152.2, 146.5, 142.4, 138.4, 133.6, 130.3 (q,  $J_{\text{C-F}} = 32.9$  Hz,  $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 128.2 – 128.4 (m), 123.7, 123.1 (q,  $J = 273$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 120.7 – 120.9 (m), 57.0, 56.5, 45.7, 32.7, 32.4, 23.79, 23.76;  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333 K)  $\delta$  –61.27 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$  577.1339, zmierzone 577.1340.

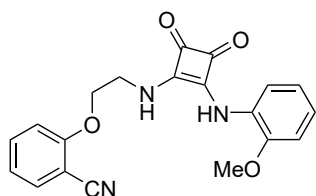
**2-[2-((2-[(2-fluorofenylo)amino]-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-ylo)amino)etoksy]benzonitryl (T8)**



Templat otrzymano wykorzystując 1.548 g (7.00 mmol, 1.0 equiv.) monoamidu **S8a** i 1.193 g (7.35 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S9a**. Uzyskano 2.402 g (98%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$T_t$  264 – 267 °C (rozkł.);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  9.50 (s, 1H), 8.15 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.91 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.63 – 7.79 (m, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.24 (ddd,  $J = 11.7, 8.2, 1.4$  Hz, 1H), 7.14 – 7.19 (m, 1H), 7.11 (td,  $J = 7.6, 0.7$  Hz, 1H), 7.02 – 7.09 (m, 1H), 4.37 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.02 – 4.09 (m, 2H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  184.6 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 180.3 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 169.7 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 163.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 1.0$  Hz,  $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 159.6 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 152.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 244$  Hz, CF), 134.6, 133.5, 126.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 10.6$  Hz,  $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 124.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.6$  Hz), 123.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.2$  Hz), 121.3, 121.2 (br.), 115.9 (CN), 115.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 18.7$  Hz), 113.3, 100.9 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 68.4 ( $\text{CH}_2$ ), 42.7 ( $\text{CH}_2$ );  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  –128.7 (br. s, 1F); HRMS (ESI-TOF) obliczono dla  $[\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$  352.1092, zmierzono 352.1111.

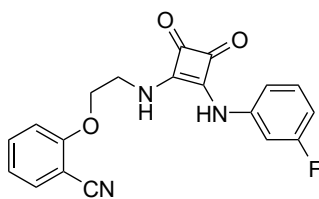
**2-[2-((2-[(2-metoksyfenylo)amino]-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-ylo)amino)etoksy]benzonitryl (T9)**



Templat otrzymano wykorzystując 1.633 g (7.00 mmol, 1.0 equiv.) monoamidu **S8b** i 1.193 g (7.35 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S9a**. Uzyskano 2.184 g (86%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$T_t$  194 – 196 °C (rozkł.);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  9.16 (s, 1H), 8.25 – 8.39 (m, 1H), 7.69 – 7.76 (m, 2H), 7.63 – 7.69 (m, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.11 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.99 – 7.07 (m, 2H), 6.88 – 6.96 (m, 1H), 4.37 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.01 – 4.08 (m, 2H), 3.87 (s, 3H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  184.3 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 180.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 169.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 163.7 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 159.6 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 148.7 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 134.8, 133.5, 127.6 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 123.5, 121.3, 120.5, 119.9, 115.9 (CN), 113.3, 111.3, 100.8 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 68.5 ( $\text{CH}_2$ ), 55.7, 42.6 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI-TOF) obliczono dla  $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4+\text{H}]^+$  364.1292, zmierzono 364.1303.

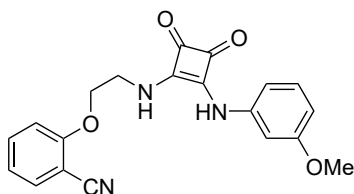
**2-[2-({2-[(3-fluorofenilo)amino]-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-ylo}amino)etoksy]benzonitryl (T10)**



Templat otrzymano wykorzystując 1.090 g (4.93 mmol, 1.0 equiv.) 3-[(3-fluorofenilo)amino]-4-metoksycyklobut-3-eno-1,2-dionu i 0.840 g (5.18 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S9a**. Uzyskano 1.614 g (93%) produktu jako jasnożółty bezpostaciowy osad.

$T_f$  267 – 270 °C (rozkł.);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  9.88 (s, 1H), 7.82 – 7.93 (m, 1H), 7.72 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.63 – 7.70 (m, 1H), 7.47 (d,  $J = 10.6$ , 1H), 7.27 – 7.38 (m, 2H), 7.07 – 7.14 (m, 2H), 6.82 (td,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1H), 4.34 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.98 – 4.11 (m, 2H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  184.2 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 180.5 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 169.5 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 163.2 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 162.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 243$  Hz, CF), 159.6, 140.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 11.0$  Hz,  $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 134.8, 133.5, 130.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 9.7$  Hz), 121.3, 115.9 (CN), 113.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 2.2$  Hz), 113.2, 108.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.4$  Hz), 105.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 26.2$  Hz), 100.9 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 68.3 ( $\text{CH}_2$ ), 42.8 ( $\text{CH}_2$ );  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  -111.1 (br. s, 1F); HRMS (ESI-TOF) obliczono dla  $[\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$  352.1092, zmierzono 352.1113.

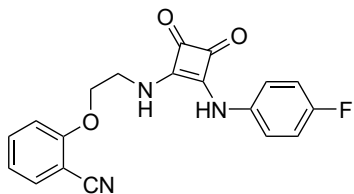
**2-[2-({2-[(3-metoksyfenilo)amino]-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-ylo}amino)etoksy]benzonitryl (T11)**



Templat otrzymano wykorzystując 1.635 g (7.00 mmol, 1.0 equiv.) monoamidu **S8c** i 1.193 g (7.35 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S9a**. Uzyskano 2.389 g (93%) produktu jako jasnożółty bezpostaciowy osad.

$T_f$  221 – 223 °C (rozkł.);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  9.60 (s, 1H), 7.63 – 7.77 (m, 3H), 7.31 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.22 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.16 – 7.19 (m, 1H), 7.08 – 7.14 (m, 1H), 6.86 – 6.92 (m, 1H), 6.57 – 6.62 (m, 1H), 4.37 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.01 – 4.09 (m, 2H), 3.76 (s, 3H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  184.0 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 180.6 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 169.2 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 163.7 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 160.1 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 159.6 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 140.0 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 134.6, 133.5, 129.8, 121.3, 115.9 (CN), 113.2, 110.2, 108.4, 103.9, 100.8 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 68.4 ( $\text{CH}_2$ ), 54.9, 42.7 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI-TOF) obliczono dla  $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4+\text{H}]^+$  364.1292, zmierzono 364.1316.

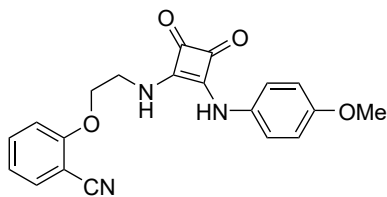
**2-[2-({2-[(3-fluorofenilo)amino]-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-ylo}amino)etoksy]benzonitryl (T12)**



Templat otrzymano wykorzystując 1.548 g (7.00 mmol, 1.0 equiv.) monoamidu **S8d** i 1.193 g (7.35 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S9a**. Uzyskano 2.381 g (97%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$T_f$  273 – 276 °C (rozkł.);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  9.62 (s, 1H), 7.61 – 7.75 (m, 3H), 7.37 – 7.44 (m, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.5$ , 1H), 7.07 – 7.18 (m, 3H), 4.37 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.99 – 4.09 (m, 2H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  183.8 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 180.7 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 169.1 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 163.6 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 159.6, 158.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 239$  Hz, CF), 135.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 2.4$  Hz,  $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 134.8, 133.5, 121.3, 119.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.8$  Hz), 115.9 (CN), 115.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 22.8$  Hz), 113.2, 100.8 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 68.4 ( $\text{CH}_2$ ), 42.7 ( $\text{CH}_2$ );  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  -120.76 - -120.68 (m, 1F); HRMS (ESI-TOF) obliczono dla  $[\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$  352.1092, zmierzono 352.1115.

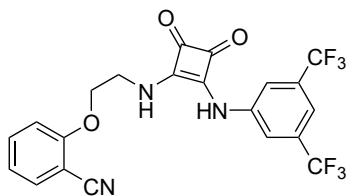
**2-[2-({2-[(4-metoksyfenylo)amino]-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-ylo}amino)etoksy]benzonitryl (T13)**



Templat otrzymano wykorzystując 1.633 g (7.00 mmol, 1.0 equiv.) monoamidu **S8e** i 1.193 g (7.35 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S9a**. Uzyskano 2.417 g (95%) produktu jako jasnoszary bezpostaciowy osad.

$T_f$  254 – 257 °C (rozkł.);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  9.50 (s, 1H), 7.70 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.63 – 7.69 (m, 1H), 7.54 – 7.63 (m, 1H), 7.27 – 7.36 (m, 3H), 7.11 (td,  $J = 7.6, 0.7$  Hz, 1H), 6.88 – 6.94 (m, 2H), 4.36 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.99 – 4.07 (m, 2H), 3.74 (s, 3H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  183.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 180.8 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 168.7 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 163.9 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 159.6 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 155.3 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 134.8, 133.5, 132.0 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 121.3, 119.8, 115.9 (CN), 114.4, 113.2, 100.8 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 68.4 ( $\text{CH}_2$ ), 55.2, 42.7 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI-TOF) obliczono dla  $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4+\text{H}]^+$  364.1292, zmierzono 364.1314.

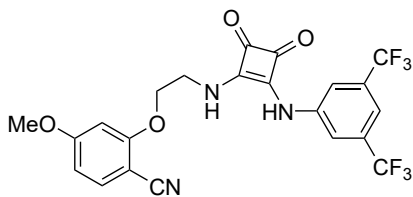
**2-[2-({2-[(3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)amino]-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-ylo}amino)etoksy]benzonitryl (T14)**



Templat otrzymano wykorzystując 1.696 g (5.00 mmol, 1.0 equiv.) monoamidu **S8f** i 0.851 g (5.25 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S9a**. Uzyskano 2.283 g (93%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$T_f$  276 – 282 °C (rozkł.);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  10.06 (br. s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.79 – 7.98 (m, 1H), 7.63 – 7.72 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.37 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.03 – 4.10 (m, 2H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  185.0 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 180.8 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 170.3 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 162.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 159.5 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 140.9 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 134.8, 133.5, 131.1 (q,  $J_{\text{C-F}} = 33.0$  Hz,  $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 122.9 (q,  $J_{\text{C-F}} = 273$  Hz,  $2\times\text{-CF}_3$ ), 121.3, 117.9 – 118.2 (m), 115.8 (CN), 114.3 – 114.5 (m), 113.2, 100.9 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 68.2 ( $\text{CH}_2$ ), 42.9 ( $\text{CH}_2$ );  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  -61.76 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF) obliczono dla  $[\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$  470.0934, zmierzono 470.0947.

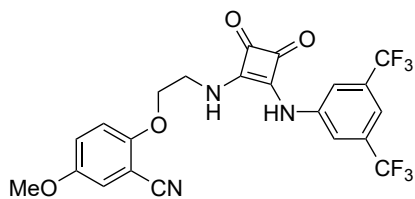
**2-[2-({2-[(3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)amino]-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-ylo}amino)etoksy]-4-metoksybenzonitryl (T15)**



Templat otrzymano wykorzystując 1.357 g (4.00 mmol, 1.0 equiv.) monoamidu **S8f** i 0.807 g (4.20 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S9b**. Uzyskano 1.942 g (97%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$T_f$  265 – 269 °C (rozkł.);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  10.08 (br. s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.73 – 7.95 (m, 1H), 7.51 – 7.66 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.66 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.37 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 4.01 – 4.10 (m, 2H), 3.85 (s, 3H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  184.8 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 180.8 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 170.1 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 164.3 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 162.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 161.2 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 140.9 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 134.5, 131.1 (q,  $J_{\text{C-F}} = 33.0$  Hz,  $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 122.9 (q,  $J_{\text{C-F}} = 273$  Hz,  $2\times\text{CF}_3$ ), 117.7 – 118.4 (m), 116.2 (CN), 114.2 – 114.6 (m), 107.3, 99.7, 92.9 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 68.2 ( $\text{CH}_2$ ), 55.7, 42.8 ( $\text{CH}_2$ );  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  -61.65 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF) obliczono dla  $[\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4+\text{H}]^+$  500.1040, zmierzono 500.1101.

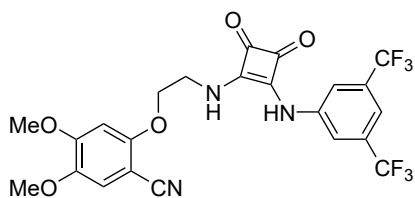
**2-[2-({2-[(3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)amino]-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-ylo}amino)etoksy]-5-metoksybenzonitryl (T16)**



Templat otrzymano wykorzystując 0.715 g (2.11 mmol, 1.0 equiv.) monoamidu **S8f** i 0.426 g (2.21 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S9c**. Uzyskano 0.978 g (93%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$T_f$  nie mierzono;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  10.07 (br. s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.87 (br. s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.20 – 7.30 (m, 3H), 4.31 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 4.00 – 4.08 (m, 2H), 3.75 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  184.8, 180.7, 170.1, 162.3, 153.9, 153.2, 140.9, 131.1 (q,  $J_{\text{C-F}} = 33.0$  Hz), 122.9 (q,  $J_{\text{C-F}} = 273$  Hz,  $2 \times \text{CF}_3$ ), 121.2, 117.9 – 118.2 (m), 117.4, 115.7, 114.9, 114.3 – 114.5 (m), 101.3, 68.7, 55.7, 43.0;  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  –61.79 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF) obliczono dla  $[\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4+\text{H}]^+$  500.1040, zmierzono 500.1045.

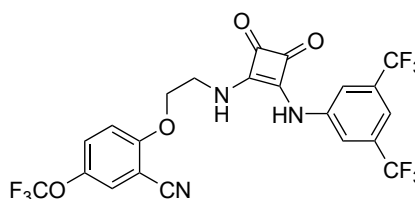
**2-[2-({2-[(3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)amino]-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-ylo}amino)etoksy]-4,5-dimetoksybenzonitryl (T17)**



Templat otrzymano wykorzystując 1.018 g (3.00 mmol, 1.0 equiv.) monoamidu **S8f** i 0.700 g (3.15 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S9d**. Uzyskano 1.418 g (89%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$T_f$  244 – 246 °C (rozkł.);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  10.07 (br. s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.72 – 7.96 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.36 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.97 – 4.09 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  184.8, 180.7, 170.1, 162.4, 155.9, 154.2, 143.3, 140.9, 131.1 (q,  $J_{\text{C-F}} = 32.8$  Hz), 122.9 (q,  $J_{\text{C-F}} = 273$  Hz,  $2 \times \text{CF}_3$ ), 117.9 – 118.2 (m), 116.3, 115.2, 114.3 – 114.5 (m), 99.2, 90.9, 68.9, 56.2 56.0, 43.0;  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  –61.72 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF) obliczono dla  $[\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5+\text{H}]^+$  530.1145, zmierzono 530.1160.

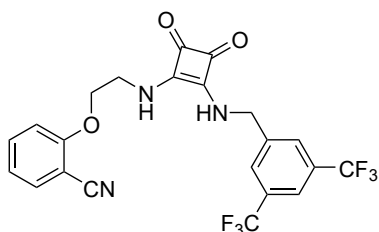
**2-[2-({2-[(3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)amino]-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-ylo}amino)etoksy]-5-(trifluorometoksy)benzonitryl (T18)**



Templat otrzymano wykorzystując 1.756 g (5.18 mmol, 1.0 equiv.) monoamidu **S8f** i 1.339 g (5.44 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S9e**. Uzyskano 2.501 g (87%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$T_f$  nie mierzono;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  10.07 (br. s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.74 – 7.92 (m, 2H), 7.68 (dd,  $J = 9.2, 2.0$  Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.42 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 4.01 – 4.13 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  184.9, 180.8, 170.1, 162.4, 158.6, 141.2 (q,  $J_{\text{C-F}} = 2.1$  Hz), 140.9, 131.1 (q,  $J_{\text{C-F}} = 33.0$  Hz), 128.0, 126.3, 122.9 (q,  $J_{\text{C-F}} = 273$  Hz,  $2 \times \text{CF}_3$ ), 119.8 (q,  $J_{\text{C-F}} = 257$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 117.9 – 118.2 (m), 114.9, 114.3 – 114.5 (m, 2C), 101.9, 68.9, 42.8;  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  –57.48 (s, 3F), –61.81 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF) obliczono dla  $[\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{F}_9\text{N}_3\text{O}_4+\text{H}]^+$  554.0757, zmierzono 554.0770.

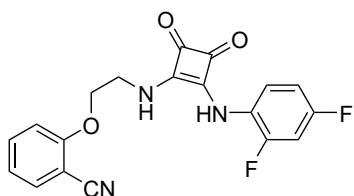
**2-[2-({2-[(3,5-bis(trifluorometylo)benzyl)amino]-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-yl}amino)etoksy]benzonitryl (T19)**



Templat otrzymano wykorzystując 1.766 g (5.00 mmol, 1.0 equiv.) monoamidu **S8h** i 0.852 g (5.25 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S9a**. Uzyskano 2.283 g (92%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$T_f$  214 – 215 °C (rozkł.);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  8.05 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.86 – 7.96 (m, 1H), 7.56 – 7.72 (m, 3H), 7.27 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.30 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.90 – 3.98 (m, 2H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  182.9 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 182.7 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 168.2 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 167.2 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 159.6 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 142.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 134.7, 133.4, 130.3 (q,  $J_{\text{C-F}} = 33.1$  Hz,  $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 128.2 – 128.3 (m), 123.1 (q,  $J_{\text{C-F}} = 273$  Hz,  $2 \times \text{CF}_3$ ), 121.2, 120.7 – 120.9 (m), 115.8 (CN), 113.2, 100.8 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 68.4 ( $\text{CH}_2$ ), 45.6 ( $\text{CH}_2$ ), 42.4 ( $\text{CH}_2$ );  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  –61.31 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF) obliczono dla  $[\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}]^+$  484.1090, zmierzono 484.1084.

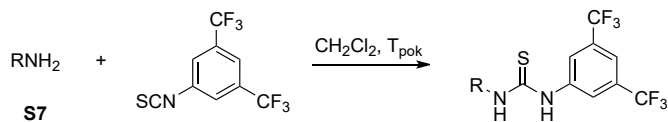
**2-[2-({2-[(2,4-difluorofenylo)amino]-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-yl}amino)etoksy]benzonitryl (T20)**



Templat otrzymano wykorzystując 1.196 g (5.00 mmol, 1.0 equiv.) monoamidu **S8g** i 0.852 g (5.25 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S9a**. Uzyskano 1.338 g (72%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

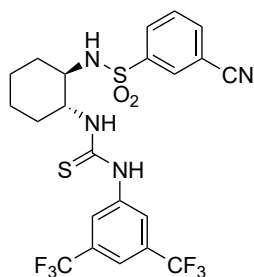
$T_f$  235 – 238 °C (rozkł.);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  9.21 (br. s, 1H), 8.07 (br. s, 1H), 7.88 (td,  $J = 9.3, 6.0$ , 1H), 7.62 – 7.73 (m, 2H), 7.23 – 7.34 (m, 2H), 7.03 – 7.14 (m, 2H), 4.36 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.99 – 4.10 (m, 2H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  184.5 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 180.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 169.5 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 163.2 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 159.7 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 157.5 (dd,  $J_{\text{C-F}} = 243, 11.2$  Hz, CF), 152.2 (dd,  $J_{\text{C-F}} = 248, 12.0$  Hz, CF), 134.8, 133.5, 123.5 (dd,  $J_{\text{C-F}} = 11.0, 3.5$  Hz,  $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 121.2 – 121.4 (m), 121.3, 115.9 (CN), 113.2, 111.2 (dd,  $J_{\text{C-F}} = 22.2, 3.7$  Hz), 103.9 (dd,  $J_{\text{C-F}} = 27.0, 23.2$  Hz), 100.8 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 68.4 ( $\text{CH}_2$ ), 42.7 ( $\text{CH}_2$ );  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  –116.89 (br. s, 1F), –123.60 (br. s, 1F); HRMS (ESI-TOF) obliczono dla  $[\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}]^+$  370.0998, zmierzono 370.1013.

**Synteza templatów tiomocznikowych T3, T6, T7**



Aminę **S7** (1.00 mmol, 1.0 equiv.) rozpuszczono w 6 ml suchego dichlorometanu. Dodano izotiocyjanian 3,5-bis(trifluorometylo)fenylu (1.05 mmol, 1.05 equiv.). Mieszano w temperaturze pokojowej 48 godzin. Odparowano rozpuszczalnik, pozostałości oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę dichlorometanu i octanu etylu w gradiencie od 0% do 5% AcOEt otrzymując tiomoczniki w różnej postaci i z różnymi wydajnościami.

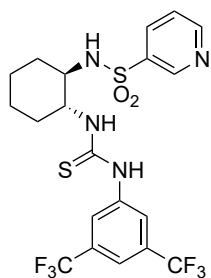
**1-[3,5-bis(trifluorometylo)fenylo]-3-[(1R,2R)-2-(3-cyjanobenzenosulfonamido)cykloheksylo]tiomocznik (T3)**



Templat otrzymano wykorzystując 192 mg (0.69 mmol, 1.0 equiv.) aminy **S7a** oraz 135  $\mu$ l (0.74 mmol, 1.07 equiv.) izotiocyanianu 3,5-bis(trifluorometylo)fenylo. Uzyskano 309 mg (82%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$R_f = 0.23$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  50:1, v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  8.27 (br. s, 1H), 8.17 – 8.19 (m, 1H), 8.09 – 8.13 (m, 1H), 7.79 – 7.84 (m, 3H), 7.60 – 7.66 (m, 3H), 6.72 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.34 – 4.49 (m, 1H), 3.20 – 3.30 (m, 1H), 2.13 – 2.21 (m, 1H), 1.75 – 1.83 (m, 2H), 1.67 – 1.74 (m, 1H), 1.16 – 1.43 (m, 4H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182.5 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 143.3 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 138.7 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 135.8, 132.7 (q,  $J_{\text{C-F}} = 33.7$  Hz,  $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 130.8, 130.4, 130.3, 124.3 – 124.4 (m), 122.9 (q,  $J_{\text{C-F}} = 273$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 119.5 – 119.7 (m), 117.3 (CN), 113.6 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 59.5, 57.6, 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ );  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.88 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 + \text{Na}]^+$  573.0824, zmierzone 573.0823.

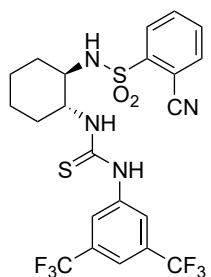
**1-[3,5-bis(trifluorometylo)fenylo]-3-[(1R,2R)-2-(pirydyno-3-sulfonamido)cykloheksylo]tiomocznik (T6)**



Templat otrzymano wykorzystując 255 mg (1.00 mmol, 1.0 equiv.) aminy **S7b** oraz 192  $\mu$ l (1.05 mmol, 1.05 equiv.) izotiocyanianu 3,5-bis(trifluorometylo)fenylo. Uzyskano 398 mg (75%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$R_f = 0.17$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  10:1, v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TMS}$ )  $\delta$  9.10 – 9.12 (m, 1H), 8.71 (dd,  $J = 4.9, 1.6$  Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.14 – 8.19 (m, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.37 – 7.41 (m, 1H), 6.94 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.43 – 6.64 (m, 1H), 4.33 – 4.49 (m, 1H), 3.19 – 3.27 (m, 1H), 2.09 – 2.19 (m, 2H), 1.85 – 1.94 (m, 1H), 1.66 – 1.79 (m, 2H), 1.14 – 1.48 (m, 4H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  181.3 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 152.9, 147.5, 138.9 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 138.3 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 134.7, 132.5 (q,  $J_{\text{C-F}} = 33.6$  Hz,  $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 124.1 – 124.3 (m), 124.0, 122.9 (q,  $J_{\text{C-F}} = 273$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 119.3 – 119.5 (m), 59.6, 57.5, 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ );  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.88 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+$  527.1005, zmierzone 527.1009.

**1-[3,5-bis(trifluorometylo)fenylo]-3-[(1R,2R)-2-(2-cyjanobenzenosulfonamido)cykloheksylo]tiomocznik (T7)**

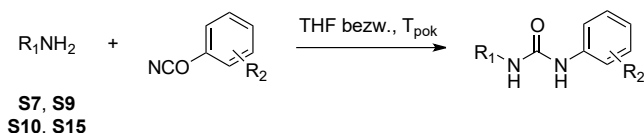


Templat otrzymano wykorzystując 279 mg (1.00 mmol, 1.0 equiv.) aminy **S7c** oraz 192  $\mu$ l (1.05 mmol, 1.05 equiv.) izotiocyanianu 3,5-bis(trifluorometylo)fenylo. Po odsączeniu osadu po reakcji i maceracji w eterze dietylowym uzyskano 297 mg (59%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$T_f$  nie mierzono;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3 + \text{TMS}$ , 333 K)  $\delta$  12.16 (br. s, 1H), 10.75 (br. s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.94 – 7.99 (m, 1H), 7.65 – 7.68 (m, 3H), 7.19 – 7.63 (m, 2H), 3.32 – 3.43 (m, 1H), 3.06 – 3.14 (m, 1H), 2.03 – 2.12 (m, 1H), 1.94 – 2.02 (m, 1H), 1.48 – 1.70 (m, 3H), 1.22 – 1.36 (m, 2H), 1.00 – 1.14 (m, 1H);

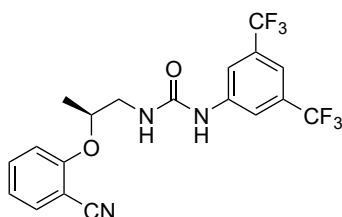
$^{13}\text{C}$  NMR nie mierzono;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333 K)  $\delta$  -61.59 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2+\text{H}]^+$  551.1005, zmierzone 551.1013.

### Synteza templatów mocznikowych T21 – T34



W suchej dwuszyjnej kolbie rozpuszczono aminę (3.15 mmol, 1.05 equiv.) w 18 ml suchego tetrahydrofuranu w atmosferze argonu. Ochłodzono w łaźni lodowo-wodnej i powoli dodano izocyjanian aryłu (3.00 mmol, 1.00 equiv.). Mieszano w temperaturze pokojowej 18 godzin. Odparowano rozpuszczalnik, pozostałości oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu, dichlorometanu i octanu etylu w gradiencie od 60%/40%/0% przez 0%/100%/0% do 0%/90%/10% heksan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /AcOEt otrzymując moczniki w różnej postaci i z różnymi wydajnościami.

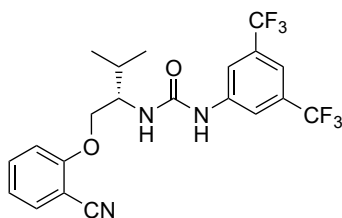
#### 3-[3,5-bis(trifluorometylo)fenylo]-1-[(2S)-2-(2-cyjanofenoksy)propylo]mocznik (T21)



Templat otrzymano wykorzystując 554 mg (3.15 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S10a** oraz 0.52 ml (3.00 mmol, 1.0 equiv.) izocyjanianu 3,5-bis(trifluorometylo)fenyłu. Uzyskano 580 mg (45%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$R_f = 0.27$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  10:1, v:v);  $[\alpha]_D^{23} = +111.5$  ( $c$  0.75, THF);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  8.41 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.60 – 7.67 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.09 (td,  $J = 7.6, 0.8$  Hz, 1H), 6.36 – 6.48 (m, 1H), 4.81 – 4.88 (m, 1H), 3.61 (ddd,  $J = 14.2, 6.4, 4.5$  Hz, 1H), 3.51 (ddd,  $J = 14.2, 6.6, 5.6$  Hz, 1H), 1.38 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  160.6, 155.8, 143.4, 135.5, 134.7, 132.4 (q,  $J_{\text{C-F}} = 32.9$  Hz), 124.5 (q,  $J_{\text{C-F}} = 272$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 122.0, 118.4 – 118.6 (m), 116.9, 114.8 – 115.0 (m, 2C), 103.4, 75.4, 45.2, 17.5;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  -63.54 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$  432.1141, zmierzone 432.1155.

#### 3-[3,5-bis(trifluorometylo)fenylo]-1-[(2S)-1-(2-cyjanofenoksy)-3-metylobut-2-ylo]mocznik (T22)

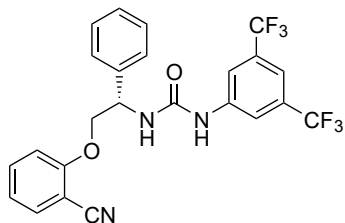


Templat otrzymano wykorzystując 642 mg (3.15 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S10b** oraz 0.52 ml (3.00 mmol, 1.0 equiv.) izocyjanianu 3,5-bis(trifluorometylo)fenyłu. Uzyskano 770 mg (56%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$R_f = 0.50$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $[\alpha]_D^{23} = -125.3$  ( $c$  0.75, THF);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  8.66 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.62 – 7.68 (m, 2H), 7.51 – 7.53 (m, 1H), 7.27 – 7.31 (m, 1H), 7.11 (td,  $J = 7.6, 0.8$  Hz, 1H), 6.22 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.35 (dd,  $J = 9.9, 4.2$  Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J = 9.9, 4.3$  Hz, 1H), 4.00 – 4.07 (m, 1H), 2.11 – 2.23 (m, 1H), 1.03 – 1.09 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  161.3, 155.5, 143.5, 135.6, 134.5, 132.3 (q,  $J_{\text{C-F}} = 32.9$  Hz), 124.5 (q,  $J_{\text{C-F}} = 272$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 122.1, 118.4 – 118.6 (m), 116.7, 114.7 – 114.9 (m), 113.7, 102.6, 70.2, 55.1, 30.1, 20.0, 19.1;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  –

63.54 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla  $[C_{21}H_{19}F_6N_3O_2+H]^+$  460.1454, zmierzone 460.1463.

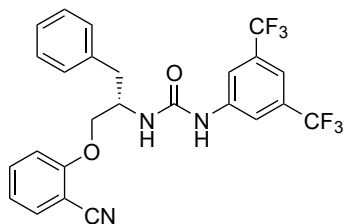
### 3-[3,5-bis(trifluorometylo)fenylo]-1-[(1S)-2-(2-cyjanofenoksy)-1-fenyletylo]mocznik (T23)



Templat otrzymano wykorzystując 751 mg (3.15 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S10c** oraz 0.52 ml (3.00 mmol, 1.0 equiv.) izocyjanianu 3,5-bis(trifluorometylo)fenylo. Uzyskano 907 mg (61%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$R_f = 0.35$  (heksan/ $CH_2Cl_2$  1:5 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = +14.7$  (c 0.76, THF);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3COCD_3$ )  $\delta$  8.79 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.57 – 7.66 (m, 3H), 7.35 – 7.41 (m, 2H), 7.26 – 7.33 (m, 2H), 7.10 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.40 – 5.46 (m, 1H), 4.57 (dd,  $J = 9.9, 4.6$  Hz, 1H), 4.47 (dd,  $J = 9.9, 5.3$  Hz, 1H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CD_3COCD_3$ )  $\delta$  161.0, 155.1, 143.3, 140.6, 135.6, 134.5, 132.4 (q,  $J_{C-F} = 32.9$  Hz), 129.3, 128.6, 128.2, 124.5 (q,  $J_{C-F} = 269$  Hz,  $CF_3$ ), 122.2, 118.5 – 118.7 (m), 116.7, 114.9 – 115.1 (m), 113.7, 102.6, 72.3, 54.0;  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CD_3COCD_3$ )  $\delta$  –63.54 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla  $[C_{24}H_{17}F_6N_3O_2+H]^+$  494.1298, zmierzone 494.1309.

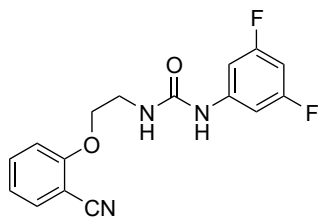
### 3-[3,5-bis(trifluorometylo)fenylo]-1-[(2S)-1-(2-cyjanofenoksy)-3-fenylprop-2-yl]mocznik (T24)



Templat otrzymano wykorzystując 795 mg (3.15 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S10d** oraz 0.52 ml (3.00 mmol, 1.0 equiv.) izocyjanianu 3,5-bis(trifluorometylo)fenylo. Uzyskano 1.177 g (77%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$R_f = 0.34$  (heksan/ $CH_2Cl_2$  1:5 v:v);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3COCD_3$ )  $\delta$  8.67 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.70 (dd,  $J = 7.7, 1.6$ , 1H), 7.63 (ddd,  $J = 8.6, 7.5, 1.6$  Hz, 1H), 7.51 – 7.54 (m, 1H), 7.27 – 7.35 (m, 4H), 7.18 – 7.24 (m, 2H), 7.13 (td,  $J = 7.6, 0.8$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.44 – 4.54 (m, 1H), 4.29 (dd,  $J = 9.7, 4.3$  Hz, 1H), 4.47 (dd,  $J = 9.7, 3.7$  Hz, 1H), 3.19 (dd,  $J = 13.7, 7.2$  Hz, 1H), 3.09 (dd,  $J = 13.7, 7.7$  Hz, 1H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CD_3COCD_3$ )  $\delta$  161.2, 155.2, 143.3, 139.0, 135.7, 134.5, 132.3 (q,  $J_{C-F} = 32.9$  Hz), 130.1, 129.3, 127.3, 124.5 (q,  $J_{C-F} = 272$  Hz,  $CF_3$ ), 122.2, 118.4 – 118.6 (m), 116.8, 114.9 – 115.0 (m), 113.8, 102.6, 70.3, 51.6, 38.0;  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CD_3COCD_3$ )  $\delta$  –63.54 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla  $[C_{25}H_{19}F_6N_3O_2+H]^+$  508.1454, zmierzone 508.1467.

### 1-[2-(2-cyjanofenoksy)etylo]-3-[3,5-difluorofenylo]-mocznik (T25)



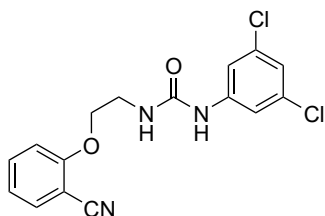
Templat otrzymano wykorzystując 341 mg (2.10 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S9a** oraz 238  $\mu$ l (2.00 mmol, 1.0 equiv.) izocyjanianu 3,5-difluorofenylo. Uzyskano 609 mg (96%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$R_f = 0.32$  ( $CH_2Cl_2$ /AcOEt 9:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = -49.8$  (c 0.75, THF);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3COCD_3$ )  $\delta$  8.50 (s, 1H), 7.62 – 7.68 (m, 2H), 7.25 – 7.29 (m, 1H), 7.14 – 7.22 (m, 2H), 7.11 (td,  $J = 7.6, 0.7$  Hz, 1H), 6.52 (tt,  $J = 9.2, 2.3$  Hz, 1H), 6.22 – 6.35 (m, 1H), 4.28 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.65 – 3.71 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CD_3COCD_3$ )  $\delta$  164.1 (dd,  $J = 242, 15.4$  Hz, CF), 161.2, 155.6, 144.2 (t,  $J = 14.0$  Hz), 135.6, 134.6, 122.0, 116.8,



113.6, 102.5, 101.3 – 101.6 (m), 96.9 (t,  $J = 26.0$  Hz), 69.1, 39.8;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  -111.47 – -111.36 (m, 2F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2+\text{Na}]^+$  340.0868, zmierzone 340.0879.

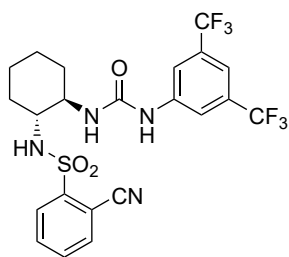
### 1-[2-(2-cyjanofenoksy)etylo]-3-[3,5-dichlorofenyl] mocznik (T26)



Templat otrzymano wykorzystując 341 mg (2.10 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S9a** oraz 376 mg (2.00 mmol, 1.0 equiv.) izocyjanianu 3,5-dichlorofenylo. Uzyskano 351 mg (50%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$R_f = 0.32$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  9:1 v:v);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  8.44 (s, 1H), 7.53 – 7.68 (m, 4H), 7.25 – 7.29 (m, 1H), 7.08 – 7.13 (m, 1H), 6.97 – 7.00 (m, 1H), 6.26 – 6.39 (m, 1H), 4.28 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.65 – 3.72 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  161.2, 155.6, 143.8, 135.6, 135.4, 134.5, 122.0, 121.6, 117.8, 116.9, 116.8, 113.6, 102.5, 69.1, 39.8; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2+\text{Na}]^+$  372.0277, zmierzone 372.0287.

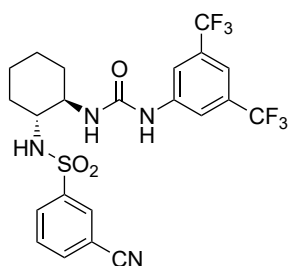
### 1-[3,5-bis(trifluorometylo)fenyl]-3-[(1R,2R)-2-(2-cyjanobenzenosulfonamido)cykloheksylo]mocznik (T27)



Templat otrzymano wykorzystując 210 mg (0.75 mmol, 1.0 equiv.) aminy **S7c** oraz 136  $\mu\text{l}$  (0.78 mmol, 1.05 equiv.) izocyjanianu 3,5-bis(trifluorometylo)fenylu. Uzyskano 70.5 mg (18%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$R_f = 0.47$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10:1, v:v);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  10.57 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.95 – 7.99 (m, 1H), 7.64 – 7.76 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 6.44 (br. s, 1H), 3.49 – 3.59 (m, 1H), 3.18 – 3.28 (m, 1H), 2.07 – 2.18 (m, 2H), 1.70 – 1.79 (m, 2H), 1.57 – 1.69 (m, 1H), 1.38 – 1.51 (m, 2H), 1.12 – 1.23 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  Nie zmierzono  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  -63.45 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$  535.1233, zmierzone 535.1240.

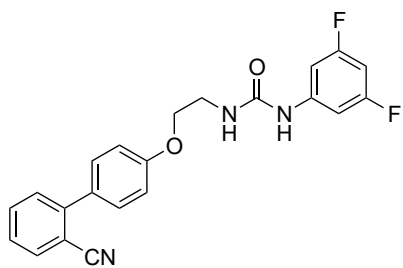
### 1-[3,5-bis(trifluorometylo)fenyl]-3-[(1R,2R)-2-(3-cyjanobenzenosulfonamido)cykloheksylo]mocznik (T28)



Templat otrzymano wykorzystując 210 mg (0.75 mmol, 1.0 equiv.) aminy **S7a** oraz 136  $\mu\text{l}$  (0.78 mmol, 1.05 equiv.) izocyjanianu 3,5-bis(trifluorometylo)fenylu. Uzyskano 109 mg (27%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$R_f = 0.49$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10:1, v:v);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  8.41 (s, 1H), 8.15 – 8.17 (m, 1H), 8.08 – 8.12 (m, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.84 – 7.88 (m, 1H), 7.61 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.96 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.84 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.48 – 3.58 (m, 1H), 3.14 – 3.23 (m, 1H), 1.90 – 1.99 (m, 2H), 1.61 – 1.71 (m, 2H), 1.38 – 1.49 (m, 1H), 1.22 – 1.37 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  Nie zmierzono  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  -63.48 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{S}-\text{H}]^-$  533.1088, zmierzone 533.1074.

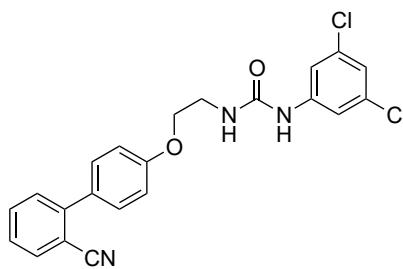
### 1-[2-({2'-cyjano-[1,1'-bifenylo]-4-ylo}oksy)etylo]-3-[3,5-difluorofenilo]mocznik (T29)



Templat otrzymano wykorzystując 100 mg (0.42 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S15a** oraz 47  $\mu$ l (0.40 mmol, 1.0 equiv.) izocyjanianu 3,5-difluorofenylu. Uzyskano 129 mg (82%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$R_f = 0.35$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  10:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  8.38 (s, 1H), 7.80 – 7.83 (m, 1H), 7.71 (dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.48 – 7.58 (m, 4H), 7.13 – 7.20 (m, 2H), 7.06 – 7.10 (m, 2H), 6.49 (tt,  $J = 9.3, 2.3$  Hz, 1H), 6.22 – 6.29 (m, 1H), 4.17 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.60 – 3.66 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  164.1 (dd,  $J_{\text{C-F}} = 242, 15.5$  Hz), 160.2, 155.6, 145.7, 144.3 (t,  $J_{\text{C-F}} = 14.0$  Hz), 134.6, 134.0, 131.7, 131.0, 130.9, 128.4, 119.3, 115.5, 111.8, 110.2 – 101.6 (m), 96.8 (t,  $J_{\text{C-F}} = 26.3$  Hz), 68.1, 40.0;  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  -111.47 - -111.38 (m, 2F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$  394.1362, zmierzone 394.1374.

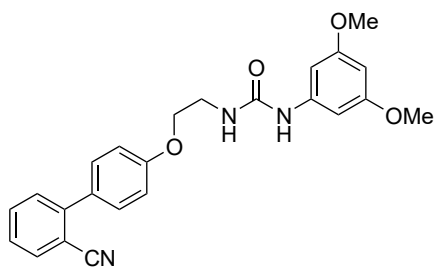
### 1-[2-({2'-cyjano-[1,1'-bifenylo]-4-ylo}oksy)etylo]-3-[3,5-dichlorofenilo]mocznik (T30)



Templat otrzymano wykorzystując 150 mg (0.63 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S15a** oraz 113  $\mu$ l (0.60 mmol, 1.0 equiv.) izocyjanianu 3,5-dichlorofenylu. Po odparowaniu rozpuszczalnika i macerowaniu w eterze dietylowym uzyskano 118 mg (46%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$R_f = 0.38$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  10:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ )  $\delta$  9.05 (s, 1H), 7.91 (dd,  $J = 7.8, 0.9$  Hz, 1H), 7.75 (td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.56 – 7.61 (m, 1H), 7.50 – 7.56 (m, 3H), 7.48 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.09 – 7.16 (m, 2H), 7.05 – 7.08 (m, 1H), 6.64 (t,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.11 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.47 – 3.56 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  158.9, 154.8, 144.3, 143.0, 134.0, 133.9, 133.5, 130.3, 130.1, 130.0, 127.7, 120.2, 118.8, 115.7, 114.7, 110.0, 67.0, 38.7; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$  426.0771, zmierzone 426.0783.

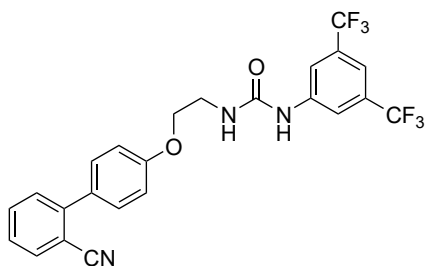
### 1-[2-({2'-cyjano-[1,1'-bifenylo]-4-ylo}oksy)etylo]-3-[3,5-dimetoksyfenilo]mocznik (T31)



Templat otrzymano wykorzystując 150 mg (0.63 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S15a** oraz 107 mg (0.60 mmol, 1.0 equiv.) izocyjanianu 3,5-dimetoksyfenylu. Uzyskano 157 mg (63%) produktu jako biały krystaliczny osad.

$R_f = 0.13$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  10:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  8.01 (s, 1H), 7.85 (dd,  $J = 7.7, 1.0$  Hz, 1H), 7.74 (td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.57 – 7.61 (m, 1H), 7.50 – 7.57 (m, 3H), 7.08 – 7.14 (m, 2H), 6.75 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.07 – 6.17 (m, 2H), 4.18 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.62 – 3.68 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  162.2, 160.5, 156.1, 145.9, 143.3, 134.6, 133.9, 131.9, 131.04, 130.95, 128.4, 119.3, 115.7, 112.0, 97.7, 94.9, 68.5, 55.4, 40.2; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4+\text{H}]^+$  418.1761, zmierzone 418.1775.

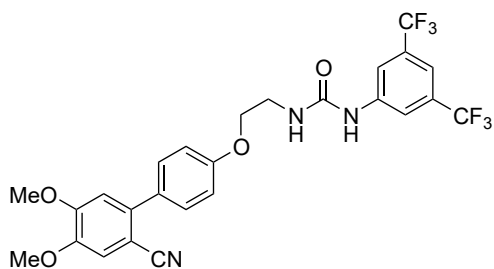
**1-[3,5-bis(trifluorometylo)fenylo]-3-[2-({2'-cyjano-[1,1'-bifenylo]-4-ylo}oksy)etylo]mocznik (T32)**



Templat otrzymano wykorzystując 344 mg (1.44 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S15a** oraz 237  $\mu$ l (1.37 mmol, 1.0 equiv.) izocyjanianu 3,5-bis(trifluorometylo)fenylo. Uzyskano 438 mg (65%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$R_f = 0.19$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  10:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  8.68 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.85 (dd,  $J = 7.7, 1.0$  Hz, 1H), 7.74 (td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.51 – 7.60 (m, 5H), 7.09 – 7.13 (m, 2H), 6.42 – 6.46 (m, 1H), 4.22 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.67 – 3.70 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  160.3, 155.7, 145.7, 143.6, 134.6, 134.0, 132.4 (q,  $J_{\text{C-F}} = 33.0$  Hz), 131.8, 131.0, 130.9, 128.4, 124.5 (q,  $J_{\text{C-F}} = 272$  Hz), 119.3, 118.4 – 118.6 (m), 115.5, 114.8 – 114.9 (m), 111.8, 68.0, 40.1;  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  –63.54 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$  494.1298, zmierzone 494.1312.

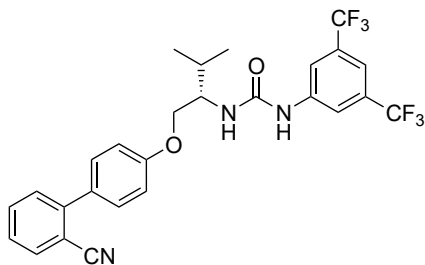
**1-[3,5-bis(trifluorometylo)fenylo]-3-[2-({2'-cyjano-4',5'-dimetoksy-[1,1'-bifenylo]-4-ylo}oksy)etylo]mocznik (T33)**



Templat otrzymano wykorzystując 188 mg (0.63 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S15c** oraz 104  $\mu$ l (0.60 mmol, 1.0 equiv.) izocyjanianu 3,5-bis(trifluorometylo)fenylo. Uzyskano 234 mg (71%) produktu jako biały bezpostaciowy osad.

$R_f = 0.34$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  10:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.50 – 7.56 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.05 – 7.10 (m, 3H), 6.39 – 6.49 (m, 1H), 4.20 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.66 – 3.72 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  159.9, 155.7, 153.9, 149.4, 143.5, 140.2, 132.4 (q,  $J_{\text{C-F}} = 32.9$  Hz), 132.0, 130.9, 124.5 (q,  $J_{\text{C-F}} = 272$  Hz), 119.8, 118.4 – 118.6 (m), 116.2, 115.4, 114.8 – 115.0 (m), 113.6, 102.6, 68.0, 56.5, 56.4, 40.1;  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  –63.53 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4+\text{H}]^+$  554.1509, zmierzone 554.1525.

**1-[3,5-bis(trifluorometylo)fenylo]-3-[(2S)-1-({2'-cyjano-[1,1'-bifenylo]-4-ylo}oksy)-3-metylobut-2-ylo]mocznik (T34)**

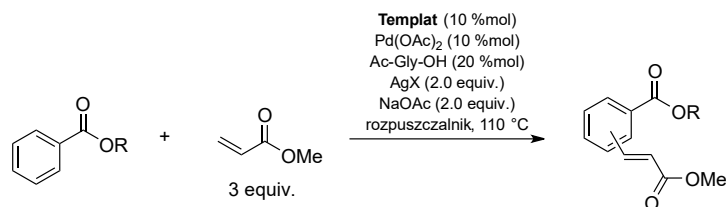


Templat otrzymano wykorzystując 118 mg (0.42 mmol, 1.05 equiv.) aminy **S15d** oraz 69  $\mu$ l (0.40 mmol, 1.0 equiv.) izocyjanianu 3,5-bis(trifluorometylo)fenylo. Uzyskano 144 mg (67%) produktu jako białe amorficzne ciało stałe.

$R_f = 0.29$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  100:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = -69.0$  ( $c$  1.0, THF);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.84 (dd,  $J = 7.8, 0.9$  Hz, 1H), 7.74 (td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.50 – 7.60 (m, 5H), 7.09 – 7.15 (m, 2H), 6.28 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J = 9.8, 4.9$  Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J = 9.8, 4.3$  Hz, 1H), 4.03 – 4.11 (m, 1H), 2.09 – 2.18 (m, 1H), 1.06 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  160.3, 155.6, 145.7, 143.5, 134.6, 133.9, 132.3 (q,  $J_{\text{C-F}} = 32.8$  Hz), 131.7, 130.9, 130.8, 128.4, 124.5 (q,  $J_{\text{C-F}} = 272$  Hz), 119.3, 118.3 – 118.5

(m), 115.5, 114.6 – 114.8 (m), 111.7, 69.3, 55.2, 30.4, 19.9, 18.9;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  –63.50 (s, 6F); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2+\text{Na}]^+$  558.1587, zmierzone 558.1609.

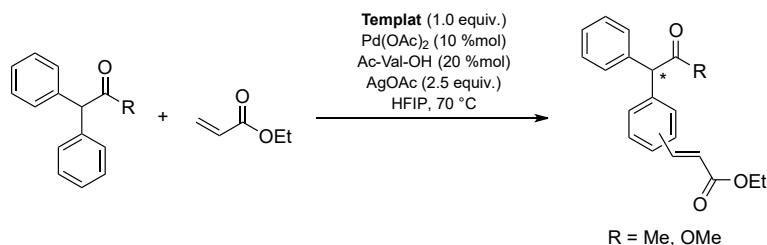
#### 4.2.3. Reakcja olefinacji estrów alkilowych kwasu benzoesowego



W suchej małej probówce z teflonową zakrętką umieszczono 6.7 mg (0.030 mmol, 10 %mol) octanu palladu (II), 7.0 mg (0.060 mmol, 20 %mol) *N*-acetyloglicyny, 49.2 mg (0.60 mmol, 2.0 equiv.) octanu sodu, templat (0.030 mmol, 10 %mol) oraz sól srebra (0.60 mmol, 2.0 equiv.). Probówkę przedmuchiło argonem i dodano 1.5 ml rozpuszczalnika, 82  $\mu\text{l}$  (0.90 mmol, 3.0 equiv.) akrylanu metylu i ester kwasu benzoesowego (0.30 mmol, 1.0 equiv.). Mieszano w temperaturze 110 °C przez 24 godziny. Mieszaninę przepuszczono przez warstwę żelu krzemionkowego przemywając 80 ml chloroformu. Odparowano rozpuszczalnik.

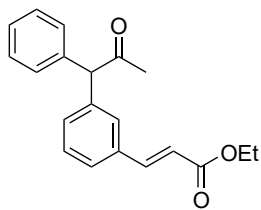
Żadna próba olefinacji nie powiodła się.

#### 4.2.4. Reakcja olefinacji desymetryzacji związków $\alpha,\alpha$ -difenylkarbonylowych



W suchej małej probówce z teflonową zakrętką umieszczono 2.4 mg (0.010 mmol, 10 %mol) octanu palladu (II), 3.3 mg (0.020 mmol, 20 %mol) *N*-acetylowaliny, 41.6 mg (0.25 mmol, 2.5 equiv.) octanu srebra, templat (0.10 mmol, 1.0 equiv.) oraz związek karbonylowy (0.10 mmol, 1.0 equiv.). Probówkę przedmuchiło argonem i dodano 0.5 ml 1,1,1,3,3,3-heksafluoroizopropanolu. Po 5 minutach mieszania dodano 21  $\mu\text{l}$  (0.20 mmol, 2.0 equiv.) akrylanu metylu. Mieszano w temperaturze 70 °C przez 24 godziny. Mieszaninę przepuszczono przez warstwę celitu przemywając 80 ml octanu etylu. Odparowano rozpuszczalnik, pozostałości oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, używając żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w gradiencie 3% - 6% - 60% octanu etylu.

### (2E)-3-[3-(1-fenilo-2-oksopropilo)fenilo]prop-2-enian etylu (42)

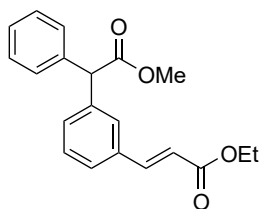


Produkt otrzymano wykorzystując 20.9 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) 1,1-difenyloacetonu, 48.4 mg (0.098 mmol, 0.98 equiv.) **T32**, 2.2 mg (0.010 mmol, 10% mol) octanu palladu (II), 3.1 mg (0.020 mmol, 20% mol) *N*-acetylowaliny, 41.6 mg (0.25 mmol, 2.5 equiv.) octanu srebra (I) i 27  $\mu$ l (0.25 mmol, 2.5 equiv.) akrylanu etylu. Uzyskano 4.3 mg (14%) produktu jako bezbarwny olej. Skomplikowane widmo  $^1\text{H}$  NMR uniemożliwiało

określenie regioselektywności reakcji.

$R_f = 0.14$  (heksan/AcOEt 10:1 v:v);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) bez podziału na regioizomery  $\delta$  6.30 – 6.43 (m,  $2 \times$  d, 1H), 5.11 – 5.48 (m,  $2 \times$  s, 1H), 4.20 – 4.29 (m,  $2 \times$  q, 2H), 2.25 – 2.28 (m,  $2 \times$  s, 3H), 1.31 – 1.36 (m,  $2 \times$  t, 3H), 9H części aromatycznej oraz 1H olefinowe zbyt trudne do interpretacji; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3+\text{H}]^+$  309.1485, zmierzone 309.1495.

### (2E)-3-[3-(1-fenilo-2-oksopropilo)fenilo]prop-2-enian etylu (43)



Produkt otrzymano wykorzystując 22.5 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) 1,1-difenylooctanu metylu, 53.4 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv.) **T34**, 2.4 mg (0.010 mmol, 10% mol) octanu palladu (II), 3.3 mg (0.020 mmol, 20% mol) *N*-acetylowaliny, 41.6 mg (0.25 mmol, 2.5 equiv.) octanu srebra (I) i 21  $\mu$ l (0.20 mmol, 2.0 equiv.) akrylanu etylu. Uzyskano 13.6 mg (42%) produktu jako bezbarwny olej.

Stosunek *meta*/pozostałe 1.2 : 1

$R_f = 0.18$  (heksan/AcOEt 10:1 v:v);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  8.00 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, *poz.*), 7.65 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, *poz.*), 7.64 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, *meta*), 7.23 – 7.56 (m,  $3 \times$  9H, *meta* + *poz.*), 6.41 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H + 1H, *meta* + *poz.*), 6.30 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, *poz.*), 5.40 (s, 1H, *poz.*), 5.04 (s, 1H + 1H, *meta* + *poz.*), 4.22 – 4.29 (m,  $3 \times$  q,  $3 \times$  2H, *meta* + *poz.*), 3.758 (s, 3H, *meta*), 3.756 (s, 3H, *poz.*), 3.75 (s, 3H, *poz.*), 1.31 – 1.36 (m,  $3 \times$  t,  $3 \times$  3H, *meta* + *poz.*); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4+\text{H}]^+$  325.1434, zmierzone 325.1445.

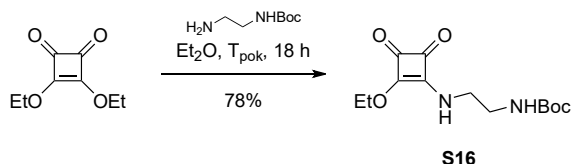
HPLC IE, 95:5 (heksan/izopropanol), 1 ml/min,  $\lambda = 273$  nm;  $t_r = 17.3, 18.7$  (*meta*)

## 4.3. Inne zastosowania donorów wiązania wodorowego oraz inne badania

### 4.3.1. Donory wiązania wodorowego w kontroli struktury peptydów

#### Synteza substratów do podjednostek kontrolujących strukturę peptydów S16 – S20b

##### *N*-{2-[(2-etoksy-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-yl)amino]etylo}karbaminian *tert*-butylu (S16)



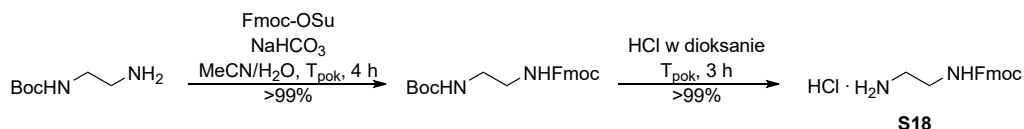
Substrat do syntezy podjednostki został otrzymany zgodnie z procedurą literaturową.<sup>393</sup>

5.105 g (30.0 mmol, 1.2 equiv.) estru dietylowego kwasu kwadratowego rozpuszczono w 40 ml eteru dietylowego. Powoli wkraplano roztwór 4.005 g (25.0 mmol, 1.0 equiv.) pojedynczo zabezpieczonej grupą Boc etylenodiaminy w 200 ml eteru dietylowego. Mieszano w temperaturze pokojowej przez

18 godzin. Odparowano eter otrzymując olej, który rozpuszczono w minimalnej ilości dichlorometanu. Tak powstały roztwór wkraplano do intensywnie mieszającego się heksanu w celu utworzenia osadu produktu. Po 20 minutach mieszania powstały osad odsączono, przemyto heksanem i suszono pod próżnią. Uzyskano 5.543 g (78%) **S16** w postaci białego amorficznego osadu.

Właściwości fizyczne oraz widma zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>393</sup>

### Chlorowodorek *N*-(2-aminoetylo)karbaminianu 9-fluorenylometylowego (**S18**)



Etylenodiaminę zabezpieczoną grupą Boc i Fmoc otrzymano zgodnie z procedurą literaturową.<sup>470</sup>

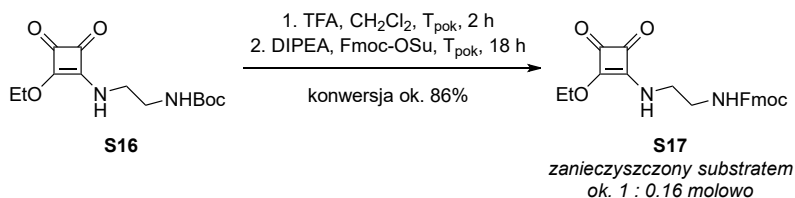
3.366 g (21 mmol, 1.05 equiv.) *N*-(2-aminoetylo)karbaminianu *tert*-butyloвого rozpuszczono w 120 ml acetonitrylu. Dodano 100 ml wody i 2.850 g (34 mmol, 1.7 equiv.) wodorowęglanu sodu. Powoli wkroplono roztwór 6.751 g (20 mmol, 1.0 equiv.) Fmoc-OSu w 100 ml acetonitrylu. Mieszano w temperaturze pokojowej przez 4 godziny. Dodano 200 ml dichlorometanu, wytrząsano i rozdzielono fazy. Fazę wodną ekstrahowano 2×100 ml dichlorometanu. Połączone ekstrakty suszono nad bezw. MgSO<sub>4</sub>. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 7.818 g (>99%) produktu pośredniego w postaci białego amorficznego osadu, który nie wymagał dalszego oczyszczania i wykorzystano bezpośrednio w kolejnym etapie.

7.818 g (20 mmol) produktu pośredniego zawieszono w 60 ml suchego dioksanu. Dodano 100 ml roztworu 4M HCl w dioksanie i intensywnie mieszano powstałą gęstą zawiesinę. Po 2.5 godzinach mieszania dodano 200 ml eteru dietylowego i umieszczono mieszaninę w -20 °C bez mieszania na 2 godziny. Osad odsączono, przemyto małymi porcjami zimnego eteru dietylowego i suszono pod próżnią. Otrzymano 6.522 g (>99%) **S18** w postaci białego osadu.

Właściwości fizyczne oraz widma zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>471</sup>

### *N*-{2-[(2-etoksy-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-yl)amino]etylo}karbaminian (9*H*-fluoren-9-yl)metylu (**S17**)

Metoda z wymianą grupy zabezpieczającej:

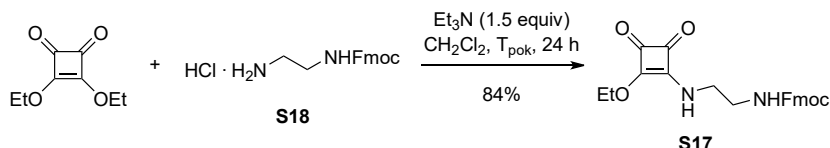


Pierwszą próbę otrzymania **S17** wykonano zgodnie z procedurą literaturową na innym substracie niż w procedurze.<sup>393</sup>

2.002 g (7.035 mmol, 1.0 equiv.) **S16** rozpuszczono w 19 ml dichlorometanu. Powoli wkroplono 1.9 ml kwasu trifluoroctowego i mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Odparowano rozpuszczalniki uzyskując brązowy olej, który ponownie rozpuszczono w 105 ml dichlorometanu. Dodano 4.9 ml (28.14 mmol, 4.0 equiv.) DIPEA i 2.373 g (7.035 mmol, 1.0 equiv.) Fmoc-OSu.

Mieszano w temperaturze pokojowej przez 19 godzin. Mieszaninę przemyto 3×100 ml 3M kwasu solnego, 100 ml solanki i 100 ml wody. Pozostały osad w fazie organicznej odsączono i odparowano większość rozpuszczalnika z przesączu. Powstały olej wkraplano do intensywnie mieszającego się heksanu w celu utworzenia osadu produktu. Po 18 godzinach mieszania powstały osad odsączono, przemyto heksanem i suszono pod próżnią. Uzyskano 1.579 g **S17** w postaci białego amorficznego osadu, który zawierał nieprzereagowany substrat w stosunku 1 : 0.16 molowo. Ponowne zawieszenie mieszaniny w roztworze kwasu trifluorooctowego w dichlorometanie nie doprowadziło do oczyszczenia produktu.

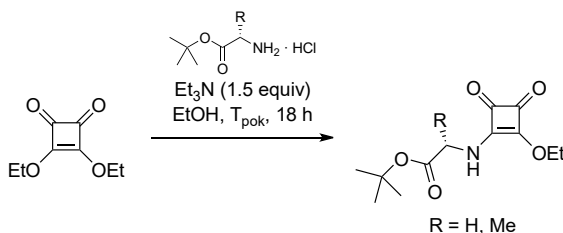
*Metoda z wykorzystaniem soli **S18**:*



1.429 g (8.4 mmol, 1.05 equiv.) estru dietylowego kwasu kwadratowego rozpuszczono w 4 ml etanolu. Dodano 4 ml wody i 1.62 ml (11.6 mmol, 1.45 equiv.) trietyloaminy. Porcjami dodawano zawiesinę 2.550 g (8.0 mmol, 1.0 equiv.) **S17** w mieszaninie 8 ml etanolu i 8 ml wody. Mieszano w temperaturze pokojowej przez 18 godzin. Mieszaninę umieszczono w -20 °C bez mieszania na 6 godzin. Osad odsączono przemywając zimną mieszaniną etanolu i wody w stosunku 1 : 1 objętościowo. Suszono pod próżnią otrzymując 2.741 g (84%) produktu jako amorficzny osad.

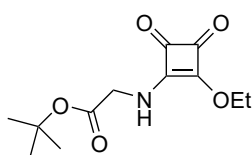
$T_f$  nie mierzono;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  7.81 (m, 2H), 7.45 – 7.71 (m, 3H), 7.25 – 7.44 (m, 4H), 6.68 – 6.90 (m, 1H), 4.65 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.14 – 4.40 (m, 3H), 3.52 – 3.82 (m, 2H), 3.38 – 3.45 (m, 2H), 1.37 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  144.3, 144.2, 141.29, 141.26, 127.71, 127.69, 127.1, 125.3, 125.2, 120.00, 119.97, 68.9, 66.2, 47.21, 47.16, 44.3 (br.), 41.3 (br.), 15.2, niektóre sygnały powtórzone ze względu na obecność rotamerów, sygnały od części cyklobutenowej niewidoczne; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5+\text{H}]^+$  407.1601, zmierzone 407.1607.

### Synteza monoamidów kwasu kwadratowego pochodzących od estrów *tert*-butylowych aminokwasów (**S19a** i **S19b**)



1.123 g (6.60 mmol, 1.1 equiv.) estru dietylowego kwasu kwadratowego rozpuszczono w 12 ml etanolu. Dodano chlorowodorek estru aminokwasu (6.00 mmol, 1.0 equiv.) i powoli wkraplono 1.25 ml (9.00 mmol, 1.5 equiv.) trietyloaminy. Mieszano w temperaturze pokojowej przez 18 godzin. Odparowano rozpuszczalnik. Olej rozpuszczono w 20 ml dichlorometanu i dodano 20 ml wody. Wytrząsano, rozdzielono fazy. Fazę wodną ekstrahowano 2×20 ml dichlorometanu. Połączone fazy organiczne suszono nad bezw.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę dichlorometanu i octanu etylu w gradiencie od 10% do 40% AcOEt otrzymując monoamidy jako amorficzne ciała stałe z różnymi wydajnościami.

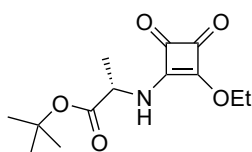
## 2-[(2-etoksy-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-yl)amino]octan *tert*-butylu (S19a)



Substrat otrzymano wykorzystując 1.123 g (6.60 mmol, 1.1 equiv.) 3,4-dietoksycyklobut-3-eno-1,2-dionu i 1.005 g (6.00 mmol, 1.0 equiv.) chlorowodorku glicynianu *tert*-butylu. Uzyskano 1.465 g (96%) produktu jako amorficzne ciało stałe.

$R_f = 0.15$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  10:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  8.73 (br. s, 1H), 4.64 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.85 – 4.23 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.37 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  188.8 (br.), 182.6, 177.5 (br.), 173.7 (br.), 167.9, 81.3, 68.7, 45.1, 27.4, 15.2; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5+\text{Na}]^+$  278.0999, zmierzone 278.1012.

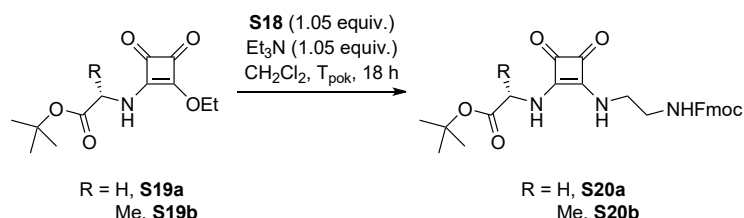
## (2S)-2-[(2-etoksy-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-yl)amino]propionian *tert*-butylu (S19b)



Substrat otrzymano wykorzystując 2.245 g (13.2 mmol, 1.1 equiv.) 3,4-dietoksycyklobut-3-eno-1,2-dionu i 2.182 g (12.0 mmol, 1.0 equiv.) chlorowodorku L-alaninianu *tert*-butylu. Uzyskano 3.140 g (97%) produktu jako amorficzne ciało stałe.

$R_f = 0.17$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  10:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  8.77 (br. s, 1H), 4.65 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.09 – 4.58 (m, 1H), 1.29 – 1.50 (m, 15H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  188.7 (br.), 182.6, 177.1 (br.), 172.8, 170.3, 81.1, 68.6, 52.2, 27.3, 17.2, 15.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5+\text{Na}]^+$  292.1155, zmierzone 292.1159.

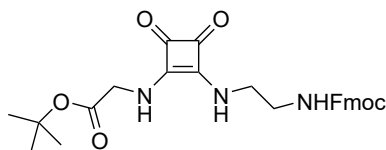
## Synteza amidów kwasu kwadratowego pochodnych estrów *tert*-butylowych aminokwasów (S20a i S20b)



Monoamid kwasu kwadratowego pochodną estru *tert*-butylowego aminokwasu **S19** (4.00 mmol, 1.0 equiv.) rozpuszczono w 24 ml dichlorometanu. Dodano 1.338 g (4.20 mmol, 1.05 equiv.) **S18** i powoli wkroplono 0.59 ml (4.20 mmol, 1.05 equiv.) trietyloaminy. Mieszano w temperaturze pokojowej przez 18 godzin. Odparowano rozpuszczalnik i pozostałości zawieszono w 25 ml wody i intensywnie mieszano przez 3 godziny. Odsączono przemywając wodą. Osad rozpuszczono na gorąco w porcji tetrahydrofuranu z dodatkiem kilku kropli metanolu i odsączono osad. Przesącze zatężono, dodano 25 g żelu krzemionkowego i odparowano rozpuszczalnik. Tak naniesioną surową mieszaninę na żel nałożono na górę kolumny i produkt oczyszczano chromatograficznie wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę dichlorometanu i metanolu w ilości 9% MeOH otrzymując amidy kwasu kwadratowego jako amorficzne ciała stałe z różnymi wydajnościami.



**2-[(2-{[2-({(9H-fluoren-9-ylo)metoksy]karbonylo}amino)etylo]amino}-3,4-dioskocyklobut-1-en-1-ylo)amino]octan *tert*-butylu (S20a)**

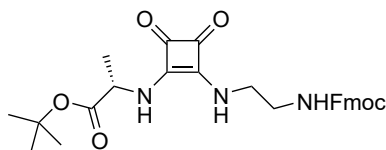


Substrat otrzymano wykorzystując 1.020 g (4.00 mmol, 1.0 equiv.) **S19a** i 1.338 g (4.20 mmol, 1.05 equiv.) **S18**. Uzyskano 1.245 g (63%) produktu jako amorficzne ciało stałe.

Produkt otrzymano również w reakcji 407 mg (1.00 mmol, 1.0 equiv.) **S17** z 176 mg (1.05 mmol, 1.05 equiv.) chlorowodoru glicynianu *tert*-butylu w obecności 205  $\mu$ l (1.5 mmol, 1.5 equiv.) trietyloaminy w 9 ml dichlorometanu. Otrzymano 432 mg (88%) produktu, który zawierał dużo zanieczyszczeń.

$R_f = 0.32$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  7.87 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.47 – 7.63 (m, 2H), 7.38 – 7.44 (m, 2H), 7.26 – 7.36 (m, 3H), 4.28 – 4.33 (m, 2H), 4.18 – 4.26 (m, 3H), 3.56 (br. s, 2H), 3.16 – 3.22 (m, 2H), 1.42 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  183.1, 182.6, 168.8, 168.1, 167.8, 142.5, 139.3, 137.3, 128.7, 127.1, 121.1, 119.8, 109.3, 81.1, 45.1, 43.1 (br.), 41.5 (br.), 27.6, 1C niewidoczne; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6 + \text{Na}]^+$  514.1949, zmierzony 514.1961.

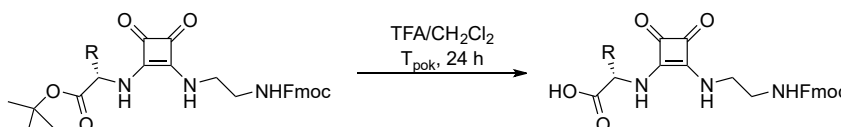
**2-[(2-{[2-({(9H-fluoren-9-ylo)metoksy]karbonylo}amino)etylo]amino}-3,4-dioskocyklobut-1-en-1-ylo)amino]octan *tert*-butylu (S20b)**



Substrat otrzymano wykorzystując 1.076 g (4.00 mmol, 1.0 equiv.) **S19b** i 1.339 g (4.20 mmol, 1.05 equiv.) **S18**. Uzyskano 873 mg (43%) produktu jako amorficzne ciało stałe.

$R_f = 0.38$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10:1 v:v);  $[\alpha]_D^{23} = -8$  ( $c$  0.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  1:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  7.87 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.50 (br. s, 1H), 7.38 – 7.43 (m, 2H), 7.27 – 7.37 (m, 3H), 4.54 – 4.64 (m, 1H), 4.28 – 4.34 (m, 2H), 4.18 – 4.26 (m, 1H), 3.57 (br. s, 2H), 3.16 – 3.22 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.38 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  183.0, 182.3, 171.1, 168.1, 167.0, 156.2 (br.), 143.7, 140.6, 127.4, 126.9, 124.9, 119.9, 81.2, 65.4, 51.8, 46.6, 42.9, 41.4 (br.), 27.4, 19.1 (br.); HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6 + \text{Na}]^+$  528.2105, zmierzony 528.2120.

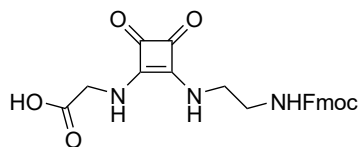
**Hydroliza estrów *tert*-butylowych aminokwasów prowadząca do otrzymania końcowych podjednostek do kontroli struktury peptydów (44a i 44b)**



Ester *tert*-butylowy rozpuszczono w dichlorometanie (10 ml na 1 mmol substratu). Powoli dodano kwas trifluoroctowy (10 ml na 1 mmol substratu) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 4 godziny monitorując postęp reakcji za pomocą analizy TLC. Odparowano rozpuszczalniki. Dodano około 1 ml dichlorometanu i tak powstały roztwór wkraplano do intensywnie mieszającej się wody w celu utworzenia osadu produktu. Po 16 godzinach mieszania powstały osad odsączono, przemyto

wodą i suszono pod próżnią otrzymując amidy kwasu kwadratowego z wolną grupą karboksylową jako amorficzne ciała stałe z różnymi wydajnościami.

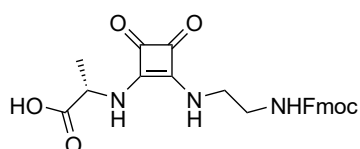
**Kwas 2-[(2-{[2-({(9*H*-fluoren-9-yl)metoksy]karbonylo}amino)etylo]amino}-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-yl)amino]octowy (44a)**



Produkt otrzymano wykorzystując 1.089 g (2.22 mmol, 1.0 equiv.) **S20a**, 22 ml dichlorometanu i 22 ml kwasu trifluorooctowego. Uzyskano 745 mg (77%) produktu jako amorficzne ciało stałe.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 323K)  $\delta$  12.76 (br. s, 1H), 7.87 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.49 – 7.71 (m, 3H), 7.24 – 7.47 (m, 5H), 4.15 – 4.38 (m, 5H), 3.46 – 3.71 (m, 2H), 3.13 – 3.25 (m, 2H), 1 NH niewidoczne;  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  182.9, 182.7, 170.9, 167.9, 167.7, 156.2, 143.8, 140.6, 127.4, 126.9, 124.9, 119.9, 65.4, 46.6, 44.5, 42.94, 42.90, 41.4 (br.), widoczne rotamery; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{-H}]^-$  434.1358, zmierzone 434.1357.

**Kwas (2*S*)-2-[(2-{[2-({(9*H*-fluoren-9-yl)metoksy]karbonylo}amino)etylo]amino}-3,4-dioksocyklobut-1-en-1-yl)amino]propionowy (44b)**

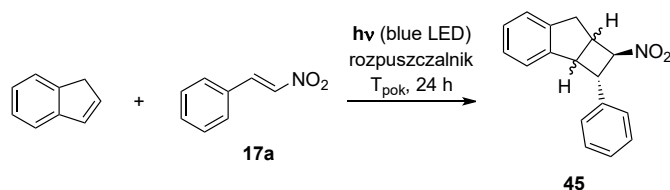


Produkt otrzymano wykorzystując 761 mg (1.51 mmol, 1.0 equiv.) **S20b**, 15 ml dichlorometanu i 15 ml kwasu trifluorooctowego. Uzyskano 593 mg (88%) produktu jako amorficzne ciało stałe.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 323K)  $\delta$  12.92 (br. s, 1H), 7.87 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.61 – 7.72 (m, 3H), 7.54 (br. s, 1H), 7.38 – 7.44 (m, 2H), 7.27 – 7.37 (m, 3H), 4.60 – 4.71 (m, 1H), 4.27 – 4.36 (m, 2H), 4.17 – 4.26 (m, 1H), 3.49 – 3.65 (m, 2H), 3.15 – 3.25 (m, 2H), 1.41 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  182.8, 182.3, 173.3, 168.0, 167.0, 156.2, 143.8, 140.6, 127.4, 126.9, 124.9, 119.9, 65.4, 51.2, 46.6, 42.9, 41.4, 19.5; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{-H}]^-$  448.1514, zmierzone 448.1517.

### 4.3.2. Reakcje fotocyklizacji [2+2]

#### {1-Nitro-1*H*,2*H*,2*aH*,7*H*,7*aH*-cyklobuta[*a*]inden-2-yl}benzen (**45**)



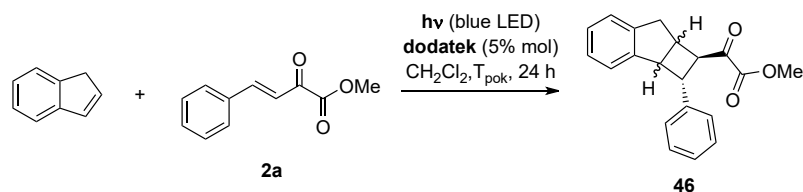
Reakcje fotoindukowanej cykloaddycji przeprowadzono zgodnie z procedurą literaturową.<sup>426</sup>

2 ml rozpuszczalnika odgazowano w strumieniu argonu. Dodano 29.8 mg (0.20 mmol, 1.0 equiv.) **17a** oraz 235  $\mu$ l (2.00 mmol, 10 equiv.) indenu. Zakręconą probówkę z mieszaniną umieszczono w reaktorze z niebieską diodą i mieszano przez 24 godziny. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w gradiencie od 20:1 do 10:1 objętościowo jako eluent otrzymując **45** jako mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci ciemniejszego oleju.

Właściwości fizyczne oraz widma zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>426</sup>

Stosunek diastereomeryczny ustalano na podstawie pola powierzchni pod charakterystycznymi pasmami protonów obu diastereoizomerów – 5.22 ppm (mniejszościowy) i 4.90 ppm (główny).

#### 2-Okso-2-{2-Fenylo-1*H*,2*H*,2*aH*,7*H*,7*aH*-cyklobuta[*a*]inden-1-yl}octan metylu (**46**)



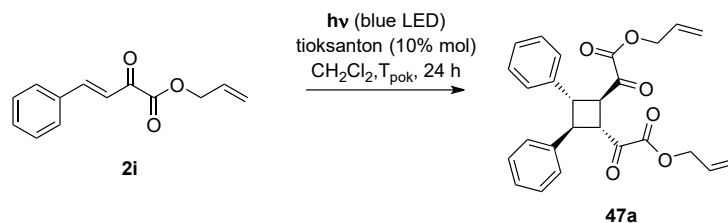
2 ml dichlorometanu odgazowano w strumieniu argonu. Dodano 38.1 mg (0.20 mmol, 1.0 equiv.) **2a**, 235  $\mu$ l (2.00 mmol, 10 equiv.) indenu oraz dodatek (0.01 mmol, 5% mol). Zakręconą probówkę z mieszaniną umieszczono w reaktorze z niebieską diodą i mieszano przez 24 godziny. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w gradiencie od 20:1 do 10:1 objętościowo jako eluent otrzymując **46** jako mieszaninę dwóch diastereoizomerów w postaci ciemniejszego oleju.

*Widma protonowe zbyt skomplikowane do poprawnego przypisania pasm odpowiednim diastereoizomerom.*

HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[C_{20}H_{18}O_3+Na]^+$  329.1148, zmierzone 329.1155.

Stosunek diastereomeryczny ustalano na podstawie pola powierzchni pod charakterystycznymi pasmami protonów  $CH_3$  obu diastereoizomerów – 3.88 ppm (mniejszościowy) i 3.77 ppm (główny).

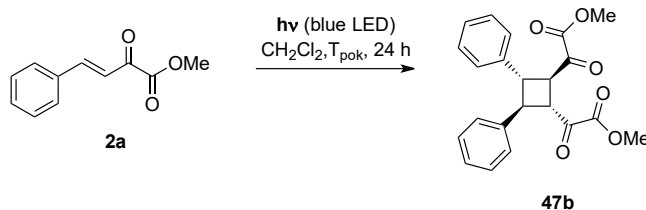
**2-[(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3,4-difenylo-2-[2-okso-2-(prop-2-en-1-yloksy)acetylo]cyklobutylo]-2-oksooctan allilu (47a)**



2 ml dichlorometanu odgazowano w strumieniu argonu. Dodano 43.5 mg (0.20 mmol, 1.0 equiv.) **2i** i 4.1 mg (0.02 mmol, 10% mol) tioksantonu. Zakręconą probówkę z mieszaniną umieszczono w reaktorze z niebieską diodą i mieszano przez 24 godziny. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku 5:1 objętościowo jako eluent otrzymując 25.6 mg (59%) **47a** w postaci ciemniejszego oleju.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  7.29 – 7.36 (m, 4H), 7.22 – 7.29 (m, 6H), 5.77 – 5.88 (m, 2H), 5.30 – 5.36 (m, 2H), 5.25 – 5.29 (m, 2H), 4.63 – 4.67 (m, 4H), 4.20 – 4.23 (m, 2H), 3.87 – 3.91 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  APT NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  191.6 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 160.1 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 140.2 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 130.5, 128.8, 127.5, 127.1, 120.4 (=CH<sub>2</sub>), 67.3 (CH<sub>2</sub>), 48.1, 46.7; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_6+\text{Na}]^+$  455.1465, zmierzone 455.1596 ( $\Delta m = 29$  ppm).

**2-[(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3,4-difenylo-2-(2-metoksy-2-oksoacetylo)cyklobutylo]-2-oksooctan metylu (47b)**

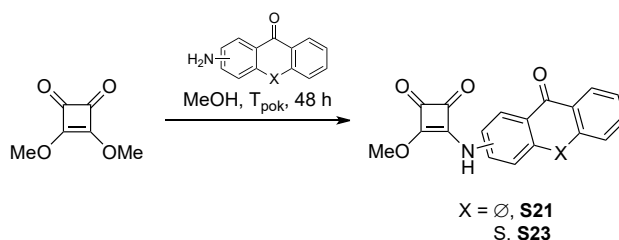


2 ml dichlorometanu odgazowano w strumieniu argonu. Dodano 37.8 mg (0.20 mmol, 1.0 equiv.) **2a**. Zakręconą probówkę z mieszaniną umieszczono w reaktorze z niebieską diodą i mieszano przez 24 godziny. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej wykorzystując żel krzemionkowy i mieszaninę heksanu i octanu etylu w stosunku 3:1 objętościowo jako eluent otrzymując 17.5 mg (46%) **47b** w postaci żółtego osadu.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  7.30 – 7.35 (m, 4H), 7.22 – 7.29 (m, 6H), 4.17 – 4.21 (m, 2H), 3.90 – 3.93 (m, 2H), 3.80 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$  + TMS)  $\delta$  191.4, 160.8, 140.1, 128.8, 127.5, 127.0, 53.2, 48.2, 46.3; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_6+\text{H}]^+$  381.1333, zmierzone 381.1333.

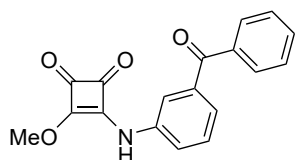
### 4.3.3. Synteza chiralnych katalizatorów z podjednostką donora wiązania wodorowego oraz elementem światłoczułym

#### Synteza monoamidów kwasu kwadratowego z elementem światłoczułym (S21, S23)



792 mg (5.58 mmol, 1.1 equiv.) estru dimetylowego kwasu kwadratowego rozpuszczono w 17 ml metanolu. Dodano aminę (5.07 mmol, 1.0 equiv.) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 48 godzin. Mieszalinę umieszczono w  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  bez mieszania na 2 godziny. Osad odsączono, przemyto małymi porcjami zimnego metanolu i suszono pod próżnią. Otrzymano monoamidy jako bezpostaciowe osady z różnymi wydajnościami.

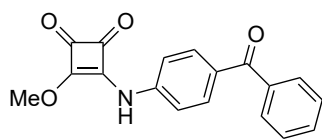
#### 3-[(3-Benzoilofenylo)amino]-4-metoksycyklobut-3-eno-1,2-dion (S21a)



Substrat otrzymano wykorzystując 793 mg (5.58 mmol, 1.1 equiv.) 3,4-dimetoksycyklobut-3-eno-1,2-dionu i 1.000 g (15.0 mmol, 1.0 equiv.) 3-aminobenzofenonu. Uzyskano 1.165 g (75%) produktu jako beżowy bezpostaciowy osad.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3 + \text{TMS}$ , 333K)  $\delta$  10.93 (s, 1H), 7.74 – 7.79 (m, 3H), 7.63 – 7.73 (m, 2H), 7.53 – 7.62 (m, 3H), 7.45 – 7.49 (m, 1H), 4.35 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  APT NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3 + \text{TMS}$ , 333K)  $\delta$  195.3 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 184.4 (br.,  $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 169.2 (br.,  $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 138.2 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 138.0 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 136.7 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 132.9, 129.7, 129.5, 128.6, 125.0, 123.4, 120.4, 60.6, 2C niewidoczne; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla  $[\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$  308.0917, zmierzone 308.0927.

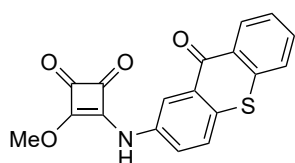
#### 3-[(4-Benzoilofenylo)amino]-4-metoksycyklobut-3-eno-1,2-dion (S21b)



Substrat otrzymano wykorzystując 792 mg (5.58 mmol, 1.1 equiv.) 3,4-dimetoksycyklobut-3-eno-1,2-dionu i 1.000 g (15.0 mmol, 1.0 equiv.) 4-aminobenzofenonu. Uzyskano 1.039 g (67%) produktu jako żółty bezpostaciowy osad.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3 + \text{TMS}$ , 333K)  $\delta$  10.92 (s, 1H), 7.73 – 7.77 (m, 2H), 7.68 – 7.72 (m, 2H), 7.62 – 7.68 (m, 1H), 7.51 – 7.59 (m, 4H), 4.42 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  APT NMR (151 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3 + \text{TMS}$ , 333K)  $\delta$  194.1 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 187.3 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 184.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 179.4 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 169.0 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 141.8 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 137.3 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 131.9, 131.8 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 130.9, 128.9, 128.2, 118.5, 60.5; HRMS (ESI-TOF) m/z obliczone dla  $[\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$  308.0917, zmierzone 308.0927.

#### 3-Metoksy-4-[(9-okso-9H-tioksanten-2-yl)amino]cyklobut-3-eno-1,2-dion (S23)

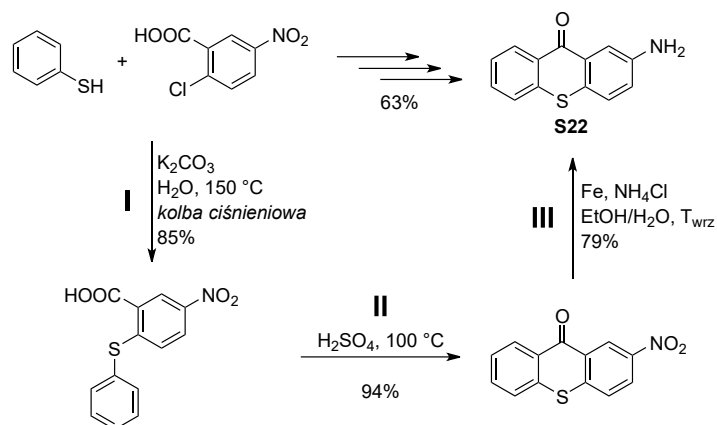


Substrat otrzymano wykorzystując 344 mg (2.42 mmol, 1.1 equiv.) 3,4-dimetoksycyklobut-3-eno-1,2-dionu i 500 mg (15.0 mmol, 1.0 equiv.) **S22**. Po odsączeniu osadu i maceracji w gorącym octanie etylu uzyskano 583 mg (79%) produktu jako żółty bezpostaciowy osad.

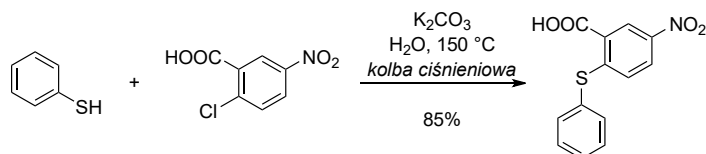
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$  + TMS, 333K)  $\delta$  10.91 (s, 1H), 8.44 – 8.49 (m, 2H), 7.79 – 7.85 (m, 3H), 7.73 – 7.78 (m, 1H), 7.55 – 7.60 (m, 1H), 4.42 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$  + TMS, 333K)  $\delta$  187.6, 184.0, 178.9, 178.2, 168.9, 136.8, 136.4, 132.7, 131.3, 128.9 (2C), 127.9, 127.3, 126.5, 126.3, 124.6, 118.4, 60.5; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}]^+$  360.0301, zmierzone 360.0305.

## 2-Amino-9H-tioksanten-9-on (S22)

Aminę otrzymano w trzyetapowej reakcji.



### Kwas 2-(fenylosulfanylo)-5-nitrobenzoesowy – etap I

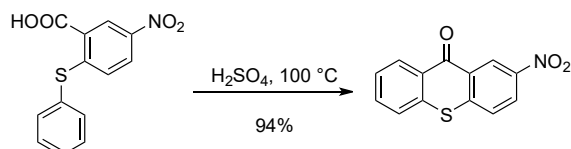


Substrat otrzymano zgodnie z procedurą literaturową.<sup>441</sup>

6.047 g (30.0 mmol, 1.0 equiv.) kwasu 2-chloro-5-nitrobenzoesowego i 20 ml wody umieszczono w probówce ciśnieniowej z teflonową nakrętką. Powoli dodano 2.073 g (15.0 mmol, 0.5 equiv.) węgla potasu, a następnie 6.1 ml (60.0 mmol, 2.0 equiv.) tiofenolu i zakręcono szczelnie. Mieszano w temperaturze  $150^\circ\text{C}$  przez 3 godziny. Zalkalizowano 20 ml 10% roztworu NaOH w wodzie, ale ze względu na brak osadu od razu zalkalizowano stężonym kwasem solnym do około pH 2. Odsączono osad przemywając wodą i pozostawiono do wysuszenia na powietrzu. Rekrystalizowano w etanolu otrzymując 7.021 g (85%) produktu w postaci żółtych igieł.

Właściwości fizyczne oraz widma zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>441</sup>

### 2-Nitro-9H-tioksanten-9-on – etap II



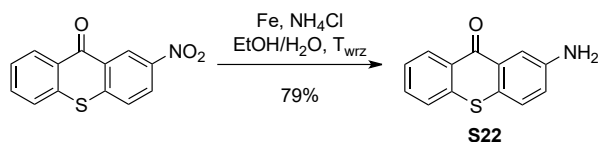
Substrat otrzymano zgodnie z procedurą literaturową.<sup>442</sup>

1.000 g (3.63 mmol) kwasu z **etapu I** dodano do 8 ml 95% kwasu siarkowego (VI) o temperaturze  $100^\circ\text{C}$  i mieszano przez 1 godzinę. Mieszaninę wylano na 25 g lodu, a powstały osad odsączono przemywając wodą kilkakrotnie, a później porcją stęż. roztworu  $\text{NaHCO}_3$  w wodzie i pozostawiono

do wysuszenia na powietrzu. Surowy produkt macerowano w nitrobenzenie otrzymując 876 mg (94%) produktu w formie białych igieł.

Właściwości fizyczne oraz widma zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>472</sup>

### Etap III

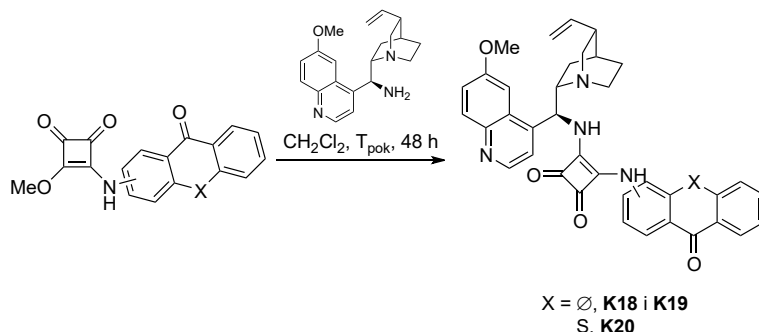


Substrat otrzymano zgodnie z procedurą literaturową.<sup>443</sup>

866 mg (3.36 mmol, 1.0 equiv.) nitrothioxantenonu (**etap II**), 1.092 g (20.42 mmol, 6.1 equiv.) chlorku amonu i 600 mg (10.74 mmol, 3.2 equiv.) pyłu żelazowego zawieszono w mieszaninie 133 ml etanolu i 40 ml wody. Mieszano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny. Mieszaninę przesączono przez warstwę 100 g żelu krzemionkowego przemywając etanolem aż do zaniku żółtego zabarwienia żelu. Odparowano rozpuszczalniki, a pozostałości potraktowano gorącym octanem etylu w celu ekstrakcji produktu. Ekstrakt odparowano i rekrytalizowano w minimalnej ilości etanolu otrzymując 605 mg (79%, całkowita wydajność 63%) produktu w formie żółtych igieł.

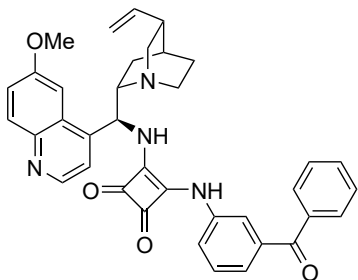
Właściwości fizyczne oraz widma zgadzały się z danymi literaturowymi.<sup>443</sup>

### Synteza katalizatorów z podjednostką amidu kwasu kwadratowego i elementem światłoczułym



500 mg (1.63 mmol, 1.0 equiv.) monoamidu zawieszono w 16 ml dichlorometanu. Dodano 553 mg (1.71 mmol, 1.05 equiv.) *epi*-9-aminochininy i mieszano w temperaturze pokojowej przez 48 godzin. Osad odsączono, przemyto dichlorometanem i suszono pod próżnią. W przypadku braku osadu odparowano rozpuszczalnik, a produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej używając żelu krzemionkowego i mieszaniny chloroformu i metanolu w stosunku 10:1 objętościowo jako eluent.

**3-[(3-Benzoilofenilo)amino]-4-[(S)-[(2S,4S,5R)-5-etenyl-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-yl)](6-metoksynolin-4-yl)metyloamino}cyklobut-3-eno-1,2-dion (K18)**

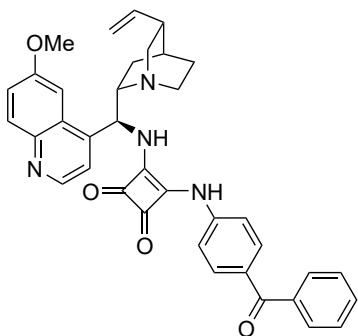


Produkt otrzymano wykorzystując 500 mg (1.63 mmol, 1.1 equiv.) **S21a** i 553 mg (1.71 mmol, 1.0 equiv.) *epi*-9-aminochininy. Uzyskano 863 mg (89%) produktu jako beżowy bezpostaciowy osad.

$R_f = 0.31$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  10:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3 + \text{TMS}$ , 333K)  $\delta$  9.75 (br. s, 1H), 8.79 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.11 (br. s, 1H), 7.98 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.71 – 7.80 (m, 3H), 7.63 – 7.69 (m, 2H), 7.60 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.52 – 7.57 (m, 2H),

7.49 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz, 1H), 7.34 – 7.38 (m, 1H), 5.89 – 6.05 (m, 2H), 5.01 – 5.07 (m, 1H), 4.96 – 5.01 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.38 – 3.47 (m, 1H), 3.26 – 3.36 (m, 1H), 3.18 – 3.25 (m, 1H), 2.60 – 2.77 (m, 2H), 2.25 – 2.34 (m, 1H), 1.58 – 1.64 (m, 1H), 1.43 – 1.58 (m, 3H), 0.65 – 0.74 (m, 1H);  $^{13}\text{C APT NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  195.0 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 184.0 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 179.7 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 168.2 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 163.3 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 157.7 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 147.5, 144.2 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 143.0 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 141.9, 138.9 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 138.0 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 136.7 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 132.4, 131.3, 129.4, 129.3, 128.3, 127.2 ( $\text{C}_{\text{IV}}$ ), 123.4, 121.8, 121.5, 119.5, 118.7, 114.0, 101.6, 58.9, 55.50 ( $\text{CH}_2$ ), 55.46, 40.0 ( $\text{CH}_2$ ), 39.0, 27.1 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0, 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 1C niewidoczne; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H}]^+$  599.2653, zmierzone 599.2656.

**3-[(4-Benzoilofenilo)amino]-4-[(S)-[(2S,4S,5R)-5-etenyl-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-yl)](6-metoksynolin-4-yl)metyloamino}cyklobut-3-eno-1,2-dion (K19)**



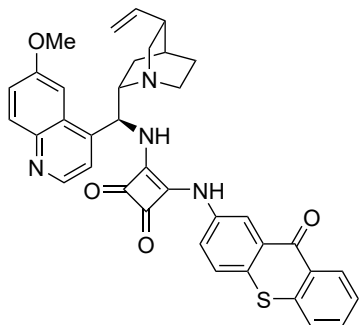
Produkt otrzymano wykorzystując 500 mg (1.63 mmol, 1.1 equiv.) **S21b** i 553 mg (1.71 mmol, 1.0 equiv.) *epi*-9-aminochininy. Po oczyszczeniu chromatograficznym uzyskano 958 mg (99%) produktu jako żółty bezpostaciowy osad.

$R_f = 0.30$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  10:1 v:v);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3 + \text{TMS}$ , 333K)  $\delta$  10.19 (br. s, 1H), 8.82 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.52 (br. s, 1H), 7.99 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.61 – 7.78 (m, 7H), 7.51 – 7.57 (m, 4H), 7.45 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz, 1H), 6.02 – 6.13 (m, 1H), 5.91 – 6.02 (m, 1H), 4.98 – 5.13 (m, 2H), 3.97 (s, 3H),

3.25 – 3.69 (m, 3H), 2.65 – 2.94 (m, 2H), 2.30 – 2.45 (m, 1H), 1.44 – 1.81 (m, 4H), 0.65 – 0.87 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  194.0, 184.6, 179.7, 168.6, 163.3, 157.8, 147.6, 144.2, 142.8, 137.5, 131.9, 131.4, 130.5, 129.0, 128.2, 127.2, 121.7, 119.6, 117.3, 114.5, 101.4, 59.0, 55.5, 55.2, 53.6, 26.9, 25.5, 6C niewidoczne; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H}]^+$  599.2653, zmierzone 599.2661.



**3-[(S)-[(2S,4S,5R)-5-Etenylo-1-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-ylo](6-metoksynolin-4-ylo)metylo]amino}-4-[(9-okso-9H-tioksanten-2-ylo)amino]cyklobut-3-eno-1,2-dion (K20)**



Produkt otrzymano wykorzystując 506 mg (1.50 mmol, 1.1 equiv.) **S22** i 510 mg (1.58 mmol, 1.0 equiv.) *epi*-9-aminochininy. Uzyskano 604 mg (64%) produktu jako żółty bezpostaciowy osad.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3 + \text{TMS}$ , 333K)  $\delta$  9.95 (br. s, 1H), 8.82 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 8.1, 1.0$  Hz, 1H), 8.26 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.09 (br. s, 1H), 7.94 – 8.01 (m, 2H), 7.75 – 7.81 (m, 3H), 7.70 – 7.75 (m, 1H), 7.63 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.52 – 7.58 (m, 1H), 7.45 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz, 1H), 5.91 – 6.07 (m, 2H), 5.02 – 5.08 (m, 1H), 4.96 – 5.02 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.42 – 3.52 (m, 1H), 3.29 – 3.39 (m, 1H), 3.19 – 3.27 (m, 1H), 2.73 – 2.81 (m, 1H), 2.63 – 2.73 (m, 1H), 2.26 – 2.35 (m, 1H), 1.60 – 1.65 (m, 1H), 1.45 – 1.59 (m, 3H), 0.67 – 0.77 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ , 333K)  $\delta$  184.0, 179.9, 178.1, 168.2, 163.0, 157.7, 147.5, 144.2, 143.0, 141.9, 137.7, 136.4, 132.5, 131.3, 129.8, 129.0, 128.8, 127.8, 127.5, 127.2, 126.3, 126.2, 123.5, 121.5, 119.6, 116.6, 114.0, 101.6, 59.0, 55.5, 53.9, 40.0, 39.0, 27.15, 27.06, 25.8, 1C niewidoczne; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczone dla  $[\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} + \text{H}]^+$  629.2217, zmierzone 629.2204.

## Bibliografia

1. *Intermolecular and Surface Forces*; Elsevier, **2011**.
2. Jeffrey, G. A. *An Introduction to Hydrogen Bonding*; Topics in physical chemistry; Oxford University Press: New York, **1997**.
3. Wöhler, F. *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 88 (2), 253–256.
4. Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21 (12), 456–463.
5. Jakab, G.; Tancon, C.; Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.* **2012**, 14 (7), 1724–1727.
6. Blažek Bregović, V.; Basarić, N.; Mlinarić-Majerski, K. *Coordination Chemistry Reviews* **2015**, 295, 80–124.
7. Etter, M. C.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Zia-Ebrahimi, M.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (23), 8415–8426.
8. Boiocchi, M.; Del Boca, L.; Gómez, D. E.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Monzani, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (50), 16507–16514.
9. Piepenbrock, M.-O. M.; Clarke, N.; Steed, J. W. *Langmuir* **2009**, 25 (15), 8451–8456.
10. Piepenbrock, M.-O. M.; Lloyd, G. O.; Clarke, N.; Steed, J. W. *Chem. Commun.* **2008**, No. 23, 2644.
11. Gandin, V.; Ferrarese, A.; Dalla Via, M.; Marzano, C.; Chilin, A.; Marzaro, G. *Sci Rep* **2015**, 5 (1), 16750.
12. Okamoto, K.; Ikemori-Kawada, M.; Jestel, A.; Von König, K.; Funahashi, Y.; Matsushima, T.; Tsuruoka, A.; Inoue, A.; Matsui, J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, 6 (1), 89–94.
13. Njoroge, F. G.; Chen, K. X.; Shih, N.-Y.; Piwinski, J. J. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41 (1), 50–59.
14. Ronchetti, R.; Moroni, G.; Carotti, A.; Gioiello, A.; Camaioni, E. *RSC Med. Chem.* **2021**, 12 (7), 1046–1064.
15. Nieuwland, C.; Fonseca Guerra, C. *Chem. Eur. J.* **2022**, 28 (31), e202200755.
16. Padiya, K. J.; Gavade, S.; Kardile, B.; Tiwari, M.; Bajare, S.; Mane, M.; Gaware, V.; Varghese, S.; Harel, D.; Kurhade, S. *Org. Lett.* **2012**, 14 (11), 2814–2817.
17. Maddani, M. R.; Prabhu, K. R. *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (7), 2327–2332.
18. Schroeder, D. C. *Chem. Rev.* **1955**, 55 (1), 181–228.
19. Wood, P. A.; Pidcock, E.; Allen, F. H. *Acta Crystallogr B Struct Sci* **2008**, 64 (4), 491–496.
20. Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120 (19), 4901–4902.
21. Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (34), 10012–10014.
22. Sigman, M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39 (7), 1279–1281.
23. Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (44), 12964–12965.
24. McCooney, S. H.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44 (39), 6367–6370.
25. Maher, D. J.; Connon, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (6), 1301–1305.
26. Cohen, Sidney. *Hydrolysis Reactions of Halogenated Cyclobutene Ethers: Synthesis of Diketocyclobutenediol*, University of Colorado Boulder.; Ann Arbor, **1959**.
27. Park, J. D.; Cohen, S.; Lacher, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84 (15), 2919–2922.
28. Cohen, S.; Cohen, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88 (7), 1533–1536.
29. Schwartz, L. M.; Howard, L. O. *J. Phys. Chem.* **1971**, 75 (12), 1798–1803.
30. Macintyre, W. M.; Werkema, M. S. *Chem. Phys.* **1964**, 40 (12), 3563–3568.
31. West, Robert.; Niu, H. Ying. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85 (17), 2589–2590.

32. Schleyer, P. V. R.; Maerker, C.; Dransfeld, A.; Jiao, H.; Van Eikema Hommes, N. J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (26), 6317–6318.
33. Quiñonero, D.; Frontera, A.; Ballester, P.; Deyà, P. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (12), 2001–2005.
34. Maahs, G.; Hegenberg, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5* (10), 888–893.
35. Thorpe, J. E. *J. Chem. Soc., B* **1968**, 435.
36. Ni, X.; Li, X.; Wang, Z.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2014**, *16* (6), 1786–1789.
37. Davis, A. P.; Draper, S. M.; Dunne, G.; Ashton, P. *Chem. Commun.* **1999**, No. 22, 2265–2266.
38. Muthyala, R. S.; Subramaniam, G.; Todaro, L. *Org. Lett.* **2004**, *6* (25), 4663–4665.
39. Prohens, R.; Portell, A.; Vallcorba, O.; Font-Bardia, M.; Bauzá, A.; Frontera, A. *CrystEngComm* **2018**, *20* (2), 237–244.
40. Rotger, C.; Soberats, B.; Quiñonero, D.; Frontera, A.; Ballester, P.; Benet-Buchholz, J.; Deyà, P. M.; Costa, A. *Eur J Org Chem* **2008**, *2008* (11), 1864–1868.
41. Singh, A.; Singh, R. K.; Patwari, G. N. *CrystEngComm* **2021**, *23* (31), 5331–5336.
42. Tietze, L. F.; Arlt, M.; Beller, M.; Gl Üsenkamp, K.; Jähde, E.; Rajewsky, M. F. *Chem. Ber.* **1991**, *124* (5), 1215–1221.
43. Terpetschnig, E. *Dyes Pigm.* **1993**, *21* (3), 227–234.
44. Schmidt, A. H. *Synthesis* **1980**, *1980* (12), 961–994.
45. Rostami, A.; Colin, A.; Li, X. Y.; Chudzinski, M. G.; Lough, A. J.; Taylor, M. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (12), 3983–3992.
46. Quiñonero, D.; Prohens, R.; Garau, C.; Frontera, A.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M. *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *351* (1–2), 115–120.
47. Elmes, R. B. P.; Yuen, K. K. Y.; Jolliffe, K. A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (24), 7373–7380.
48. Tzioumis, N. A.; Yuen, K. K. Y.; Jolliffe, K. A. *Supramol Chem* **2018**, *30* (8), 667–673.
49. Jin, C.; Zhang, M.; Deng, C.; Guan, Y.; Gong, J.; Zhu, D.; Pan, Y.; Jiang, J.; Wang, L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (8), 796–801.
50. Elmes, R. B. P.; Turner, P.; Jolliffe, K. A. *Org. Lett.* **2013**, *15* (22), 5638–5641.
51. Frontera, A.; Orell, M.; Garau, C.; Quiñonero, D.; Molins, E.; Mata, I.; Morey, J. *Org. Lett.* **2005**, *7* (8), 1437–1440.
52. Zdanowski, S.; Piątek, P.; Romański, J. *New J. Chem.* **2016**, *40* (8), 7190–7196.
53. Dugave, C.; Demange, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (7), 2475–2532.
54. Agnew-Francis, K. A.; Williams, C. M. *Chem. Rev.* **2020**, *120* (20), 11616–11650.
55. Xie, Y. F.; Lake, K.; Ligsay, K.; Komandla, M.; Sircar, I.; Nagarajan, G.; Li, J.; Xu, K.; Parise, J.; Schneider, L.; Huang, D.; Liu, J.; Dines, K.; Sakurai, N.; Barbosa, M.; Jack, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (12), 3367–3372.
56. Kinney, W. A.; Abou-Gharbia, M.; Garrison, D. T.; Schmid, J.; Kowal, D. M.; Bramlett, D. R.; Miller, T. L.; Tasse, R. P.; Zaleska, M. M.; Moyer, J. A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (2), 236–246.
57. Ho, J.; Zwicker, V. E.; Yuen, K. K. Y.; Jolliffe, K. A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (19), 10732–10736.
58. Busschaert, N.; Elmes, R. B. P.; Czech, D. D.; Wu, X.; Kirby, I. L.; Peck, E. M.; Hendzel, K. D.; Shaw, S. K.; Chan, B.; Smith, B. D.; Jolliffe, K. A.; Gale, P. A. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (9), 3617–3626.
59. Berney, M.; Doherty, W.; Jauslin, W. T.; T Manoj, M.; Dürr, E.-M.; McGouran, J. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *46*, 116369.

60. Pósa, S. P.; Dargó, G.; Nagy, S.; Kisszékelyi, P.; Garádi, Z.; Hámori, L.; Szakács, G.; Kupai, J.; Tóth, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2022**, *67*, 116855.
61. Rombola, M.; Sumaria, C. S.; Montgomery, T. D.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (15), 5297–5300.
62. Chen, C.; Wei, R.; Yi, X.; Gao, L.; Zhang, M.; Liu, H.; Li, Q.; Song, H.; Ban, S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (23), 15655–15661.
63. Rodríguez-Ferrer, P.; Naharro, D.; Maestro, A.; Andrés, J. M.; Pedrosa, R. *Eur J Org Chem* **2019**, *2019* (38), 6539–6549.
64. Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (1), 119–125.
65. Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (44), 14416–14417.
66. Dardonville, C.; Caine, B. A.; Navarro De La Fuente, M.; Martín Herranz, G.; Corrales Mariblanca, B.; Popelier, P. L. A. *New J. Chem.* **2017**, *41* (19), 11016–11028.
67. Dong, S.; Feng, X.; Liu, X. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (23), 8525–8540.
68. Hirashima, S.; Nakashima, K.; Fujino, Y.; Arai, R.; Sakai, T.; Kawada, M.; Koseki, Y.; Murahashi, M.; Tada, N.; Itoh, A.; Miura, T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (33), 4619–4622.
69. Nakashima, K.; Noda, Y.; Hirashima, S.; Koseki, Y.; Miura, T. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (4), 2402–2408.
70. Matsushima, Y.; Iino, Y.; Tsuruta, Y.; Nakashima, K.; Hirashima, S.; Miura, T. *Tetrahedron Lett.* **2022**, *97*, 153773.
71. Akutsu, H.; Nakashima, K.; Yanai, H.; Kotani, A.; Hirashima, S.; Yamamoto, T.; Takahashi, R.; Yoshida, A.; Koseki, Y.; Hakamata, H.; Matsumoto, T.; Miura, T. *Synlett* **2017**, *28* (11), 1363–1367.
72. Zwicker, V. E.; Yuen, K. K. Y.; Smith, D. G.; Ho, J.; Qin, L.; Turner, P.; Jolliffe, K. A. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24* (5), 1140–1150.
73. Jeppesen, A.; Nielsen, B. E.; Larsen, D.; Akselsen, O. M.; Sølling, T. I.; Brock-Nannestad, T.; Pittelkow, M. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (13), 2784–2790.
74. Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Gómez-Bengoia, E.; Nagel, Y.; Nájera, C. *Eur J Org Chem* **2007**, *2007* (14), 2328–2343.
75. Wang, J.; Li, H.; Zu, L.; Wang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348* (4–5), 425–428.
76. Luo, J.; Xu, L.-W.; Hay, R. A. S.; Lu, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11* (2), 437–440.
77. Dajek, M.; Kowalczyk, R.; Boratyński, P. J. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8* (17), 4358–4363.
78. Dong, J.; Du, D.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (40), 8125.
79. Christ, P.; Lindsay, A. G.; Vormittag, S. S.; Neudörfl, J.-M.; Berkessel, A.; O'Donoghue, A. C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (31), 8524–8528.
80. Rueping, M.; Ieawsuwan, W.; Antonchick, A. P.; Nachtsheim, B. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (12), 2097–2100.
81. Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; Moreth, S. A.; Bolte, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (3), 593–596.
82. Rabe, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40* (3), 3655–3658.
83. Rabe, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41* (1), 62–70.
84. Prelog, V.; Häfliger, O. *HCA* **1950**, *33* (7), 2021–2029.
85. Mutti, S.; Daubié, C.; Decalogne, F.; Fournier, R.; Montuori, O.; Rossi, P. *Synth. Commun.* **1996**, *26* (12), 2349–2354.
86. Wakita, H.; Yoshiwara, H.; Kitano, Y.; Nishiyama, H.; Nagase, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11* (14), 2981–2989.

87. Guillen, F.; Rivard, M.; Toffano, M.; Legros, J.-Y.; Daran, J.-C.; Fiaud, J.-C. *Tetrahedron* **2002**, *58* (29), 5895–5904.
88. Jacques, J.; Fouquey, C. *Org. Synth.* **1989**, *67*, 1.
89. Stankevič, M.; Pietrusiewicz, K. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18* (4), 552–556.
90. Tanaka, K.; Okada, T.; Toda, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32* (8), 1147–1148.
91. Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7–23.
92. *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis: Ligands, Immobilization and Organocatalysis*; Song, C. E., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2009**.
93. Boratyński, P. J.; Zielińska-Błajet, M.; Skarzewski, J. *Cinchona Alkaloids—Derivatives and Applications* w *The Alkaloids: Chemistry and Biology*; Elsevier, **2019**; *82*, 29–145.
94. Mead, J. F.; Rapport, M. M.; Koepfli, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68* (12), 2704–2705.
95. Jacobs, W. A.; Heidelberger, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, *42* (7), 1481–1489.
96. Brandes, S.; Niess, B.; Bella, M.; Prieto, A.; Overgaard, J.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12* (23), 6039–6052.
97. Marcelli, T.; Van Der Haas, R. N. S.; Van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (6), 929–931.
98. Skraup, H.; Vortmann, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1879**, *197* (2), 226–243.
99. Garner, A. L.; Koide, K. *Org. Lett.* **2007**, *9* (25), 5235–5238.
100. Fache, F.; Piva, O. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (33), 5655–5657.
101. Nandan, E.; Sudalai, A.; Ravindranathan, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (14), 2577–2580.
102. Frackenpohl, J.; Braje, W. M.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, No. 1, 47–65.
103. Kacprzak, K. M.; Maier, N. M.; Lindner, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (49), 8721–8726.
104. Arai, S.; Tsuge, H.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (41), 7563–7566.
105. Jew, S.; Lee, J.-H.; Jeong, B.-S.; Yoo, M.-S.; Kim, M.-J.; Lee, Y.-J.; Lee, J.; Choi, S.; Lee, K.; Lah, M. S.; Park, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (9), 1383–1385.
106. Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (30), 5347–5350.
107. Corey, E. J.; Zhang, F.-Y. *Org. Lett.* **2000**, *2* (26), 4257–4259.
108. Moss, T. A.; Fenwick, D. R.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (31), 10076–10077.
109. Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (10), 2768–2771.
110. Corey, E. J.; Noe, M. C.; Sarshar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (9), 3828–3829.
111. Becker, H.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35* (4), 448–451.
112. Dijkstra, G. D. H.; Kellogg, R. M.; Wynberg, H.; Svendsen, J. S.; Marko, I.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (21), 8069–8076.
113. Whitney, T. A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (21), 4214–4216.
114. Gawroński, J. *Współczesna synteza organiczna: wybór eksperymentów*, Wyd. 1-1 dodr.; Wydawnictwo Naukowe PWN: Warszawa, **2012**.
115. Alfonso, I. *COS* **2010**, *7* (1), 1–23.
116. Hanessian, S.; Delorme, D.; Beaudoin, S.; Leblanc, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106* (19), 5754–5756.
117. Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (24), 9327–9343.
118. Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (8), 2921–2944.
119. Pàmies, O.; Margalef, J.; Cañellas, S.; James, J.; Judge, E.; Guiry, P. J.; Moberg, C.; Bäckvall, J.-E.; Pfaltz, A.; Pericàs, M. A.; Diéguez, M. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (8), 4373–4505.

120. Trost, B. M.; Bunt, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (9), 4089–4090.
121. Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Asymmetric Processes Catalyzed by Chiral (Salen)Metal Complexes w Organometallics in Process Chemistry*; Brown, J. M., Fürstner, A., Hofmann, P., Van Koten, G., Kündig, E. P., Reetz, M., Dixneuf, P. H., Hegedus, L. S., Knochel, P., Murai, S., Abe, A., Series Eds.; Topics in Organometallic Chemistry; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2004**; *6*, 123–152.
122. Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (7), 2801–2803.
123. Brandes, B. D.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (16), 4378–4380.
124. Huang, Y.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (32), 7843–7844.
125. Bennani, Y. L.; Hanessian, S. *Chem. Rev.* **1997**, *97* (8), 3161–3196.
126. Kopyt, M.; Głowacki, M. P.; Kwiatkowski, P. TRANS - *1,2-Diaminocyclohexane and Its Derivatives in Asymmetric Organocatalysis w Chiral Building Blocks in Asymmetric Synthesis*; Wojaczyńska, E., Wojaczyński, J., Eds.; Wiley, **2022**; 87–137.
127. Gao, P.; Li, S.; Bu, X.; Dang, S.; Liu, Z.; Wang, H.; Zhong, L.; Qiu, M.; Yang, C.; Cai, J.; Wei, W.; Sun, Y. *Nature Chem* **2017**, *9* (10), 1019–1024.
128. Martinez-Klimov, M.; Mäki-Arvela, P.; Çiftçi, A.; Kumar, N.; Eränen, K.; Peurla, M.; Hensen, E. J. M.; Murzin, D. Yu. *ACS Eng. Au* **2022**, *2* (5), 436–449.
129. Abel, B. A.; Lidston, C. A. L.; Coates, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (32), 12760–12769.
130. Caron, A.; Morin, É.; Collins, S. K. *ACS Catal.* **2019**, *9* (10), 9458–9464.
131. Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, *2001* (02), 0171–0196.
132. Hui, C.; Pu, F.; Xu, J. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23* (17), 4023–4036.
133. Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (2), 417–430.
134. Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (42), 12672–12673.
135. Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7* (10), 1967–1969.
136. Zhu, Y.; Malerich, J. P.; Rawal, V. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (1), 153–156.
137. Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89* (7), 1581–1590.
138. Moberg, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (3), 248–268.
139. Servín, F. A.; Madrigal, D.; Romero, J. A.; Chávez, D.; Aguirre, G.; Anaya De Parrodi, C.; Somanathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (18), 2355–2358.
140. Cruz, H.; Servín, F. A.; Aguirre, G.; Pérez, S.; Madrigal, D.; Chávez, D.; Cooksy, A. L.; Somanathan, R. *Chirality* **2022**, *34* (6), 877–886.
141. Kucherenko, A. S.; Lisnyak, V. G.; Kostenko, A. A.; Kochetkov, S. V.; Zlotin, S. G. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (41), 9751–9759.
142. Kochetkov, S. V.; Kucherenko, A. S.; Zlotin, S. G. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (35), 6423–6429.
143. Klare, H.; Neudörfl, J. M.; Goldfuss, B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 224–236.
144. Min, C.; Han, X.; Liao, Z.; Wu, X.; Zhou, H.-B.; Dong, C. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (14–15), 2715–2720.
145. Han, X.; Wu, X.; Min, C.; Zhou, H.-B.; Dong, C. *RSC Adv.* **2012**, *2* (19), 7501.
146. Houk, K. N.; Paddon-Row, M. N.; Rondan, N. G.; Wu, Y.-D.; Brown, F. K.; Spellmeyer, D. C.; Metz, J. T.; Li, Y.; Loncharich, R. J. *Science* **1986**, *231* (4742), 1108–1117.
147. Jones, C. R.; Dan Pantoş, G.; Morrison, A. J.; Smith, M. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (40), 7391–7394.
148. Probst, N.; Madarász, Á.; Valkonen, A.; Pápai, I.; Rissanen, K.; Neuvonen, A.; Pihko, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (34), 8495–8499.

149. Wang, N.; Yan, X.; Hu, Z.-T.; Feng, Y.; Zhu, L.; Chen, Z.-H.; Wang, H.; Wang, Q.-L.; Ouyang, Q.; Zheng, P.-F. *Org. Lett.* **2022**, *24* (46), 8553–8558.
150. Romero, J. A.; Navarrate, A.; Servín, F. A.; Madrigal, D.; Cooksy, A. L.; Aguirre, G.; Chávez, D.; Somanathan, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25* (13–14), 997–1001.
151. Dong, Z.; Qiu, G.; Zhou, H.-B.; Dong, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23* (22–23), 1550–1556.
152. Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (40), 6576–6579.
153. Fan, Y.; Kass, S. R. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (24), 13288–13296.
154. Sibi, M. P.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (26), 8064–8065.
155. Robak, M. T.; Trincado, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (49), 15110–15111.
156. Zhang, D.; Chen, Y.; Lai, Y.; Yang, X. *Cell Rep.* **2021**, *2* (5), 100413.
157. Reddy, R. R.; Gayen, P.; Panda, S.; Ghorai, P. *Org. Lett.* **2019**, *21* (15), 5793–5797.
158. Guerola, M.; Escolano, M.; Alzuet-Piña, G.; Gómez-Bengoa, E.; Ramírez De Arellano, C.; Sánchez-Roselló, M.; Del Pozo, C. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (25), 4650–4658.
159. Wang, P.-A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1677–1695.
160. Luo, Z.-B.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18* (4), 443–446.
161. Borissov, A.; Davies, T. Q.; Ellis, S. R.; Fleming, T. A.; Richardson, M. S. W.; Dixon, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45* (20), 5474–5540.
162. Park, S. E.; Nam, E. H.; Jang, H. B.; Oh, J. S.; Some, S.; Lee, Y. S.; Song, C. E. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (13), 2211–2217.
163. Kalstabakken, K. A.; Harned, A. M. *Tetrahedron* **2014**, *70* (51), 9571–9585.
164. Munakala, A.; Phanindrudu, M.; Chegondi, R. *Chem. Rec.* **2021**, *21* (12), 3689–3726.
165. Chen, J.-R.; Lai, Y.-Y.; Lu, H.-H.; Wang, X.-F.; Xiao, W.-J. *Tetrahedron* **2009**, *65* (45), 9238–9243.
166. Capitta, F.; Frongia, A.; Ollivier, J.; Aitken, D.; Secci, F.; Piras, P.; Guillot, R. *Synlett* **2014**, *26* (01), 123–126.
167. Panda, S.; Gayen, U.; Ghorai, P. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29* (24), e202203407.
168. Gu, Q.; You, S.-L. *Chem. Sci.* **2011**, *2* (8), 1519.
169. Chegondi, R.; Patel, S. M.; Maurya, S.; Donthoju, A. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10* (6), 1267–1281.
170. Hsiao, C.-C.; Liao, H.-H.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (48), 13258–13263.
171. Feng, J.; Lin, L.; Yu, K.; Liu, X.; Feng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357* (6), 1305–1310.
172. Zhang, W.; Benmohamed, R.; Arvanites, A. C.; Morimoto, R. I.; Ferrante, R. J.; Kirsch, D. R.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20* (2), 1029–1045.
173. Madhavachary, R.; Ramachary, D. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (33), 7317–7323.
174. Feng, J.; Fu, X.; Chen, Z.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2013**, *15* (11), 2640–2643.
175. Hua, Y.-Z.; Liu, M.-M.; Huang, P.-J.; Song, X.; Wang, M.-C.; Chang, J.-B. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21* (34), 11994–11998.
176. Wang, J.; Lao, J.; Hu, Z.; Lu, R.-J.; Nie, S.; Du, Q.; Yan, M. *Arkivoc* **2010**, *2010* (9), 229–243.
177. Song, X.; Liu, J.; Liu, M.-M.; Wang, X.; Zhang, Z.-F.; Wang, M.-C.; Chang, J. *Tetrahedron* **2014**, *70* (35), 5468–5474.
178. Calter, M. A.; Wang, J. *Org. Lett.* **2009**, *11* (10), 2205–2208.
179. Loev, B.; Goodman, M. M.; Snader, K. M.; Tedeschi, R.; Macko, E. *J. Med. Chem.* **1974**, *17* (9), 956–965.

180. Desai, B.; Sureja, D.; Naliapara, Y.; Shah, A.; Saxena, A. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9* (8), 1993–1998.
181. Chhillar, A. K.; Arya, P.; Mukherjee, C.; Kumar, P.; Yadav, Y.; Sharma, A. K.; Yadav, V.; Gupta, J.; Dabur, R.; Jha, H. N.; Watterson, A. C.; Parmar, V. S.; Prasad, A. K.; Sharma, G. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14* (4), 973–981.
182. Briede, J.; Stivriņa, M.; Stoldere, D.; Bisenieks, E.; Uldriķis, J.; Poikāns, J.; Makarova, N.; Duburs, G. *Cell Biochem. Funct.* **2004**, *22* (4), 219–224.
183. Wan, J.-P.; Liu, Y. *RSC Adv.* **2012**, *2* (26), 9763.
184. Auria-Luna, F.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359* (13), 2161–2175.
185. Miyashita, K.; Nishimoto, M.; Ishino, T.; Murafuji, H.; Obika, S.; Muraoka, O.; Imanishi, T. *Tetrahedron* **1997**, *53* (12), 4279–4290.
186. Molleti, N.; Allu, S.; Ray, S. K.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (25), 3241–3244.
187. Quinonero, O.; Jean, M.; Vanthuyne, N.; Roussel, C.; Bonne, D.; Constantieux, T.; Bressy, C.; Bugaut, X.; Rodriguez, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (4), 1401–1405.
188. Zhao, S.-L.; Zheng, C.-W.; Wang, H.-F.; Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351* (17), 2811–2816.
189. Fukumoto, S.; Imamiya, E.; Kusumoto, K.; Fujiwara, S.; Watanabe, T.; Shiraishi, M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (14), 3009–3021.
190. Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14* (2), 1637–1638.
191. Khan, E. *ChemistrySelect* **2021**, *6* (13), 3041–3064.
192. Dajek, M.; Pruszczyńska, A.; Konieczny, K. A.; Kowalczyk, R. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362* (17), 3613–3620.
193. Hibino, S.; Choshi, T. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18* (1), 66–87.
194. Heravi, M. M.; Amiri, Z.; Kafshdarzadeh, K.; Zadsirjan, V. *RSC Adv.* **2021**, *11* (53), 33540–33612.
195. Inokuchi, T.; Wietrzyk, J.; Wu, M.-Y.; Shaban, E.; Świtalska, M.; Wang, N.; Shimoda, M.; Mizutani, Y.; Mei, Z.-W.; Kawafuchi, H.; Nokami, J.; Yu, X.-Q.; Yoshida, M. *Heterocycles* **2014**, *89* (6), 1427.
196. M. Stoltz, B.; P. Pritchett, B.; Kikuchi, J.; Numajiri, Y. *Heterocycles* **2017**, *95* (2), 1245.
197. Varga, S.; Angyal, P.; Martin, G.; Egyed, O.; Holczbauer, T.; Soós, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (32), 13547–13551.
198. Martin, G.; Angyal, P.; Egyed, O.; Varga, S.; Soós, T. *Org. Lett.* **2020**, *22* (12), 4675–4679.
199. Mateeva, N. N.; Winfield, L. L.; Redda, K. K. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12* (5), 551–571.
200. Khan, Md. M.; Khan, S.; Saigal, S.; Iqbal, S. *RSC Adv.* **2016**, *6* (48), 42045–42061.
201. Rong, C.; Pan, H.; Liu, M.; Tian, H.; Shi, Y. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22* (9), 2887–2891.
202. Rueping, M.; Parra, A.; Uria, U.; Besselièvre, F.; Merino, E. *Org. Lett.* **2010**, *12* (24), 5680–5683.
203. Fan, L.-P.; Li, P.; Li, X.-S.; Xu, D.-C.; Ge, M.-M.; Zhu, W.-D.; Xie, J.-W. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (24), 8716–8719.
204. Xie, J.-W.; Li, P.; Wang, T.; Zhou, F.-T. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (18), 2379–2382.
205. Dou, X.; Zhong, F.; Lu, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (44), 13945–13948.
206. Mane, V.; Sivanandan, S. T.; Santana, R. G.; Beatriz, A.; Da Silva Júnior, E. N.; Namboothiri, I. N. N. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (14), 8825–8843.
207. Nikerov, D. S.; Ashatkina, M. A.; Shiryaev, V. A.; Tkachenko, I. M.; Rybakov, V. B.; Reznikov, A. N.; Klimochkin, Y. N. *Tetrahedron* **2021**, *84*, 132029.



208. Susam, Z. D.; Bozdemir, M.; Gündoğdu, G.; Tanyeli, C. *New J. Chem.* **2022**, *46* (2), 599–606.
209. Nair, D. K.; Menna-Barreto, R. F. S.; Da Silva Júnior, E. N.; Mobin, S. M.; Namboothiri, I. N. N. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (53), 6973–6976.
210. Zhang, J.; Yin, G.; Du, Y.; Yang, Z.; Li, Y.; Chen, L. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (24), 13594–13601.
211. Ding, D.; Zhao, C.-G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (9), 1322–1325.
212. Zhang, G.; Zhang, Y.; Yan, J.; Chen, R.; Wang, S.; Ma, Y.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (2), 878–888.
213. Ramireddy, N.; Abbaraju, S.; Ding, D.; Arman, H.; Zhao, J. C.-G. *J. Heterocyclic Chem.* **2017**, *54* (1), 677–691.
214. Gao, Y.; Du, D.-M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23* (18–19), 1343–1349.
215. Suh, Chang Won; Kim, Dae Young. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2014**, *35* (1), 98–102.
216. Zheng, J.; He, M.; Xie, B.; Yang, L.; Hu, Z.; Zhou, H.-B.; Dong, C. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (3), 472–479.
217. Rao, Y.; Li, X.; Nagorny, P.; Hayashida, J.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (48), 6684–6686.
218. Kreevoy, M. M.; Eichinger, B. E.; Stary, F. E.; Katz, E. A.; Sellstedt, J. H. *J. Org. Chem.* **1964**, *29* (6), 1641–1642.
219. Hipkin, J.; Satchell, D. P. N. *Tetrahedron* **1965**, *21* (4), 835–842.
220. Ioffe, S. T.; Sheinker, Yu. N.; Kabachnik, M. I. *Russ Chem Bull* **1960**, *9* (9), 1454–1462.
221. Ishii, A.; Nakayama, J. *Thio-, Seleno-, and Telluroacyloxy Functions, RIC(S)OR2, RIC(Se)OR2, RIC(Te)OR2, Etc. w Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*; Elsevier, **2005**; 459–491.
222. Beilstein, F. *Zeitschrift Für Chemie*; Friedrich Beilstein: S.I., **1868**.
223. Ralston, A. W.; Segebrecht, E. W.; Bauer, S. T. *J. Org. Chem.* **1939**, *04* (4), 502–505.
224. Arndt, F.; Loewe, L.; Ozansoy, M. *Ber. dtsh. Chem. Ges. A/B* **1939**, *72* (10), 1860–1863.
225. Gattermann, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1888**, *244* (1–2), 29–76.
226. Krafft, F.; Schönherr, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, *22* (1), 821–826.
227. Iimura, S.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2002**, No. 1, 94–95.
228. Vishwanatha, T.; Samarasimhareddy, M.; Sureshbabu, V. *Synlett* **2012**, *2012* (01), 89–92.
229. Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17* (7), 522–524.
230. Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Khalili, D.; Motevalli, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (13), 4882–4887.
231. Jabarullah, N. H.; Jermisittiparsert, K.; Melnikov, P. A.; Maselena, A.; Hosseinian, A.; Vessally, E. *J. Sulphur Chem.* **2020**, *41* (1), 96–115.
232. Hirschbeck, V.; Gehrtz, P. H.; Fleischer, I. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24* (28), 7092–7107.
233. Voss, J. *Synthesis of Thioesters and Thiolactones w Comprehensive Organic Synthesis*; Elsevier, **1991**; 435–460.
234. Wang, X.; Dong, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022* (25).
235. Harding, S. M. *Respir. Med.* **1990**, *84*, 25–29.
236. Agouridas, V.; El Mahdi, O.; Diemer, V.; Cargoët, M.; Monbaliu, J.-C. M.; Melnyk, O. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (12), 7328–7443.
237. Wang, X.; Ji, Z.; Liu, J.; Wang, B.; Jin, H.; Zhang, L. *Acta Chim. Sin.* **2023**, *81* (1), 64.
238. Orlandi, S.; Benaglia, M.; Cozzi, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (8), 1747–1749.

239. Bae, H. Y.; Sim, J. H.; Lee, J.; List, B.; Song, C. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (46), 12143–12147.
240. Saadi, J.; Wennemers, H. *Nature Chem* **2016**, *8* (3), 276–280.
241. Ricci, A.; Pettersen, D.; Bernardi, L.; Fini, F.; Fochi, M.; Herrera, R. P.; Sgarzani, V. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349* (7), 1037–1040.
242. Pan, Y.; Kee, C. W.; Jiang, Z.; Ma, T.; Zhao, Y.; Yang, Y.; Xue, H.; Tan, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (30), 8363–8370.
243. Oyamada, Y.; Inaba, K.; Sasamori, T.; Nakamura, S. *Chem. Commun.* **2022**, *58* (13), 2172–2175.
244. Bae, H. Y.; Some, S.; Lee, J. H.; Kim, J.-Y.; Song, M. J.; Lee, S.; Zhang, Y. J.; Song, C. E. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (17), 3196–3202.
245. Lubkoll, J.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (36), 6841–6844.
246. Ren, Q.; Sun, S.; Huang, J.; Li, W.; Wu, M.; Guo, H.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (46), 6137–6140.
247. Clerici, P.; Wennemers, H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (1), 110–113.
248. Arakawa, Y.; Fritz, S. P.; Wennemers, H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (9), 3937–3945.
249. Kolarovic, A.; Käslin, A.; Wennemers, H. *Org. Lett.* **2014**, *16* (16), 4236–4239.
250. Ye, W.; Jiang, Z.; Zhao, Y.; Goh, S. L. M.; Leow, D.; Soh, Y.-T.; Tan, C.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349* (16), 2454–2458.
251. Jin, H.; Kim, S. T.; Hwang, G.-S.; Ryu, D. H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (8), 3263–3274.
252. Sim, J. H.; Song, C. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (7), 1835–1839.
253. Yuan, J.-N.; Liu, H.-X.; Tian, Q.-Q.; Ji, N.; Shen, K.; He, W. *Synthesis* **2018**, *50* (13), 2577–2586.
254. Sim, J. H.; Park, J. H.; Maity, P.; Song, C. E. *Org. Lett.* **2019**, *21* (17), 6715–6719.
255. Xu, J.; Fu, X.; Low, R.; Goh, Y.-P.; Jiang, Z.; Tan, C.-H. *Chem. Commun.* **2008**, No. 43, 5526.
256. Jin, H.; Lee, J.; Shi, H.; Lee, J. Y.; Yoo, E. J.; Song, C. E.; Ryu, D. H. *Org. Lett.* **2018**, *20* (6), 1584–1588.
257. Alonso, D. A.; Kitagaki, S.; Utsumi, N.; Barbas, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (24), 4588–4591.
258. Hayashi, Y.; Yamada, T.; Sato, M.; Watanabe, S.; Kwon, E.; Iwasaki, K.; Umemiya, S. *Org. Lett.* **2019**, *21* (13), 5183–5186.
259. Kohler, M. C.; Yost, J. M.; Garnsey, M. R.; Coltart, D. M. *Org. Lett.* **2010**, *12* (15), 3376–3379.
260. Li, A.-H.; Moro, S.; Melman, N.; Ji, X.; Jacobson, K. A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (17), 3186–3201.
261. Tenti, G.; Parada, E.; León, R.; Egea, J.; Martínez-Revelles, S.; Briones, A. M.; Sridharan, V.; López, M. G.; Ramos, M. T.; Menéndez, J. C. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (10), 4313–4323.
262. Sridharan, V.; Ribelles, P.; Ramos, M. T.; Menéndez, J. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (15), 5715–5718.
263. Nakazumi, H.; Asada, A.; Kitao, T. *BCSJ* **1980**, *53* (7), 2046–2049.
264. Xin, D.; Burgess, K. *Org. Lett.* **2014**, *16* (8), 2108–2110.
265. K. Pandit, U.; M. J. Brands, K. *Heterocycles* **1990**, *30* (1), 257.
266. Hatano, M.; Moriyama, K.; Maki, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (22), 3823–3826.
267. Ponde, D. E.; Deshpande, V. H.; Bulbule, V. J.; Sudalai, A.; Anil S.Gajare. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (4), 1058–1063.

268. Baker, R. B.; Reid, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51* (5), 1567–1570.
269. Zhao, H.; Diao, Q.; Yu, H.; Li, T.; Liao, P.; Hou, D. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2017**, *33* (5), 746–752.
270. Duus, F.; Jakobsen, P.; Lawesson, S.-O. *Tetrahedron* **1968**, *24* (15), 5323–5336.
271. Clemens, R. J.; Hyatt, J. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50* (14), 2431–2435.
272. Sakaki, J.; Kobayashi, S.; Sato, M.; Kaneko, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38* (8), 2262–2264.
273. Xu, Q.; Zheng, B.; Pan, L.; Liu, Q.; Li, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019* (22), 3704–3710.
274. Grayson, M. N.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (4), 1170–1173.
275. Grayson, M. N. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (8), 4396–4401.
276. Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (45), 11260–11261.
277. Cheng, H.-G.; Chen, H.; Liu, Y.; Zhou, Q. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7* (3), 490–508.
278. Sikandar, S.; Zahoor, A. F.; Naheed, S.; Parveen, B.; Ali, K. G.; Akhtar, R. *Mol Divers* **2022**, *26* (1), 589–628.
279. Boto, A.; Alvarez, L. *Furan and Its Derivatives w Heterocycles in Natural Product Synthesis*; Majumdar, K. C., Chattopadhyay, S. K., Eds.; Wiley, **2011**; 97–152.
280. Coy, E. D.; Cuca, L. E.; Sefkow, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (24), 6922–6925.
281. Merritt, A. T.; Ley, S. V. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9* (3), 243.
282. Calter, M. A.; Phillips, R. M.; Flaschenriem, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (42), 14566–14567.
283. Zhang, X.-L.; Feng, K.-X.; Xia, A.-B.; Zheng, Y.-Y.; Li, C.; Du, X.-H.; Xu, D.-Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018* (23), 2918–2925.
284. Han, X.; Huang, Y.; Wei, L.; Chen, H.; Guo, Y.; Tang, Z.; Hu, W.; Xia, Q.; Wang, Q.; Yan, J.; Ren, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28* (18), 115624.
285. Burdett, J. L.; Rogers, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86* (11), 2105–2109.
286. Nakashima, K.; Kawada, M.; Hirashima, S.; Kosugi, A.; Kato, M.; Yoshida, A.; Koseki, Y.; Miura, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27* (17–18), 888–895.
287. Mahajan, S.; Chauhan, P.; Kumar, A.; Chimni, S. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27* (22–23), 1145–1152.
288. Gómez-Torres, E.; Alonso, D. A.; Gómez-Bengoña, E.; Nájera, C. *Org. Lett.* **2011**, *13* (22), 6106–6109.
289. Nelson, J. H.; Howells, P. N.; DeLullo, G. C.; Landen, G. L.; Henry, R. A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (7), 1246–1249.
290. Sakamoto, M.; Kaneko, T.; Orito, Y.; Nakajima, M. *Synlett* **2016**, *27* (17), 2477–2480.
291. Sakamoto, M.; Kaneko, T.; Orito, Y.; Shimoda, Y.; Nakajima, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2019**, *67* (5), 452–460.
292. Wu, H.; Liu, H.; Li, J.; Li, X.; Xiao, H.-P.; Jiang, J. *Synlett* **2019**, *30* (10), 1241–1245.
293. Jegelka, M.; Plietker, B. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (37), 10417–10430.
294. Basu, P.; Hazra, C.; Baiju, T. V.; Namboothiri, I. N. N. *New J. Chem.* **2020**, *44* (4), 1389–1399.
295. Liu, J.-Y.; Zhao, J.; Zhang, J.-L.; Xu, P.-F. *Org. Lett.* **2017**, *19* (7), 1846–1849.
296. Ai, Y.; Li, D.; Li, G.; Li, H.; He, X.; Fu, X.; Wang, Y.; Zhan, G.; Han, B. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363* (13), 3283–3289.
297. Kowalczyk, D.; Albrecht, Ł. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59* (27), 2636–2639.
298. Goldman, W.; Soroka, M. *Synthesis* **2006**, *2006* (18), 3019–3024.
299. Evans, D. A.; Johnson, J. S.; Olhava, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (8), 1635–1649.

300. Goswami, P.; Das, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (8), 897–900.
301. Lucius, R.; Loos, R.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (1), 91–95.
302. Bug, T.; Lemek, T.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (22), 7565–7576.
303. Kaumanns, O.; Lucius, R.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14* (31), 9675–9682.
304. Zenz, I.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (22), 9370–9378.
305. Bano, B.; Kanwal; Khan, K. M.; Begum, F.; Lodhi, M. A.; Salar, U.; Khalil, R.; Ul-Haq, Z.; Perveen, S. *Bioorg. Chem.* **2018**, *81*, 658–671.
306. Pigot, C.; Brunel, D.; Dumur, F. *Molecules* **2022**, *27* (18), 5976.
307. Berger, S. T. A.; Seeliger, F. H.; Hofbauer, F.; Mayr, H. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5* (18), 3020.
308. Mała, Ź. A.; Janicki, M. J.; Góra, R. W.; Konieczny, K. A.; Kowalczyk, R. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365* (19), 3342–3352.
309. Mohareb, R. M.; Manhi, F. M.; Abdelwahab, A. *ACSi* **2020**, *67* (1), 83–95.
310. Indrasena, A.; Riyaz, Sd.; Naidu, A.; Dubey, P. K. *Asian J. Chem.* **2014**, *26* (8), 2221–2225.
311. Przybylski, P.; Pyta-Klich, K.; Pyta, K.; Janas, A. *Tetrahedron* **2018**, *74* (44), 6335–6365.
312. Zamberlan, F.; Fantinati, A.; Trapella, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018* (25), 3248–3264.
313. Chen, X.; Qi, Z.-H.; Zhang, S.-Y.; Kong, L.-P.; Wang, Y.; Wang, X.-W. *Org. Lett.* **2015**, *17* (1), 42–45.
314. Liu, T.-T.; Chen, Y.; Mei, G.-J.; Hua, Y.-Z.; Jia, S.-K.; Wang, M.-C. *Molecules* **2023**, *28* (3), 1056.
315. Wu, L.-L.; Zheng, Y.; Wang, Y.-M.; Zhou, Z.-H. *RSC Adv.* **2016**, *6* (14), 11602–11608.
316. Jin, J.-H.; Li, X.-Y.; Luo, X.; Deng, W.-P. *Tetrahedron* **2018**, *74* (47), 6804–6808.
317. Li, J.-H.; Du, D.-M. *RSC Adv.* **2014**, *4* (28), 14538.
318. Kim, Y. S.; Lee, M. H.; Kim, D. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2018**, *39* (4), 579–582.
319. Chande, M. S.; Khanwelkar, R. R.; Barve, P. A. *J. Chem. Res.* **2007**, *2007* (8), 468–471.
320. Wang, X.-S.; Yang, G.-S.; Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19* (6), 709–714.
321. Kargar Karkhah, M.; Kefayati, H.; Shariati, S. *Appl. Organometal. Chem.* **2019**, *33* (10).
322. Liu, T.-Y.; Cui, H.-L.; Long, J.; Li, B.-J.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (7), 1878–1879.
323. Rout, S.; Ray, S. K.; Unhale, R. A.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2014**, *16* (21), 5568–5571.
324. Vishwanath, M.; Prakash, M.; Vinayagam, P.; Kesavan, V. *Synthesis* **2016**, *48* (16), 2671–2678.
325. Martelli, L. S. R.; Vieira, L. C. C.; Paixão, M. W.; Zukerman-Schpector, J.; De Souza, J. O.; Aguiar, A. C. C.; Oliva, G.; Guido, R. V. C.; Corrêa, A. G. *Tetrahedron* **2019**, *75* (25), 3530–3542.
326. Kang, T.-R.; Xie, J.-W.; Du, W.; Feng, X.; Chen, Y.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6* (15), 2673.
327. Vertesaljai, P.; Ghiviriga, I.; Grenning, A. *J. Org. Lett.* **2018**, *20* (7), 1970–1973.
328. Wang, S.; Zhang, Y.; Dong, G.; Wu, S.; Zhu, S.; Miao, Z.; Yao, J.; Li, H.; Li, J.; Zhang, W.; Sheng, C.; Wang, W. *Org. Lett.* **2013**, *15* (21), 5570–5573.
329. Appel, R.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16* (29), 8610–8614.
330. Kancherla, S.; Jørgensen, K.; Fernández-Ibáñez, M. *Synthesis* **2019**, *51* (03), 643–663.
331. Wedi, P.; Farizyan, M.; Bergander, K.; Mück-Lichtenfeld, C.; Gemmeren, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60* (28), 15641–15649.
332. Fujiwara, Y.; Asano, R.; Moritani, I.; Teranishi, S. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (10), 1681–1683.

333. Wang, P.; Verma, P.; Xia, G.; Shi, J.; Qiao, J. X.; Tao, S.; Cheng, P. T. W.; Poss, M. A.; Farmer, M. E.; Yeung, K.-S.; Yu, J.-Q. *Nature* **2017**, *551* (7681), 489–493.
334. Catellani, M.; Frignani, F.; Rangoni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36* (1–2), 119–122.
335. Liu, L.-Y.; Qiao, J. X.; Yeung, K.-S.; Ewing, W. R.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (37), 14870–14877.
336. Kim, B. S.; Jang, C.; Lee, D. J.; Youn, S. W. *Chem. Asian J.* **2010**, *5* (11), 2336–2340.
337. Ferlin, F.; Santoro, S.; Ackermann, L.; Vaccaro, L. *Green Chem.* **2017**, *19* (11), 2510–2514.
338. Ackermann, L.; Wang, L.; Wolfram, R.; Lygin, A. V. *Org. Lett.* **2012**, *14* (3), 728–731.
339. Jeong, J.; Patel, P.; Hwang, H.; Chang, S. *Org. Lett.* **2014**, *16* (17), 4598–4601.
340. Bakthadoss, M.; Reddy, T. T.; Sharada, D. S. *RSC Adv.* **2020**, *10* (52), 31570–31574.
341. Oi, S.; Fukita, S.; Hirata, N.; Watanuki, N.; Miyano, S.; Inoue, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3* (16), 2579–2581.
342. Pawar, A. B.; Chang, S. *Org. Lett.* **2015**, *17* (3), 660–663.
343. Ali, M. A.; Yao, X.; Li, G.; Lu, H. *Org. Lett.* **2016**, *18* (6), 1386–1389.
344. Fabry, D. C.; Ronge, M. A.; Zoller, J.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (9), 2801–2805.
345. Ackermann, L.; Diers, E.; Manvar, A. *Org. Lett.* **2012**, *14* (4), 1154–1157.
346. Ackermann, L.; Lygin, A. V. *Org. Lett.* **2012**, *14* (3), 764–767.
347. Khake, S. M.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2020**, *22* (9), 3655–3660.
348. Bhattacharya, T.; Pimparkar, S.; Maiti, D. *RSC Adv.* **2018**, *8* (35), 19456–19464.
349. Oi, S.; Ogino, Y.; Fukita, S.; Inoue, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4* (10), 1783–1785.
350. Hong, K.; Park, H.; Yu, J.-Q. *ACS Catal.* **2017**, *7* (10), 6938–6941.
351. Yang, K.; Li, Q.; Liu, Y.; Li, G.; Ge, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (39), 12775–12778.
352. St John-Campbell, S.; White, A. J. P.; Bull, J. A. *Chem. Sci.* **2017**, *8* (7), 4840–4847.
353. Wang, Z.; Reinus, B. J.; Dong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (34), 13954–13957.
354. Leow, D.; Li, G.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *Nature* **2012**, *486* (7404), 518–522.
355. Bag, S.; Jayarajan, R.; Dutta, U.; Chowdhury, R.; Mondal, R.; Maiti, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (41), 12538–12542.
356. Xu, J.; Chen, J.; Gao, F.; Xie, S.; Xu, X.; Jin, Z.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (5), 1903–1907.
357. Li, H. L.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (6), 1495–1499.
358. Zhang, Z.; Tanaka, K.; Yu, J.-Q. *Nature* **2017**, *543* (7646), 538–542.
359. Davis, H. J.; Mihai, M. T.; Phipps, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (39), 12759–12762.
360. Davis, H. J.; Genov, G. R.; Phipps, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (43), 13351–13355.
361. Šmejkal, T.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (2), 311–315.
362. Kuninobu, Y.; Ida, H.; Nishi, M.; Kanai, M. *Nature Chem* **2015**, *7* (9), 712–717.
363. Chang, W.; Chen, Y.; Lu, S.; Jiao, H.; Wang, Y.; Zheng, T.; Shi, Z.; Han, Y.; Lu, Y.; Wang, Y.; Pan, Y.; Yu, J.-Q.; Houk, K. N.; Liu, F.; Liang, Y. *Chem* **2022**, *8* (6), 1775–1788.
364. Li, G.; Yan, Y.; Zhang, P.; Xu, X.; Jin, Z. *ACS Catal.* **2021**, *11* (16), 10460–10466.
365. Cheng, G.-J.; Yang, Y.-F.; Liu, P.; Chen, P.; Sun, T.-Y.; Li, G.; Zhang, X.; Houk, K. N.; Yu, J.-Q.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (3), 894–897.
366. Yang, Y.-F.; Cheng, G.-J.; Liu, P.; Leow, D.; Sun, T.-Y.; Chen, P.; Zhang, X.; Yu, J.-Q.; Wu, Y.-D.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (1), 344–355.
367. Konishi, H.; Lam, T. Y.; Malerich, J. P.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2010**, *12* (9), 2028–2031.
368. Dalziel, M. E.; Deichert, J. A.; Carrera, D. E.; Beaudry, D.; Han, C.; Zhang, H.; Angelaud, R. *Org. Lett.* **2018**, *20* (9), 2624–2627.

369. Dolbier, W. R. *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **2016**.
370. Quiñonero, D.; Frontera, A.; Suñer, G. A.; Morey, J.; Costa, A.; Ballester, P.; Deyà, P. M. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *326* (3–4), 247–254.
371. Bag, S.; Patra, T.; Modak, A.; Deb, A.; Maity, S.; Dutta, U.; Dey, A.; Kancherla, R.; Maji, A.; Hazra, A.; Bera, M.; Maiti, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (37), 11888–11891.
372. Patra, T.; Bag, S.; Kancherla, R.; Mondal, A.; Dey, A.; Pimparkar, S.; Agasti, S.; Modak, A.; Maiti, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (27), 7751–7755.
373. Maji, A.; Guin, S.; Feng, S.; Dahiya, A.; Singh, V. K.; Liu, P.; Maiti, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (47), 14903–14907.
374. Pimparkar, S.; Bhattacharya, T.; Maji, A.; Saha, A.; Jayarajan, R.; Dutta, U.; Lu, G.; Lupton, D. W.; Maiti, D. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26* (50), 11558–11564.
375. Jourjine, I. A. P.; Zeisel, L.; Krauß, J.; Bracher, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 2668–2679.
376. Guo, R.; Lu, S.; Chen, X.; Tsang, C.-W.; Jia, W.; Sui-Seng, C.; Amoroso, D.; Abdur-Rashid, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (3), 937–940.
377. Shi, B.; Maugel, N.; Zhang, Y.; Yu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (26), 4882–4886.
378. Shi, B.-F.; Zhang, Y.-H.; Lam, J. K.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (2), 460–461.
379. Li, Y.; Cheng, X.-F.; Fei, F.; Wu, T.-R.; Bian, K.-J.; Zhou, X.; Wang, X.-S. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (78), 11605–11608.
380. Jang, Y.-S.; Woźniak, Ł.; Pedroni, J.; Cramer, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (39), 12901–12905.
381. Hu, P.; Kong, L.; Wang, F.; Zhu, X.; Li, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60* (37), 20424–20429.
382. Shi, H.; Herron, A. N.; Shao, Y.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. *Nature* **2018**, *558* (7711), 581–585.
383. Wang, H.; Li, H.; Chen, X.; Zhou, C.; Li, S.; Yang, Y.-F.; Li, G. *ACS Catal.* **2022**, *12* (21), 13435–13445.
384. Genov, G. R.; Douthwaite, J. L.; Lahdenperä, A. S. K.; Gibson, D. C.; Phipps, R. J. *Science* **2020**, *367* (6483), 1246–1251.
385. Kubota, A.; Emmert, M. H.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2012**, *14* (7), 1760–1763.
386. Saez Talens, V.; Makurat, D. M. M.; Liu, T.; Dai, W.; Guibert, C.; Noteborn, W. E. M.; Voets, I. K.; Kieltyka, R. E. *Polym. Chem.* **2019**, *10* (23), 3146–3153.
387. Martínez-Crespo, L.; Vitórica-Yrezábal, I. J.; Whitehead, G. F. S.; Webb, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, e202307841.
388. Sejwal, P.; Han, Y.; Shah, A.; Luk, Y.-Y. *Org. Lett.* **2007**, *9* (23), 4897–4900.
389. Rotger, M. C.; Piña, M. N.; Frontera, A.; Martorell, G.; Ballester, P.; Deyà, P. M.; Costa, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (7), 2302–2308.
390. Martínez, L.; Sampedro, A.; Sanna, E.; Costa, A.; Rotger, C. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (9), 1914.
391. Rotger, C.; Piña, M. N.; Vega, M.; Ballester, P.; Deyà, P. M.; Costa, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (41), 6844–6848.
392. Villalonga, P.; Fernández de Mattos, S.; Ramis, G.; Obrador-Hevia, A.; Sampedro, A.; Rotger, C.; Costa, A. *ChemMedChem* **2012**, *7* (8), 1472–1480.
393. Martínez, L.; Martorell, G.; Sampedro, Á.; Ballester, P.; Costa, A.; Rotger, C. *Org. Lett.* **2015**, *17* (12), 2980–2983.

394. Martínez-Crespo, L.; Escudero-Adán, E. C.; Costa, A.; Rotger, C. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24* (67), 17802–17813.
395. Saarbach, J.; Masi, D.; Zambaldo, C.; Winssinger, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25* (19), 5171–5177.
396. Narasimhan, S. K.; Sejwal, P.; Zhu, S.; Luk, Y.-Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21* (8), 2210–2216.
397. Moss, F. R.; Shuken, S. R.; Mercer, J. A. M.; Cohen, C. M.; Weiss, T. M.; Boxer, S. G.; Burns, N. Z. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2018**, *115* (37), 9098–9103.
398. Sergeiko, A.; Poroikov, V. V.; Hanus, L. O.; Dembitsky, V. M. *TOMCJ* **2008**, *2* (1), 26–37.
399. Setlow, R. B. *Science* **1966**, *153* (3734), 379–386.
400. Hayashi, Y.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1989**, *18* (5), 793–796.
401. Hayashi, Y.; Niihata, S.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1990**, *19* (11), 2091–2094.
402. Narasaka, K.; Hayashi, Y.; Shimadzu, H.; Niihata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (23), 8869–8885.
403. Narasaka, K.; Hayashi, K.; Hayashi, Y. *Tetrahedron* **1994**, *50* (15), 4529–4542.
404. Hayashi, Y.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1990**, *19* (8), 1295–1298.
405. Albrecht, Ł.; Dickmeiss, G.; Acosta, F. C.; Rodríguez-Escrich, C.; Davis, R. L.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (5), 2543–2546.
406. Talavera, G.; Reyes, E.; Vicario, J. L.; Carrillo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (17), 4104–4107.
407. Liebermann, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1877**, *10* (2), 2177–2179.
408. Ciamician, G.; Silber, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41* (2), 1928–1935.
409. Schenck, G. O.; Hartmann, W.; Mannsfeld, S.; Metzner, W.; Krauch, C. H. *Chem. Ber.* **1962**, *95* (7), 1642–1647.
410. Eaton, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84* (12), 2454–2455.
411. D’Auria, M. *Photochem Photobiol Sci* **2019**, *18* (10), 2297–2362.
412. Turro, N. J.; Farrington, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (19), 6051–6055.
413. Du, J.; Skubi, K. L.; Schultz, D. M.; Yoon, T. P. *Science* **2014**, *344* (6182), 392–396.
414. Akutsu, S.; Miyahara, I.; Hirotsu, K.; Miyamoto, H.; Maruyama, N.; Kikuchi, S.; Toda, F. *Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology. Section A. Molecular Crystals and Liquid Crystals* **1996**, *277* (1), 87–93.
415. Guo, H.; Herdtweck, E.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (42), 7782–7785.
416. Brimiouille, R.; Guo, H.; Bach, T. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (24), 7552–7560.
417. Brimiouille, R.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (47), 12921–12924.
418. Bach, T.; Bergmann, H.; Harms, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (45), 10650–10651.
419. Crimmins, M. T.; Choy, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (42), 10237–10238.
420. Coote, S. C.; Bach, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (40), 14948–14951.
421. Bauer, A.; Ruiz, R. A. *4. Templated Enantioselective Photocatalysis w Chemical Photocatalysis*; König, B., Ed.; De Gruyter, **2020**; 73–102.
422. Vallavoju, N.; Selvakumar, S.; Jockusch, S.; Sibi, M. P.; Sivaguru, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (22), 5604–5608.
423. Müller, C.; Bauer, A.; Maturi, M. M.; Cuquerella, M. C.; Miranda, M. A.; Bach, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (41), 16689–16697.
424. Maturi, M. M.; Wenninger, M.; Alonso, R.; Bauer, A.; Pöthig, A.; Riedle, E.; Bach, T. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (23), 7461–7472.

425. Pecho, F.; Zou, Y.; Gramüller, J.; Mori, T.; Huber, S. M.; Bauer, A.; Gschwind, R. M.; Bach, T. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26* (23), 5190–5194.
426. Mohr, L.-M.; Bach, T. *Synlett* **2017**, *28* (20), 2946–2950.
427. Miroshnichenko, A. V.; Tumanov, V. V.; Menshov, V. M.; Smit, W. A. *J Polym Res* **2012**, *19* (6), 9884.
428. Kuznetsov, D. M.; Tumanov, V. V.; Smit, W. A. *J Polym Res* **2013**, *20* (6), 128.
429. Zhang, S.-Q.; Wang, H.; Pei, K.-M.; Zheng, X.; Phillips, D. L. *Chem. Phys.* **2007**, *126* (19), 194505.
430. O’Neil, M. P.; Niemczyk, M. P.; Svec, W. A.; Gosztola, D.; Gaines, G. L.; Wasielewski, M. R. *Science* **1992**, *257* (5066), 63–65.
431. Blas-Ferrando, V. M.; Ortiz, J.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S.; Fernández-Lázaro, F.; Sastre-Santos, Á. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (12), 4785–4793.
432. Yukruk, F.; Dogan, A. L.; Canpinar, H.; Guc, D.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2005**, *7* (14), 2885–2887.
433. Li, C.; Gao, Y.; Huang, R.; Fang, L.; Sun, Y.; Yang, Y.; Gou, S.; Zhao, J. *ACS Materials Lett.* **2022**, *4* (4), 657–664.
434. Yamawaki, M.; Asano, A.; Furutani, T.; Izumi, Y.; Tanaka, Y.; Osaka, K.; Morita, T.; Yoshimi, Y. *Molecules* **2019**, *24* (24), 4453.
435. Padwa, A.; Chiacchio, U.; Kline, D. N.; Perumattam, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (10), 2238–2245.
436. Nagakura, S. *Chem. Phys.* **1955**, *23* (8), 1441–1445.
437. Skubi, K. L.; Kidd, J. B.; Jung, H.; Guzei, I. A.; Baik, M.-H.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (47), 17186–17192.
438. Huang, X.; Quinn, T. R.; Harms, K.; Webster, R. D.; Zhang, L.; Wiest, O.; Meggers, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (27), 9120–9123.
439. Onneken, C.; Morack, T.; Soika, J.; Sokolova, O.; Niemeyer, N.; Mück-Lichtenfeld, C.; Daniliuc, C. G.; Neugebauer, J.; Gilmour, R. *Nature* **2023**.
440. Reimer, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *46* (3), 783–790.
441. Lan, C.; Xia, Z.-N.; Li, Z.-H.; Liang, R.-H. *J. Chem. Res.* **2012**, *36* (12), 726–728.
442. Amstutz, E. D.; Neumoyer, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69* (8), 1925–1929.
443. Moon, J.-K.; Park, J.-W.; Lee, W. S.; Kang, Y.-J.; Chung, H.-A.; Shin, M.-S.; Yoon, Y.-J.; Park, K. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36* (3), 793–798.
444. Vega, M.; Martínez-Crespo, L.; Barceló-Oliver, M.; Rotger, C.; Costa, A. *Org. Lett.* **2023**, *25* (19), 3423–3428.
445. Berkes, B.; Ozsváth, K.; Molnár, L.; Gáti, T.; Holczbauer, T.; Kardos, G.; Soós, T. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22* (50), 18101–18106.
446. Fernández-Moreira, V.; Alegre-Requena, J. V.; Herrera, R. P.; Marzo, I.; Gimeno, M. C. *RSC Adv.* **2016**, *6* (17), 14171–14177.
447. Liu, M.; Ji, N.; Wang, L.; Liu, P.; He, W. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59* (11), 999–1004.
448. Xu, Q.; Zheng, B.; Pan, L.; Liu, Q.; Li, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019* (22), 3704–3710.
449. Ashokkumar, V.; Siva, A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (40), 10216–10225.
450. Lopchuk, J. M.; Hughes, R. P.; Gribble, G. W. *Org. Lett.* **2013**, *15* (20), 5218–5221.
451. Weber, M.; Frey, W.; Peters, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (50), 13223–13227.
452. Romashov, L.; Khomutova, Y.; Danilenko, V.; Ioffe, S.; Lesiv, A. *Synthesis* **2010**, *2010* (03), 407–414.
453. *Org. Synth.* **1961**, *41*, 93.



454. Cao, C.; Zhou, Y.; Zhou, J.; Sun, X.; Tang, Y.; Li, Y.; Li, G.; Sun, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (42), 11384–11389.
455. Bae, H. Y.; Kim, M. J.; Sim, J. H.; Song, C. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (36), 10825–10829.
456. Matsuo, K.; Shindo, M. *Org. Lett.* **2011**, *13* (16), 4406–4409.
457. Chu, C.-M.; Tu, Z.; Wu, P.; Wang, C.-C.; Liu, J.-T.; Kuo, C.-W.; Shin, Y.-H.; Yao, C.-F. *Tetrahedron* **2009**, *65* (19), 3878–3885.
458. Pedras, M. S. C.; Jha, M. J. *Org. Chem.* **2005**, *70* (5), 1828–1834.
459. Vogel, A. I. *Preparatyka organiczna*, Wyd. 3 zm.; Wydawnictwo Naukowo-Techniczne: Warszawa, **2006**.
460. Parmar, N. J.; Parmar, B. D.; Sutariya, T. R.; Kant, R.; Gupta, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (44), 6060–6064.
461. Gharpure, S. J.; Anuradha, D.; Prasad, J. V. K.; Srinivasa Rao, P. *Eur J Org Chem* **2015**, *2015* (1), 86–90.
462. Kwak, J.; Kim, M.-J.; Kim, S.; Park, G.-B.; Jo, J.; Jeong, M.; Kang, S.; Moon, S.; Bang, S.; An, H.; Hwang, S.; Kim, M.-S.; Yoo, J.-W.; Moon, H. R.; Chang, W.; Chung, K. W.; Jeong, J.-Y.; Yun, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *239*, 114501.
463. Yang, W.; Du, D.-M. *Org. Lett.* **2010**, *12* (23), 5450–5453.
464. Bennett, R. M.; Sun, W.; Wilson, D. C.; Light, M. E.; Harrowven, D. C. *Chem. Commun.* **2021**, *57* (46), 5694–5697.
465. Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (44), 14416–14417.
466. Edsall, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11* (16), 3457–3474.
467. Zeisel, L.; Felber, J. G.; Scholzen, K. C.; Poczka, L.; Cheff, D.; Maier, M. S.; Cheng, Q.; Shen, M.; Hall, M. D.; Arnér, E. S. J.; Thorn-Seshold, J.; Thorn-Seshold, O. *Chem* **2022**, *8* (5), 1493–1517.
468. Mosca, S.; Dannehl, C.; Möglinger, U.; Brezesinski, G.; Hartmann, L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (33), 5399.
469. *Org. Synth.* **2008**, *85*, 219.
470. Rauschenberg, M.; Fritz, E.-C.; Schulz, C.; Kaufmann, T.; Ravoo, B. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1354–1364.
471. Pícha, J.; Fabre, B.; Buděšínský, M.; Hajduch, J.; Abdellaoui, M.; Jiráček, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018* (37), 5180–5192.
472. Schmidt, T. A.; Sparr, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60* (44), 23911–23916.