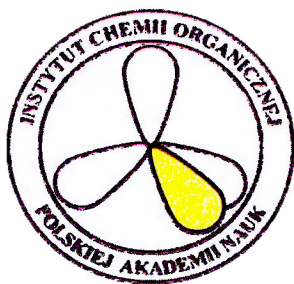


PRACA
DOKTORSKA



*Pochodne pirydyny jako grupy aktywujące
w fotokatalitycznych reakcjach rodnikowych*

Michał Piotr Ociepa

Promotor:
prof. dr hab. Dorota Gryko

Praca przedstawiona Radzie Naukowej
Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk
celem uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

A-21-6
K-c-125
K-g-153
K-c-130

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

Org.-B.418/20



80000000341321

Warszawa, 2020



B. Org. 418/20

Praca doktorska została wykonana w ramach projektów:



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Diaamentowy
Grant

„Katalizowane kobalaminą C-H alkilowanie olefin na drodze elektrochemicznej”

realizowanego w ramach programu „Diaamentowy grant”

Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego

Numer grantu: 0141/DIA/2015/44

oraz



„Pochodne pirydyny jako grupy aktywujące w fotokatalitycznych reakcjach rodnikowych”

realizowanego w ramach programu „Etiuda 6”

Narodowego Centrum Nauki

Numer grantu: 2018/28/T/ST5/00162

STRESZCZENIE

Fotosynteza jest jednym z najbardziej inspirujących procesów zachodzących w przyrodzie. W jej wyniku energia świetlna zamieniana jest na energię chemiczną, wykorzystywaną do syntezy związków organicznych w komórkach roślin lub bakterii. Próby naśladowania tego zjawiska przez chemików doprowadziły do stworzenia nowej gałęzi syntezy organicznej jaką jest fotokataliza.

Jako, że zastosowanie światła widzialnego jako naturalnego, bezodpadowego źródła energii doskonale wpisuje się w idee „zielonej chemii” rozwój fotochemii niesie ze sobą obietnicę tańszej i bezpieczniejszej dla środowiska syntezy chemicznej. Większość z opracowanych w ostatnich latach reakcji fotokatalitycznych wykorzystuje kompleksy rutenu lub irydu jako katalizatory. Jednakże potencjalna toksyczność metali ciężkich oraz ich wysoka cena sprawiają, że obecnie poszukuje się rozwiązań pozwalających na zastąpienie kompleksów metali naturalnymi barwnikami organicznymi. Rozwiązaniem tego problemu, w wielu przypadkach, może być odpowiednie dostosowanie właściwości substratów do możliwości katalizatora na drodze aktywacji grup funkcyjnych.

Celem niniejszej pracy było opracowanie nowych fotokatalitycznych reakcji rodnikowych wykorzystujących aktywację inertych grup funkcyjnych oraz łatwo dostępne i nietoksyczne katalizatory.

W pierwszej części pracy wykazałem, że tioestry *S*-(2-pirydyłowe) mogą być stosowane jako aktywne pochodne kwasów karboksylowych w reakcjach katalizowanych pochodnymi witaminy B₁₂. Opracowaną metodę wykorzystałem w indukowanej światłem reakcji acylowania ubogich w elektrony alkenów. Przeprowadzone przeze mnie badania mechanistyczne wykazały, że reakcja zachodzi poprzez kompleks acyl-Co(III), który pod wpływem promieniowania elektromagnetycznego ulega homolitycznej dysocjacji z utworzeniem rodnika acylowego.

W drugiej części pracy skupiłem się na generowaniu rodników alkilowych z pochodnych pierwszorzędowych amin alifatycznych – soli Katritzky’ego, przy wykorzystaniu taniego i nietoksycznego barwnika organicznego – eozyny Y. Następnie wykorzystałem tą metodologię do opracowania reakcji tworzenia wiązań C(sp)³-C(sp) i C(sp)³-C(sp)², umożliwiającą zastosowanie nowego podejścia retrosyntetycznego opartego na rozerwaniu wiązania C(sp)³-N. Badania mechanistyczne potwierdziły fotokatalityczny mechanizm reakcji, oraz pozwoliły na wyjaśnienie różnic w reaktywności pomiędzy różnymi typami soli pirydyniowych.

ABSTRACT

Photosynthesis is one of the most inspiring phenomena in Nature. In plants and bacterial cells it is primarily used to synthesise organic molecules, by converting light into chemical energy. Efforts to replicate this process in laboratory settings, led to development of a new branch of organic synthesis – photocatalysis.

Broad application of photochemistry give a promise of environmentally-friendly organic synthesis, due to employment of light – a renewable energy source, which fits in perfectly with the principles of green chemistry. Most of the photocatalytic reactions developed in recent years rely heavily on the use of precious metals complexes (ruthenium and iridium) as catalysts. However, potential toxicity and high costs of these metals renders them unsuitable for many applications (i.e. in drug synthesis). Therefore, one of the current goals of photocatalysis is to replace them with cheap and non-toxic organic dyes. The ability to tune the properties of substrates to the reactivity of a catalyst, by means of functional groups activations, present a solution to the aforementioned problem.

The aim of this work was to develop novel photocatalytic radical reactions based on readily available and non-toxic organic dyes, by employment of inert functional groups activation strategy.

In the first part of this work, I presented an unprecedented light-driven, vitamin B₁₂-catalyzed method for the generation of acyl radicals from *S*-2-pyridyl thioesters. The synthetic potential of this methodology was demonstrated in the Giese-type acylation of electron-deficient alkenes. Mechanistic studies revealed that the reaction proceeds via a radical pathway with the key steps involving the formation of an acyl-Co(III) complex and subsequent photolysis of the Co-C bond.

In the second part of this work, I focused on development of a metal-free photoredox strategy for the formation of alkyl radicals from Katritzky salts – redox-activated primary amine derivatives. The developed methodology was employed in C(*sp*)³-C(*sp*) and C(*sp*)³-C(*sp*)² bond forming reactions. Mechanistic studies confirmed the photocatalytic mechanism of the reaction and contributed to the elucidation of unexpected differences in reactivity of different types of pyridinium salts.

Część wyników przedstawionych w niniejszej pracy została opublikowana w artykułach:

- Michał Ociepa, Oskar Baka, Jakub Narodowicz, Dorota Gryko, *Light-Driven Vitamin B₁₂-Catalysed Generation of Acyl Radicals from 2-S-Pyridyl Thioesters*. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3560-3565.
- Michał Ociepa, Joanna Turkowska, Dorota Gryko, *Redox-Activated Amines in C(sp³)-C(sp) and C(sp³)-C(sp²) Bond Formation Enabled by Metal-Free Photoredox Catalysis*. *ACS Catal.* **2018**, 8, 11362-11367.

Wyniki przedstawione w niniejszej pracy były prezentowane na konferencjach międzynarodowych:

- **International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines, 2018, Niemcy**
Vitamin B₁₂ – versatile catalyst for sustainable synthesis - poster
- **26th Lecture Conference on Photochemistry, 2018, Niemcy**
From amines to alkynes – lighting the way – poster
- **International Symposium on Synthesis and Catalysis, 2019, Portugalia**
Deaminative alkynylation and alkenylation enabled by metal-free photoredox catalysis – poster

Spis publikacji nie będących przedmiotem rozprawy doktorskiej:

- P. Bernatowicz, D. Kubica, M. Ociepa, A. Wodyński, A. Gryff-Keller, *Scalar Relaxation of the Second Kind. A Potential Source of Information on the Dynamics of Molecular Movements. 4. Molecules with Collinear C-H and C-Br Bonds.* *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 4063-4070.
- K. ó Proinsias, M. Ociepa, K. Pluta, M. Chromiński, E. Nexø, D. Gryko, *Vitamin B₁₂ Phosphate Conjugation and Its Effect on Binding to the Human B₁₂-Binding Proteins Intrinsic Factor and Haptocorrin.* *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8282-8289.
- M. Karczewski, M. Ociepa, K. Pluta, K. ó Proinsias, D. Gryko, *Vitamin B₁₂ Catalysis: Probing the Structure/Efficacy Relationship.* *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7024-7030.
- M. Karczewski, M. Ociepa, D. Gryko, *Cobalamin-Catalysed Chemical Reactions: Probing the Role of the Nucleotide Loop.* *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2*, 469-477.
- A. Potrząsaj, M. Ociepa, O. Baka, G. Spólnik, D. Gryko, *Vitamin B₁₂ Enables Consecutive Generation of Acyl and Alkyl Radicals from One Reagent.* *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, doi: 10.1002/ejoc.201901137.

W tym miejscu chciałbym podziękować osobom, które w sposób bezpośredni lub pośredni przyczyniły się do powstania tej pracy:

prof. Dorocie Gryko za zaufanie, cierpliwość oraz zrozumienie potrzeby dużej niezależności w pracy naukowej, dzięki którym miałem szansę nieustannie wzbogacać swoje umiejętności

Maksymilianowi Karczewskiemu, Maćkowi Giedykowi i Mikołajowi Chromińskiemu za ukształtowanie mojego warsztatu badawczego i przekazaną wiedzę dzięki, której byłem w stanie stawiać pierwsze samodzielne kroki na ścieżce naukowej

Łukaszowi i Arkowi bez których nigdy nie znalazłbym się na studiach doktoranckich w IChO, oraz za to, że są przyjaciółmi na których mogę zawsze liczyć

Kasi „KRJ” za towarzystwo do narzekania, ploteczki w 119 i wspólne odcięcia

Asi za motywację i asekurację w intelektualnej wspinaczce przy wspólnych projektach

Oli Wierzbie za zaangażowanie w przejęty po mnie projekt, i uczynienie go lepszym niż ja bym potrafił

Kubie, Oskarowi i Martynie - studentom, których dane mi było nauczać i przy okazji samemu się czegoś nauczyć

Sabinie, Kasi „Orzeł”, Księżniczce Agnieszce, Oli Posprzątaj, Oli Wincenciuk, Kasi „Uszki”, Kasi Plucie, Krzyśkom, Kubom, Michałowi „Pięknemu”, Dominice, Rashidowi
za wspaniałą atmosferę pracy w zespole XV

Rafałowi Losce za wszelką pomoc merytoryczną i niezliczone ilości pożyczonych odczynników

Zaprzyjaźnionemu zespołowi IX

Rodzicom i siostrze

Wykaz stosowanych skrótów

1,4-DHP	1,4-dihydropirydyna
4-CzIPN	2,4,5,6-Tetra(9 <i>H</i> -karbazol-9-ilo)izoftalonitryl
4-Fppy	2-fenyl-4-fluoropirydyna
acac	acetyloacetonian
Acr	akrydyna
AIBN	azobis(izobutyronitryl)
ATRP	polimeryzacja rodnikowa z przeniesieniem atomu
BDMAP	1,6-bis(<i>N,N</i> -dimetyloamino)piren
BI	benziodoksol
BNAH	1-benzylo-1,4-dihydronikotynamid
Boc	grupa <i>tert</i> -butyloksykarbonylowa
BPhen	batofenantrolina (4,7-difenyl-1,10-fenantrolina)
bpy	2,2'-bipirydyna
cat	grupa katecholanowa
Cbl	kobalamina
Cby	kwas kobyrynowy
CDI	1,1'-karbonylodiimidazol
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-1-en
DCC	<i>N,N'</i> -dicykloheksylokarbodiimid
DCE	1,2-dichloroetan
DCM	dichlorometan
DCVC	chromatografia suchokolumnowa
DEL	biblioteki związków znakowanych DNA
dF(CF₃)ppy	2-(2,4-difluorofenyl)-5-(trifluorometylo)pirydyna
dF(Me)ppy	2-(2,4-difluorofenyl)-5-metylopirydyna
DG	grupa kierująca
DIC	<i>N,N'</i> -diizopropyllokarbodiimid
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropylloetyloamina
DMA	<i>N,N</i> -dimetyloacetamid
DMAP	4-dimetyloaminopirydyna
DMDC	diwęglan dimetylu
DME	1,2-dimetoksyetan
DMF	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
dmgH	dimetylogliksym
DMI	1,3-dimetylo-2-imidazolidynon
dmp	neokuproina (1,9-dimetylo-1,10-fenantrolina)
DMSO	dimetylosulfotlenek

DNA	kwask deoksyrybonukleinowy
d.r.	stosunek diastereomerów
dtbbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butylo-2,2'-dipirydyna
EDA	kompleks donorowo-akceptorowy
EDCI	1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropylo)karbodiimid
EDG	grupa elektronodonorowa
ee	nadmiar enancjomeryczny
EI	jonizacja elektronowa
ekw.	ekwiwalent
EnT	przeniesienie energii
EPR	elektronowy rezonans paramagnetyczny
ESI	jonizacja metodą elektrosprej
EWG	grupa elektronoakceptorowa
EY	eozyna Y
FG	grupa funkcyjna
FGA	zaktywowana grupa funkcyjna
FID	detektor płomieniowo-jonizacyjny
FT	transformacja Fouriera
GC	chromatografia gazowa
GC-MS	chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas
HAT	przeniesienie atomu wodoru
HATU	heksafluorofosforan 3-tlenku 1-[bis(dimetyloamino)metyleno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]pirydyny
HOBt	hydroksybenzotriazol
hν	światło
HPLC	wysokosprawna chromatografia cieczowa
HRMS	wysokorozdzielcza spektrometria mas
ICHO	Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk
Im	grupa imidazolowa
IR	spektroskopia w podczerwieni
LED	dioda elektroluminescencyjna
LRMS	niskorozdzielcza spektrometria mas
LUMO	najniższy nieobsadzony orbital molekularny
mCPBA	kwask <i>m</i> -chloronadbenzoesowy
Mes	grupa 2,4,6-trimetylofenylowa
MHAT	katalizowane kompleksem metalu przeniesienie atomu wodoru
MIDA	kwask metyloiminodiocetowy
Ms	grupa metylosulfonowa
MS	spektrometria mas
MTBE	eter <i>tert</i> -butyloowo-metylowy
NHPI	<i>N</i> -hydroksyftalimid

NMR	magnetyczny rezonans jądrowy
Pc	ftalocyjanina
PC	fotokatalizator
PDA	detektor z matrycą diodową
PIDA	(diacetoksyjodo)benzen
pin	grupa pinakolanowa
ppy	2-fenylopirydyna
PRE	efekt stabilnego rodnika
py	pirydyna
SCE	standardowa elektroda kalomelowa
SET	przeniesienie pojedynczego elektronu
SOMO	pojedynczo obsadzony orbital molekularny
ΔT	podwyższona temperatura
TBDMS	grupa <i>tert</i> -butylodimetylosililowa
TBDPS	grupa <i>tert</i> -butylodifenylosililowa
TBHP	wodoronadtlenek <i>tert</i> -butylu
TCDI	1,1'-tiokarbonylodiimidazol
TEMPO	2,2,6,6-tetrametylopiperydyno-1-oksyl
Tf	grupa triflurometylosulfonowa
TFA	kwask trifluorooctowy
THF	tetrahydrofuran
TIPS	grupa triizopropylosililowa
TLC	chromatografia cienkowarstwowa
TMDAM	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametylometylenodiamina
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametyloetylenodiamina
TMS	grupa trimetylosililowa
TOF	detekcja metodą pomiaru czasu lotu
TPP	tetrafenyloporfiryna
tpy	2,2':6',2''-terpirydyna
TRIP	grupa 2,4,6-triizopropylofenylowa
Ts	grupa <i>p</i> -toluenosulfonowa
TTP	kation 2,4,6-tri(<i>p</i> -tolilo)piryliowy
UV	promieniowanie elektromagnetyczne w zakresie ultrafioletowym
XantPhos	4,5-bis(difenylofosfino)-9,9-dimetyloksanten

Spis treści

1. Założenia i cel pracy	15
2. Wstęp literaturowy	18
2.1. Chemia rodników – zarys historyczny	18
2.2. Aktywacja grup funkcyjnych w reakcjach fotochemicznych	23
2.3. Grupa hydroksylowa	25
2.3.1. Pochodne tioacylowe	25
2.3.2. Pochodne kwasu szczawiowego	29
2.3.3. Sulfoniany	33
2.3.4. Inne metody aktywacji	38
2.4. Grupa aldehydowa	40
2.5. Grupa karboksylowa	44
2.5.1. Kwasy karboksylowe jako prekursorzy rodników alkilowych i aryłowych	44
2.5.1.1. Estry Bartona	45
2.5.1.2. Redoks-aktywne estry	48
2.5.1.3. Inne metody aktywacji	53
2.5.2. Kwasy karboksylowe jako prekursorzy rodników acylowych	55
2.5.2.1. Chlorki acylowe	55
2.5.2.2. Bezwodniki kwasów karboksylowych	57
2.5.2.3. Inne metody aktywacji	60
2.6. Grupa aminowa	61
2.6.1. Sole diazoniowe	61
2.6.2. Diazozwiązki	65
2.6.3. Sole pirydyniowe	69
2.6.4. Inne metody aktywacji	72
2.7. Podsumowanie	73
3. Badania własne	75
3.1. Wprowadzenie	75
3.2. Katalizowane pochodnymi witaminy B ₁₂ generowanie rodników acylowych	77
3.2.1. Koncepcja badań	77
3.2.2. Badania modelowe	79
3.2.3. Optymalizacja	83
3.2.4. Zakres stosowalności i ograniczenia reakcji	88
3.2.5. Badania mechanistyczne	92
3.3. Katalizowane eozyną Y generowanie rodników alkilowych z soli pirydyniowych	99
3.3.1. Koncepcja badań	99
3.3.2. Badania modelowe	100
3.3.3. Optymalizacja	103

3.3.4. Zakres stosowalności i ograniczenia reakcji	107
3.3.5. Rozszerzenie zakresu stosowalności reakcji – synteza podstawionych alkenów	112
3.3.6. Badania mechanistyczne	114
4. Podsumowanie i wnioski	122
5. Część eksperymentalna	123
5.1. Uwagi ogólne	123
5.2. Katalizowane pochodnymi witaminy B ₁₂ generowanie rodników acylowych – opisy syntezy i charakterystyka nowych związków	124
5.2.1. Procedura aktywacji Zn	124
5.2.2. Procedura syntezy estru heptametylowego kwasu akwa(cyjano)kobyrynowego	125
5.2.3. Synteza aktywnych estrów	126
5.2.4. Procedury syntezy tioestrów S-(2-pirydylowych)	126
5.2.5. Charakterystyka tioestrów S-(2-pirydylowych)	127
5.2.6. Procedura katalizowanej pochodnymi witaminy B ₁₂ reakcji acylowania ubogich w elektrony alkenów	135
5.2.7. Charakterystyka produktów reakcji acylowania ubogich w elektrony alkenów	136
5.3. Katalizowane eozyną Y generowanie rodników alkilowych z soli pirydyniowych – opisy syntezy i charakterystyka nowych związków	151
5.3.1. Procedury syntezy soli 2,4,6-trifenylopirydyniowych	151
5.3.2. Charakterystyka soli 2,4,6-trifenylopirydyniowych	152
5.3.3. Procedury syntezy sulfonów alkinylowych	161
5.3.4. Charakterystyka sulfonów alkinylowych	163
5.3.5. Procedury syntezy i charakterystyka sulfonów alkenylowych	170
5.3.6. Procedura katalizowanej eozyną Y reakcji deaminatywnego alkinylowania	171
5.3.7. Charakterystyka produktów reakcji deaminatywnego alkinylowania	172
5.3.8. Procedura katalizowanej eozyną Y reakcji deaminatywnego alkenylowania	191
5.3.9. Charakterystyka produktów reakcji deaminatywnego alkenylowania	191
6. Literatura	197

*„All my life, I could feel an insistent gnawing in the back of my mind.
It was a yearning, a thirst for discovery that could be neither numbed, nor sated.”
H. P. Lovecraft*

1. Założenia i cel pracy

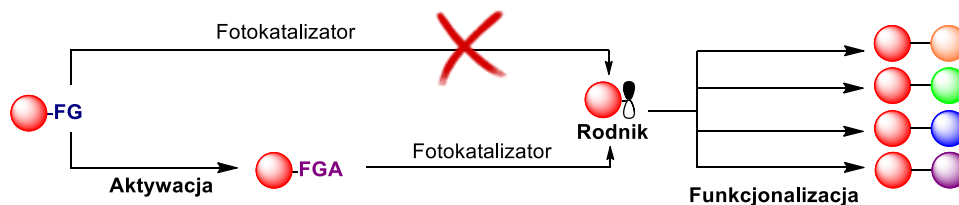
Natura od niepamiętnych czasów jest inspiracją dla rozwoju nauki. Spadające jabłko, które doprowadziło do sformułowania prawa powszechnego ciężenia, fascynacja lotem ptaków prowadząca do wynalezienia samolotu, czy obserwacja echolokacji u nietoperzy i delfinów zakończona zaprojektowaniem sonaru, to tylko początek długiej listy odkryć. Nie inaczej jest w przypadku chemii organicznej. Jednym z najbardziej inspirujących dla chemików oraz biologów procesów naturalnych jest fotosynteza, dzięki której rośliny i niektóre szczepy bakterii są w stanie wykorzystywać energię słoneczną do syntezy niezbędnych im do życia biomolekuł. Idea zastosowania światła jako źródła energii chemicznej doprowadziła do powstania nowej gałęzi chemii organicznej jaką jest fotokataliza.

Już w 1912 roku włoski chemik Giacomo Ciamician przepowiedział, że fotochemia stanie się jednym z filarów syntezy organicznej,¹ jednakże dopiero znaczący rozwój optoelektroniki pod koniec XX wieku przyczynił się do jej obecnego renesansu.

Większość ze znanych związków organicznych nie absorbuje promieniowania w zakresie widzialnym, co utrudnia ich zastosowanie w fotochemii. Natura rozwiązała ten problem poprzez wykorzystanie szeregu wyspecjalizowanych barwników – chlorofili, które są w stanie absorbować fotony, a następnie przekazywać otrzymaną energię na kolejne cząsteczki. Podobnie rozwój fotokatalizy opiera się na zastosowaniu jako katalizatorów związków absorbujących światło, co wiąże się z ich przejściem w stan wzbudzony. Następnie mogą one przekazać energię związkom organicznym na drodze transferu energii, bądź transferu pojedynczego elektronu.

Większość z opracowanych w ostatnich latach reakcji fotochemicznych wykorzystuje jako katalizatory kompleksy rutenu oraz irydu.² Wiąże się to z ich korzystnymi właściwościami fotofizycznymi (m. in. czasy życia w stanie wzbudzonym > 500 ns)³ oraz możliwością zmian właściwości fizykochemicznych katalizatorów poprzez dobór ligandów. Zastosowanie tego typu kompleksów jest jednak obarczone problemami związanymi z ich toksycznością oraz wysoką ceną. Dlatego też jednym z obecnych nurtów fotokatalizy są badania nad zastąpieniem związków metali ciężkich, nietoksycznymi organokatalizatorami⁴ lub kompleksami szeroko rozpowszechnionych metali pierwszego okresu bloku *d* (np. Co, Fe, Cu). Można tego dokonać na dwa sposoby: poprzez modyfikację katalizatorów pod kątem danej reakcji (podobnie jak wytworzone przez Naturę wysoce selektywne katalizatory – enzymy) lub poprzez dostosowanie właściwości substratów do możliwości danego katalizatora na drodze chemicznej aktywacji grup funkcyjnych. To drugie podejście jest niezmiernie istotne, ponieważ raz opracowana metoda aktywacji, pozwalająca na generowanie reaktywnych produktów pośrednich (np. rodników), może zostać wykorzystana do opracowania

szeregu reakcji (Schemat 1.1). Szeroko stosowanym przykładem tego podejścia w klasycznej syntezie organicznej jest reakcja Steglicha, która przy zastosowaniu jednego zestawu reagentów (DCC, DMAP) pozwala na aktywację kwasów karboksylowych, a następnie przekształcenie ich w łagodnych warunkach w amidy, estry lub tioestry.⁵

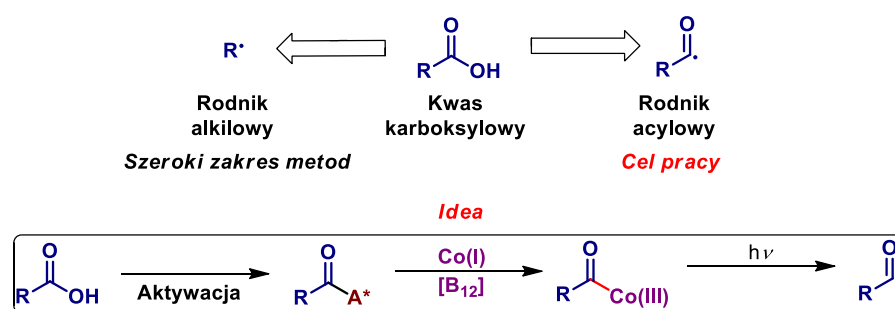


Schemat 1.1. Schematyczne ujęcie idei zastosowania aktywacji grup funkcyjnych w fotokatalizie.

Celem mojej pracy było opracowanie nowych fotokatalitycznych reakcji rodnikowych wykorzystujących aktywację inertnych grup funkcyjnych oraz łatwo dostępne i nietoksyczne katalizatory.

W pierwszej części badań skupiłem się na opracowaniu metody generowania rodników acylowych z kwasów karboksylowych przy wykorzystaniu pochodnych witaminy B₁₂ jako katalizatorów (Schemat 1.2).

W ostatnich latach pojawiło się wiele metod pozwalających na generowanie rodników alkilowych z kwasów karboksylowych.⁶ Tematyka ta jest szczególnie rozwijana przez zespoły MacMillana⁷ oraz Barana.⁸ Z drugiej strony, generowanie rodników acylowych z kwasów karboksylowych w dużej mierze ograniczone jest do wykorzystania α -okso kwasów lub bardzo reaktywnych pochodnych (np. chlorków acylowych, bezwodników kwasowych),⁹ co utrudnia zastosowanie tych metod do funkcjonalizacji złożonych molekuł.

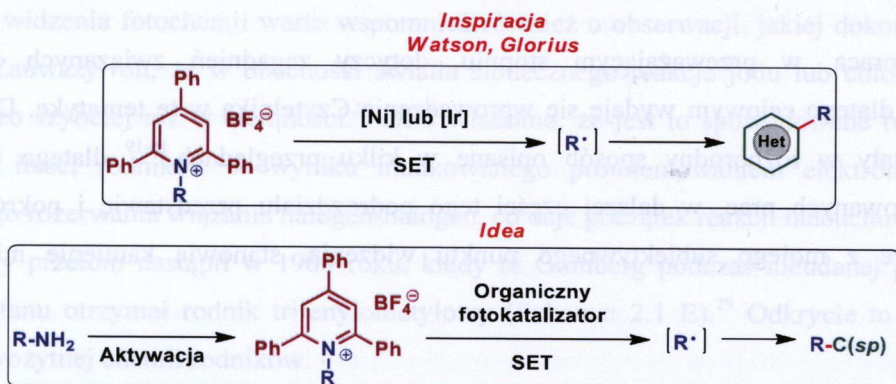


Schemat 1.2. Generowanie rodników acylowych przy zastosowaniu pochodnych witamin B₁₂.

Moja koncepcja zakładała zastosowanie porfirynoidowych kompleksów kobaltu (głównie pochodnych witamin B₁₂) jako katalizatorów, które w warunkach redukujących reagują z elektrofilami z utworzeniem wiązania Co-C. Niska energia dysocjacji tego wiązania pozwala na jego homolityczny rozpad pod wpływem działania promieniowania widzialnego.¹⁰ Tego typu proces katalityczny w przypadku tworzenia rodników acylowych został wykorzystany dotychczas tylko w reakcjach elektrochemicznych przy zastosowaniu symetrycznych bezwodników.¹¹ Na tej podstawie założyłem,

że wykorzystanie aktywacji grupy karboksylowej w postaci pochodnej elektrofilowej pozwoli na opracowanie nowego typu fotochemicznej reakcji tworzenia rodników acylowych.

W drugiej części pracy zająłem się opracowaniem reakcji generowania rodników alkilowych z pierwszorzędowych amin alifatycznych przy zastosowaniu nietoksycznych barwników organicznych jako fotokatalizatorów. Dodatkowym celem tej części badań było wykorzystanie tak zaprojektowanej metody w reakcji tworzenia wiązań $C(sp)^3-C(sp)$ (Schemat 1.3).



Schemat 1.3. Generowanie rodników alkilowych z aktywowanych amin alifatycznych.

Reakcje typu Sandmeyera pozwalające na funkcjonalizację amin aromatycznych z rozerwaniem wiązania C-N (poprzez aktywację w wyniku utworzenia soli diazoniowej) mają olbrzymie znaczenie dla syntezy organicznej i przemysłu chemicznego.¹² W tym świetle zadziwiający jest fakt, iż przez ponad 130 lat od ich odkrycia¹³ nie została opracowana komplementarna reakcja pozwalająca na analogiczne wykorzystanie amin alifatycznych w syntezie. Stąd, tematyka ta wydała mi się niezwykle interesująca. Opracowanie reakcji tego typu pozwoliłoby na wprowadzenie nowego podejścia retrosyntetycznego opartego na rozerwaniu wiązania $C(sp)^3-N$.

Inspirację dla moich badań stanowiły, w tym przypadku, publikacje zespołów Watson¹⁴ oraz Gloriusa,¹⁵ w których wykazali oni, że możliwe jest generowanie rodników alkilowych z soli 2,4,6-trifenylopirydyniowych (soli Katritzky'ego) na drodze przeniesienia pojedynczego elektronu (*ang. single electron transfer, SET*) katalizowanego kompleksami niklu lub irydu. Na tej podstawie założyłem, że możliwe będzie generowanie rodników alkilowych z amin alifatycznych, zaktywowanych w wyniku przekształcenia ich w sole pirydyniowe, przy wykorzystaniu nietoksycznego organicznego katalizatora. Tak opracowana procedura niewymagałaby stosowania metali, a tym samym byłaby bardziej przyjazna dla środowiska i przemysłu farmaceutycznego. W szczególności interesujące wydało mi się zbadanie możliwości utworzenia w ten sposób wiązania $C(sp)^3-C(sp)$, ponieważ na podstawie badań literaturowych stwierdziłem, że nie istnieje żadna reakcja pozwalająca na tego typu transformację przy wykorzystaniu dowolnej pierwszorzędowej aminy alifatycznej.

2. Wstęp literaturowy

2.1. Chemia rodników – zarys historyczny

Niniejsza praca, w przeważającym stopniu, dotyczy zagadnień związanych z reakcjami rodnikowymi, dlatego celowym wydaje się wprowadzenie Czytelnika w tę tematykę. Dzieje chemii rodników zostały w różnorodny sposób opisane w kilku przeglądach,¹⁶⁻¹⁹ dlatego też, aby nie powtarzać cytowanych prac, w dalszej części tego podrozdziału przedstawię i pokrótce omówię odkrycia, które z mojego subiektywnego punktu widzenia, stanowią kamienie milowe w tej dziedzinie.

Chemia rodników przed XX wiekiem

Termin „rodnik” został po raz pierwszy wprowadzony w 1782 przez de Morveau w celu opisu substancji, które „w połączeniu z tlenem tworzą kwasy organiczne” (niektóre źródła podają datę 2 maja 1787, kiedy to przedstawił on swoją teorię rodników przed Francuską Akademią Nauk).²⁰ Został on następnie spopularyzowany w dziele Lavoisiera „*Traité Élémentaire de Chimie*”.²¹ Lavoisier rozwinął teorię de Morveau, stawiając hipotezę, że rodniki stanowią elementy z których składają się wszystkie związki organiczne i są dla chemii organicznej odpowiednikiem pierwiastków w chemii nieorganicznej (w tamtym czasie powszechnie uważano, że związki nieorganiczne nie mogą zostać przekształcone w związki organiczne).

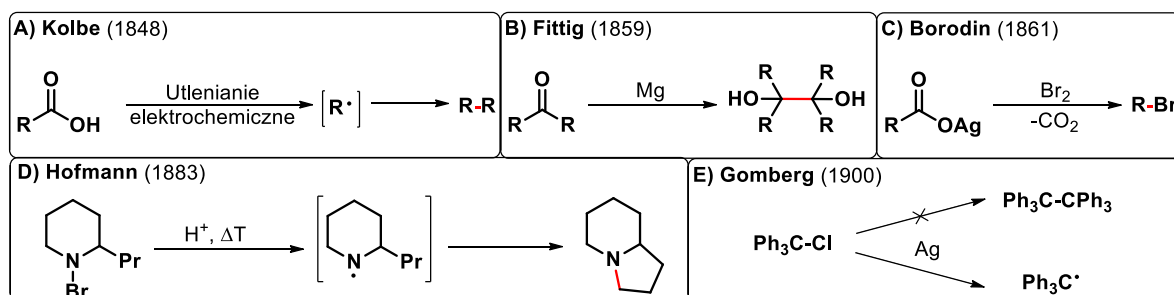
Na początku XIX wieku dominował pogląd, że rodniki mogą zostać wydzielone w stanie wolnym, w związku z czym wielu wybitnych uczonych tamtego okresu takich jak Berzelius, Dumas czy Liebig próbowało bezskutecznie otrzymać pierwszy rodnik węglowy.¹⁷ W 1848 roku Kolbe opublikował pracę dotyczącą elektrochemicznego utleniania kwasów karboksylowych (Schemat 2.1 A).²² W przypadku reakcji kwasu octowego, oprócz CO₂, otrzymał gaz o wzorze empirycznym CH₃, który początkowo uznał za rodnik metylowy.²³ Jednakże badania prężności par otrzymanego gazu szybko obaliły tę hipotezę i wykazały, że otrzymał on etan. W świetle kolejnych niepowodzeń związanych z wydzieleniem rodnika węglowego, w drugiej połowie XIX wieku pośród chemików zaczęło przeważać przekonanie, że niemożliwe jest otrzymanie stabilnego trójwalencyjnego związku węgla.

Pomimo braku dowodów na istnienie rodników węglowych, w tamtym okresie opracowanych zostało kilka istotnych reakcji, o których dziś wiadomo, że zachodzą według mechanizmu rodnikowego, m.in. reakcja pinakolowa (Schemat 2.1 B)²⁴ czy Borodina-Hunsdieckerów (Schemat 2.1 C).²⁵ Dodatkowo odkryto pierwsze syntetycznie użyteczne reakcje wykorzystujące rodniki zlokalizowane na heteroatomach. W 1876 roku Fenton opisał katalizowaną jonami Fe²⁺ reakcję

utleniania kwasu winowego za pomocą H_2O_2 , w której produktem pośrednim jest rodnik hydroksylowy.²⁶ W 1883 roku Hofmann opracował reakcję wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji *N*-bromoamin,²⁷ o której dziś wiadomo, że zachodzi poprzez rodnik aminylowy (Schemat 2.1 D). Na początku XX wieku zakres stosowności tej reakcji został rozszerzony o inne *N*-haloaminy, przez co stała się ona ogólną metodą syntezy pochodnych pirolidyny (a w niektórych przypadkach również piperidyny) i znana jest pod nazwą reakcji Hofmanna-Löffera-Freytaga.

Z punktu widzenia fotochemii warto wspomnieć również o obserwacji, jakiej dokonał Faraday w 1821 roku. Zauważył on, że w obecności światła słonecznego reakcje jodu lub chloru z etylenem zachodzą dużo szybciej niż w ciemności.²⁸ Dziś wiadomo, że jest to spowodowane tworzeniem się katalitycznej ilości rodników w wyniku indukowanego promieniowaniem elektromagnetycznym homolitycznego rozerwania wiązania halogen-halogen, co daje początek reakcji łańcuchowej.

Prawdziwy przełom nastąpił w 1900 roku, kiedy to Gomberg podczas nieudanej próby syntezy heksafenyloetanu otrzymał rodnik trifenylometylowy (Schemat 2.1 E).²⁹ Odkrycie to uważa się za początek nowożytnej chemii rodników.



Schemat 2.1. Chemia rodników do początku XX wieku.

Lata 1901-1950

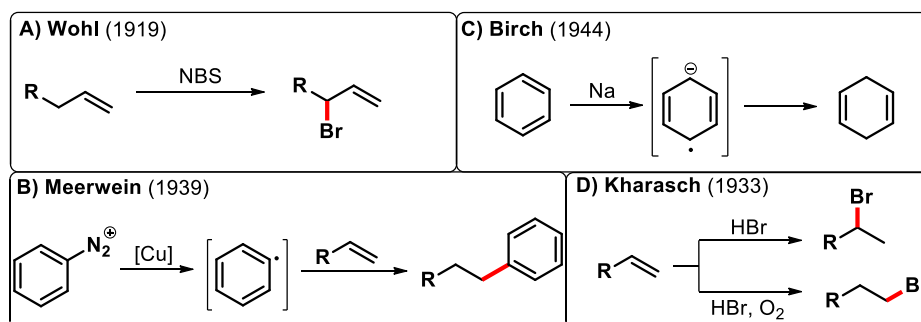
Mimo, że odkrycie Gomberga szybko wzbudziło zainteresowanie, spotkało się ono również ze znaczącym sceptycyzmem ze strony części chemików. Spowodowany był on faktem, że rodnik trifluorometylowy jest stabilny tylko w postaci roztworu, a próby jego wydzielenia prowadziły do powstania dimeru, co przy ówczesnej technice uniemożliwiało jego dokładne scharakteryzowanie. W 1901 roku Norris skrytykował publikację Gomberga w artykule „*On the Non-Existence of Trivalent Carbon*”.³⁰ Ponadto jednym z głównych przeciwników idei istnienia stabilnych rodników był Ostwald, który z tego powodu nie uwzględnił jej w swoim słynnym dziele „*The Fundamental Principles of Chemistry*” z 1909 roku.³¹ Kontrowersje związane z odkryciem Gomberga zakończyły się dopiero w 1910 roku, kiedy to Schlenk otrzymał rodnik tri(4-bifenylo)metylowy w postaci ciała stałego.³²

Wczesne badania nad chemią rodników zaowocowały szeregiem wykorzystywanych po dziś dzień reakcji. W 1919 roku Wohl opracował reakcję rodnikowego bromowania w pozycji allilowej (znana pod nazwą reakcji Wohla-Zieglera, Schemat 2.2 A).³³ Badania Meerweina nad solami diazoniowymi doprowadziły do katalizowanej jonami miedzi reakcji hydroarylowania olefin zachodzącej z udziałem

rodnika arylowego (Schemat 2.2 B).³⁴ Z kolei Birch opracował metodę redukcji związków aromatycznych, w której produktami pośrednimi są anionorodniki (Schemat 2.2 C).³⁵

Pierwsza połowa XX wieku obfitowała również w odkrycia istotne dla zrozumienia zasad reaktywności w reakcjach rodnikowych. W 1933 roku Kharasch zauważył, że dodatek nadtlenu powoduje zmianę selektywności w reakcjach addycji elektrofilowej do alkenów (tworzenie produktów niezgodnych z regułą Markownikowa, Schemat 2.2 D)³⁶ – tym samym opracowując jedną z pierwszych reakcji zachodzących według mechanizmu rodnikowego przeniesienia atomu wodoru (HAT) (ang. *hydrogen atom transfer*). Trzy lata później Bachman postulował istnienie efektu stabilnego rodnika (PRE) (ang. *persitent radical effect*), sugerując preferencję w reakcji pomiędzy stabilnymi (*persistent*) i niestabilnymi (*fleeting*) rodnikami³⁷ – o fundamentalnym znaczeniu dla racjonalnego projektowania reakcji rodnikowych. Sam termin PRE został wprowadzony do leksykonu chemii organicznej w drugiej połowie XX wieku przez Ingolda.³⁸

W tym czasie miały również miejsce istotne odkrycia w chemii fizycznej oraz biochemii związane z istnieniem rodników. W 1944 roku Zawojski opisał pierwszy eksperyment związany ze zjawiskiem elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPR) – szeroko wykorzystywanego obecnie w badaniu mechanizmów reakcji rodnikowych,³⁹ a w 1939 roku Michaelis zaproponował mechanizm rodnikowy dla enzymatycznych reakcji utleniania i redukcji.⁴⁰



Schemat 2.2. Chemia rodników w pierwszej połowie XX wieku.

Lata 1951-2000

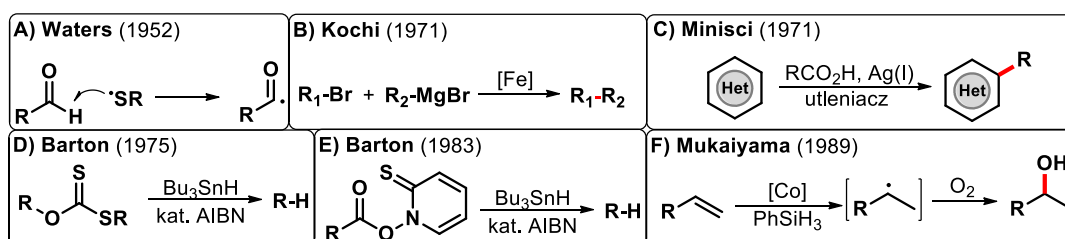
Odkrycia z pierwszej połowy XX wieku zaowocowały początkiem ery „racjonalnego” planowania reakcji rodnikowych. W 1952 roku Waters opracował katalizowaną tiolami metodę generowania rodników acylowych z aldehydów (Schemat 2.3 A).⁴¹ Praca ta rozpoczęła dyskusję dotyczącą „filowości” rodników oraz stała się początkiem dla rozwoju katalizy odwrócenia polarności (ang. *polarity-reversal catalysis*).⁴² Badania stabilności rodników prowadzone przez Ingolda przyczyniły się do wyznaczenia przybliżonych stałych szybkości dla szeregu reakcji rodnikowych oraz wprowadzenie pojęcia „zegara rodnikowego”.⁴³

Początki badań nad katalizowanymi metalami przejściowymi reakcjami sprzęgania krzyżowego (ang. *cross-coupling*) przyczyniły się do rozwoju chemii rodników. Badania Kochiego z lat 70-tych pozwoliły zrozumieć reaktywność kompleksów metali przejściowych względem rodników i

zastosować ją do opracowania nowych typów reakcji (np. katalizowanej żelazem reakcji sprzęgania halogenków alkiowych ze związkami Grignarda) (Schemat 2.3 B).⁴⁴ Prace van der Kerka nad związkami cyanoorganicznymi pozwoliły na opracowanie łagodnych i chemoselektywnych metod generowania rodników węglowych.⁴⁵

W tym okresie reakcje rodnikowe zyskały na znaczeniu dla przemysłu farmaceutycznego. W 1971 roku Minisci opracował metodę rodnikowego alkiowania pierścieni heterocyklicznych,⁴⁶ pozwalającą na funkcjonalizację heterocykli stanowiących wyzwanie dla klasycznego alkiowania typu Friedla-Craftsa (Schemat 2.3 C). Współpraca Bartona z firmą farmaceutyczną Schering-Plough doprowadziła do zaprojektowania rodnikowych metod reduktywnego dehydroksylowania (reakcja Bartona-McCombiego)⁴⁷ (Schemat 2.3 D) oraz dekarboksylowania (Schemat 2.3 E).⁴⁸ Dodatkowo w 1978 roku Giese opublikował badania nad reakcjami rodników alkiowych z akceptorami Michaela,⁴⁹ które znalazły zastosowanie m.in. w kombinatorycznej syntezie bibliotek związków znakowanych DNA (ang. *DNA-encoded libraries*).⁵⁰

W 1986 roku Hill zaprezentował wykorzystanie w syntezie organicznej zjawiska fotoindukowanego przeniesienia elektronu (ang. *photoinduced-electron-transfer*),⁵¹ stanowiącego podstawę dla rozwoju chemii fotoredoks. Dwa lata później Okada odkrył, że estry *N*-hydroksyftalimidu (nazywane obecnie redoks-aktywnymi estrami) mogą ulegać dekarboksylatywnemu rozpadowi z utworzeniem rodników alkiowych na skutek jednoelektronowej redukcji z udziałem fotokatalizatora.⁵² W 1989 roku Mukaiyama opracował katalizowaną kompleksami kobaltu reakcję rodnikowego uwodnienia olefin (Schemat 2.3 F),⁵³ zachodzącą z udziałem tworzącego się *in situ* wodorku metalu, dając początek badaniom nad reakcjami katalizowanego metalem przeniesienia atomu wodoru (MHAT). Należy również wspomnieć o mocnym polskim akcencie, jakim było stworzenie przez Matyjaszewskiego kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej z przeniesieniem atomu (ATRP).⁵⁴



Schemat 2.3. Chemia rodników w drugiej połowie XX wieku.

Chemia rodników w XXI wieku

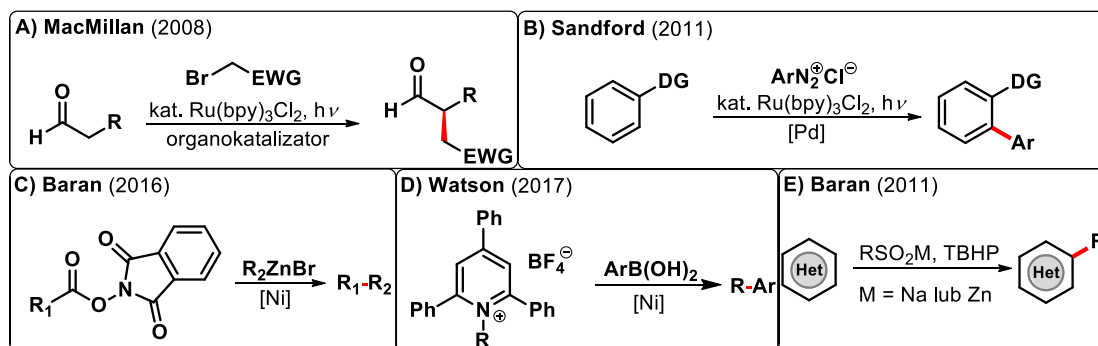
W przypadku chemii rodników ostatnich dwudziestu lat trudno stwierdzić, które z odkryć będą miały fundamentalny wpływ na jej przyszły rozwój. Kilka z nich jednakże zasługuje na przytoczenie, ze względu na ich widoczny wpływ na kształtowanie się obecnych trendów w tej tematyce.

W 2008 roku MacMillan zaprezentował połączenie organokatalizy z katalizą fotoredoks w reakcji enancjoselektywnego α -alkilowania aldehydów (Schemat 2.4 A).⁵⁵ Praca ta wzbudziła zainteresowanie

środowiska naukowego chemią fotoredoks i przyczyniła się do obecnego renesansu fotochemii. W 2011 roku Sandford wykazała możliwość połączenia chemii fotoredoks z katalizą palladem (Schemat 2.4 B).⁵⁶ Praca ta zapoczątkowała badania nad reakcjami katalizowanymi przez podwójny układ katalityczny: fotokatalizator/kompleks metalu przejściowego – prowadząc do opracowania układów katalitycznych opartych na takich metalach jak m.in. Pd, Ni, Cu, Co, Au.⁵⁷ W jednym z bardziej spektakularnych przykładów zastosowania tego typu katalizy MacMillan opracował sprzężenie dwóch niestabilizowanych rodników – aryłowego i trifluorometylowego – przy użyciu układu katalitycznego opartego na kompleksie miedzi i fotokatalizatorze irydowym.⁵⁸

W przypadku katalizy kompleksami metali przejściowych, na znaczeniu zyskały reakcje reduktywnego sprzężenia krzyżowego dwóch elektrofilów zachodzące według mechanizmu rodnikowego, katalizowane metalami pierwszego okresu bloku *d*.⁵⁹ Ten typ katalizy pozwala na tworzenie wiązań $C(sp)^3-C(sp)^3$, w szczególności w przypadkach niemożliwych do zrealizowania na drodze klasycznej katalizy kompleksami Pd (ze względu na uboczną reakcję β -eliminacji wodoru). W ten nurt wpisują się reakcje katalizowane niklem z wykorzystaniem redoks-aktywnych estrów (estrów *N*-hydroksyftalimidu)⁸ (Schemat 2.4 C) oraz amin (soli Katritzky'ego) (Schemat 2.4 D).^{14,60}

Boger, w toku badań nad syntezą windoliny i winblastyny, opracował szereg metod hydrofunkcjonalizacji olefin opartych na chemii kompleksów żelaza.⁶¹ Sugestia, że reakcje te mogą zachodzić według mechanizmu przeniesienia atomu wodoru, przyczyniła się do obecnego wzrostu zainteresowania reakcjami typu MHAT katalizowanymi kompleksami Co, Fe oraz Mn.



Schemat 2.4. Chemia rodników w XXI wieku.

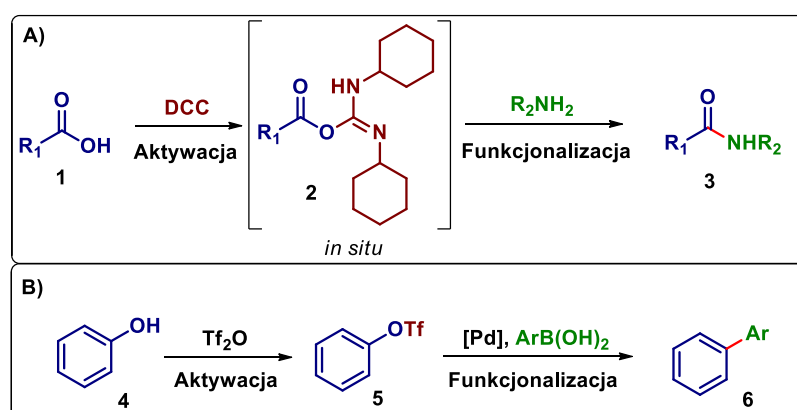
Z punktu widzenia przemysłu farmaceutycznego warto wspomnieć o opracowanej w 2011 roku przez zespoły Barana i Blackmond metodzie rodnikowej C-H funkcjonalizacji pierścieni heterocyklicznych z wykorzystaniem sulfonianów, która znalazła zastosowanie w selektywnej funkcjonalizacji złożonych produktów farmaceutycznych (Schemat 2.4 E).⁶²

Na koniec chciałbym zaznaczyć wyzwania jakie stoją przed współczesną chemią rodników, które niewątpliwie będą dyktowały kierunek rozwoju tej tematyki badawczej. W chwili obecnej renesans przeżywa zastosowanie metod elektrochemicznych w syntezie organicznej,⁶³ co pozwala przypuszczać, że kolejne lata przyniosą liczne odkrycia związane z wykorzystaniem elektrochemii do

generowania rodników. Szczególnie obiecujące wydaje się połączenie fotokatalizy i elektrochemii, pozwalające na generowanie katalitycznych ilości silnych reduktorów lub utleniaczy przy jednoczesnym zachowaniu łagodnych warunków reakcji.⁶⁴ Niewątpliwym kamieniem milowym w chemii rodników będzie opracowanie metod pozwalających na selektywne sprzężenie dwóch niestabilizowanych rodników.⁵⁸ Dodatkowo można oczekiwać, że połączenie asymetrycznej katalizy metalami przejściowymi z chemią rodników, w niedługiej przyszłości, pozwoli na opracowanie reakcji asymetrycznego sprzężenia niestabilizowanych fragmentów cząsteczek.

2.2. Aktywacja grup funkcyjnych w reakcjach fotochemicznych

Idea aktywacji inertnych grup funkcyjnych, w celu osiągnięcia pożądanej reaktywności, jest obecna w klasycznej syntezie organicznej od wielu dekad. Najbardziej rozpowszechnionym podejściem jest zmiana właściwości fizykochemicznych wybranej grupy funkcyjnej na drodze przemiany chemicznej, przy czym, zależnie od wymagań metody, powstający zaktywowany produkt może zostać wyizolowany bądź też *in situ* ulegać dalszym przemianom. Jednym z najszerzej stosowanych przykładów zastosowania tej strategii są reakcje tworzenia wiązania peptydowego oparte na aktywacji grupy karboksylowej.⁶⁵ W reakcji Steglicha grupa karboksylowa przekształcana jest w *O*-acylową pochodną mocznika **2**, która w reakcjach nukleofilowej addycji/eliminacji wykazuje reaktywność zbliżoną do bezwodników kwasów karboksylowych (Schemat 2.5 A). Innym przykładem aktywacji grup funkcyjnych może być przekształcenie fenoli w triflany, które biorą udział w katalizowanych metalami przejściowymi reakcjach sprzężenia krzyżowego (Schemat 2.5 B).



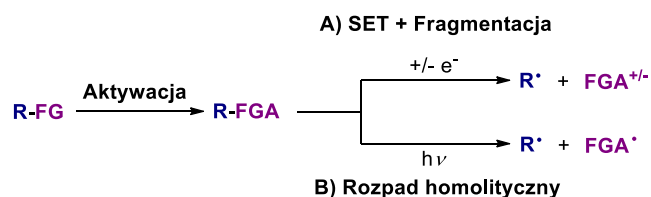
Schemat 2.5. Przykłady zastosowania aktywacji grup funkcyjnych w klasycznej syntezie organicznej.

Podobne podejście można również zastosować w celu generowania rodników. Jest to o tyle istotne, że bezpośrednie homolityczne rozerwanie silnych wiązań C-O, C-N, C-C, oraz C-H, w które bogate są związki organiczne, wymaga drastycznych warunków reakcji. Dlatego też aktywacja grup funkcyjnych takich jak np. hydroksylowa (-OH), aldehydowa (-CHO), karboksylowa (-CO₂H), czy

aminowa (-NH₂) jest konieczna, w celu umożliwienia zastosowania łagodnych warunków reakcji przy jednocześnie wysokiej chemoselektywności.

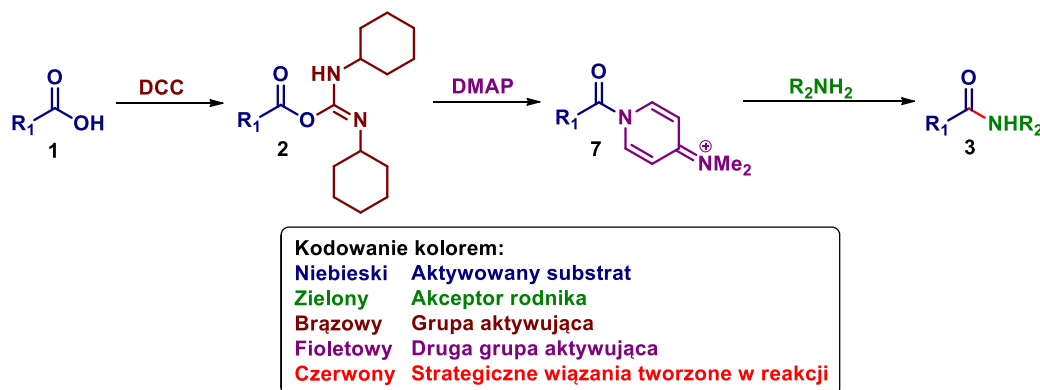
W przypadku fotochemicznych reakcji rodnikowych można wyróżnić dwa dominujące typy aktywacji grup funkcyjnych:

- przekształcenie w grupę redoks-aktywną, która w wyniku jednoelektronowej redukcji lub utleniania ulega fragmentacji z utworzeniem rodnika (Schemat 2.6 A)
- przekształcenie w pochodną posiadającą wiązanie R-FGA o niskiej energii dysocjacji, co umożliwia jego homolityczne rozerwanie pod wpływem promieniowania elektromagnetycznego (Schemat 2.6 B).



Schemat 2.6. Schematyczne ujęcie typów aktywacji grup funkcyjnych w fotochemicznych reakcjach rodnikowych.

W dalszej części tego rozdziału omówię najbardziej istotne metody aktywacji szeroko rozpowszechnionych grup funkcyjnych z punktu widzenia ich zastosowań w fotochemicznych reakcjach rodnikowych. W celu ułatwienia śledzenia opisywanych przemian chemicznych struktury związków na schematach w dalszej części tekstu są kodowane kolorem, tak jak przedstawiono to na Schemacie 2.7. Ponadto w celu większej przejrzystości, przy ilustracji, mechanizmów pominąłem ligandy kompleksów metali nie biorące bezpośredniego udziału w reakcji.



Schemat 2.7. Zastosowane w pracy kodowanie kolorem na przykładzie reakcji Steglicha.

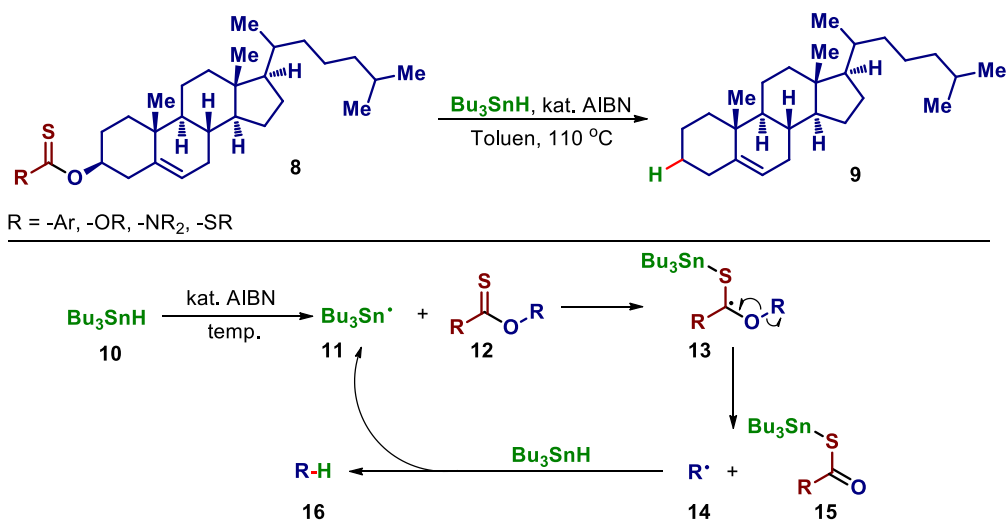
2.3. Grupa hydroksylowa

2.3.1. Pochodne tioacylowe

Wstęp

Zastosowanie pochodnych tioacylowych – tiowęglanów, tiokarbaminianów i ditiowęglanów (ksantatów) w reakcjach rodnikowego reduktywnego dehydroksylowania zostało po raz pierwszy zaprezentowane przez Bartona i McCombiego w 1975 roku.⁴⁷ Podejście to wykorzystali oni do otrzymania szeregu pochodnych cholesterolu **8** (Schemat 2.8). Ze względu na wysoką chemoselektywność reakcja zyskała znaczenie w syntezie organicznej i jest obecnie znana jako reakcja Bartona-McCombiego. Główną wadą pierwszej wersji reakcji była konieczność stosowania ponadstechiometrycznych ilości toksycznych związków cynoorganicznych. Dlatego też w kolejnych latach powstały modyfikacje metody wykorzystujące pochodne krzemu zamiast związków cyny.^{66,67} W swojej przełomowej pracy Barton i McCombie zaprezentowali również możliwość zastosowania analogicznego podejścia przy wykorzystaniu pochodnych seleno- oraz telluroacylowych, jednak nie zyskały one na znaczeniu w syntezie organicznej ze względu na trudności w syntezie, niską stabilność oraz przewidywaną wysoką toksyczność.

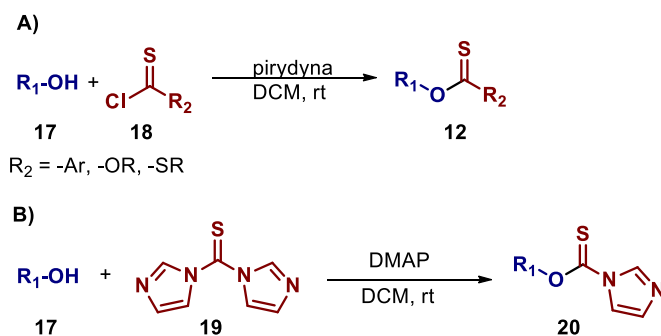
Według przyjętego mechanizmu reakcji rodnik tributylocynowy **11**, utworzony w wyniku reakcji Bu_3SnH z inicjatorem reakcji rodnikowej (AIBN), reaguje z atomem siarki pochodnej tioacylowej **12**, co prowadzi do zerwania słabego wiązania π C-S i utworzenia stabilizowanego rodnika **13**. Następcza β -fragmentacja prowadzi do powstania rodnika alkilowego oraz tioestru **15**. Przeniesienie atomu wodoru z cząsteczki Bu_3SnH na rodnik **14** pozwala na powstanie produktu **16** i propagację łańcucha rodnikowego. Siłą napędową reakcji jest tworzenie silnego wiązania S-Sn.



Schemat 2.8. Zastosowanie i mechanizm reakcji Bartona-McCombiego.

Otrzymywanie

Najszerzej stosowaną metodą syntezy tioacylowych pochodnych **12** z alkoholi jest ich reakcja z odpowiednimi chlorkami tioacylowymi **18** (Schemat 2.9 A).^{47,68} Warunki reakcji są zazwyczaj analogiczne do reakcji acylowania alkoholi chlorkami kwasowymi. Innym podejściem do syntezy tiokarbaminianów jest zastosowanie handlowo dostępnej pochodnej CDI – tiokarbonylodiimidazolu (TCDI, **19**) (Schemat 2.9 B).⁶⁶



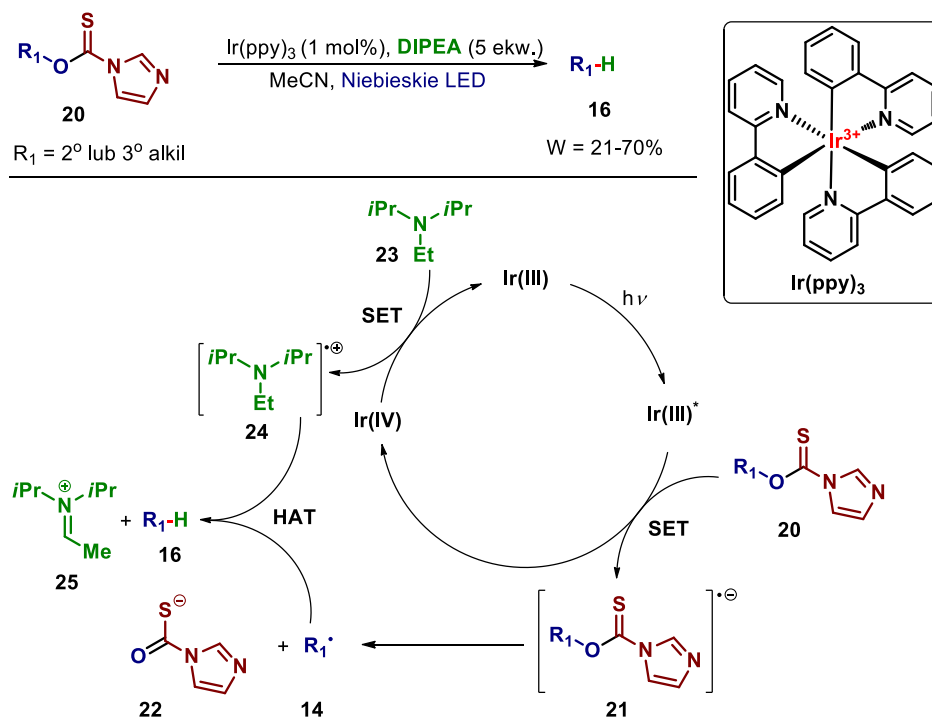
Schemat 2.9. Metody syntezy pochodnych tioacylowych.

Zastosowania w reakcjach fotochemicznych

W przeciwieństwie do pochodnych *S*-acylowych, *O*-alkilowe pochodne ksantatów nie absorbują światła w zakresie widzialnym.⁶⁹ Dlatego też wykorzystanie tych związków w reakcjach fotochemicznych wymaga zastosowania fotokatalizatora.

W 2014 roku Ollivier i Goddard zaproponowali alternatywne podejście do reakcji Barton-McCombiego stosując katalizę fotoredoks (Schemat 2.10).⁷⁰ Jego zaletą jest brak konieczności stosowania pochodnych cyny. Reakcja pozwala na usunięcie drugo- i trzeciorzędowych grup hydroksylowych z wysoką chemoselektywnością. Ponadto autorzy wykorzystali tę metodę do otrzymywania pochodnych sterydów i cukrów. W przypadku zastosowania tiokarbaminianów benzylowych obserwowano znaczące ilości produktu dimeryzacji rodnika. Ze względu na zakres potencjałów redukcji badanych substratów typu **20** (od -1.5 do -1.8 V vs. SCE) najlepsze wyniki osiągnięto przy zastosowaniu jako katalizatora silnego reduktora (w stanie wzbudzonym) – Ir(ppy)₃.

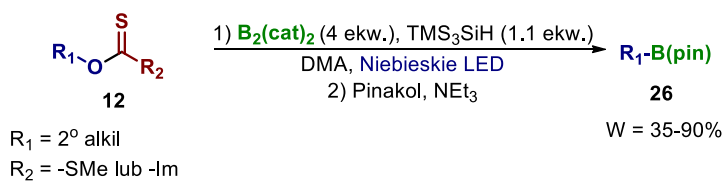
Zaproponowany przez autorów mechanizm zakłada powstanie anionorodnika **21** w wyniku jednoelektronowej redukcji tiokarbaminianu **20** przez katalizator w stanie wzbudzonym, a następnie jego fragmentację z utworzeniem rodnika alkilowego. Cykl katalityczny zostaje zamknięty poprzez utlenienie trzeciorzędowej aminy (DIPEA) **23** przez kompleks Ir(IV). Autorzy zakładają, że powstający kationorodnik **24** reaguje z rodnikiem alkilowym w reakcji przeniesienia atomu wodoru z utworzeniem produktu **16** i kationu iminiowego **25**.



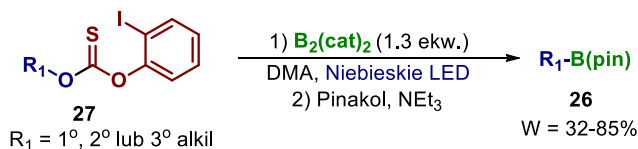
W przypadku zastosowania w podobnych warunkach ksantatów zamiast tiokarbaminianów, na etapie fragmentacji następuje rozerwanie wiązania C-S. Miranda wykorzystał tę reaktywność do opracowania reakcji rodnikowych typu Giesego oraz Miniscię.⁷¹

Struder odkrył, że zarówno ksantaty jak i tiokarbaminiany tworzą kompleksy donorowo-akceptorowe (EDA) z bis(katecolato)diborem - $B_2(\text{cat})_2$ – umożliwiło to opracowanie reakcji borylowania zachodzącego pod wpływem promieniowania w zakresie światła niebieskiego (Schemat 2.11 A).⁷² Niedługo później Aggarwal opublikował podobną reakcję, w której zastosował tiowęglany **27** (Schemat 2.11 B).⁷³

A) Struder



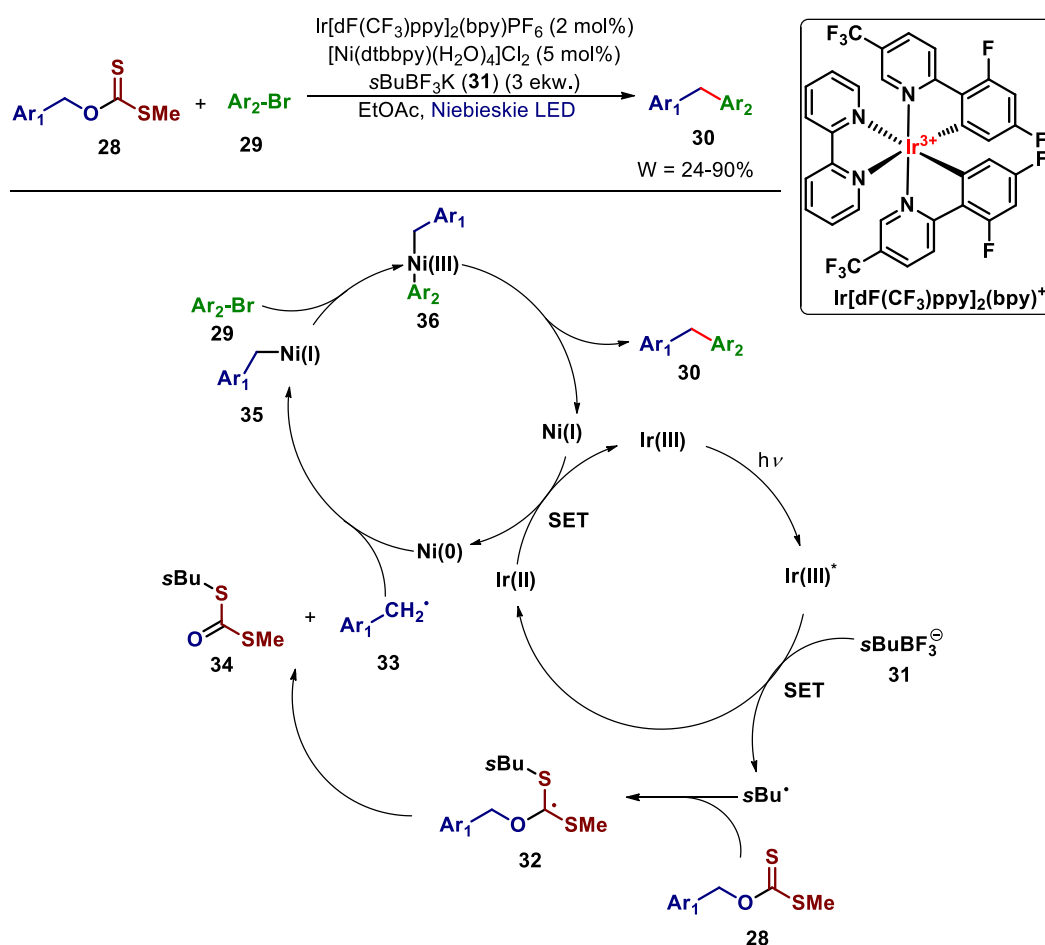
B) Aggarwal



Schemat 2.11. Reakcja borylowania przy wykorzystaniu kompleksu donorowo-akceptorowego.

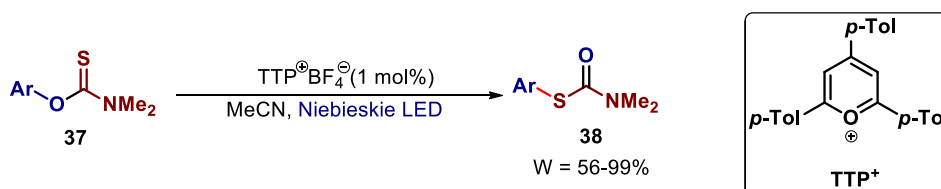
Molander zastosował ksantaty jako metodę aktywacji alkoholi w reakcji deoksydatywnego arylowania w obecności fotokatalizatora Ir i kompleksu Ni (Schemat 2.12).⁷⁴ Jako, że w zaprojektowanym cyklu katalitycznym rodnik może zostać utworzony wyłącznie w wyniku utleniania, natomiast ksantaty ulegają fragmentacji tylko w wyniku jednoelektronowej redukcji, konieczne okazało się dodanie do mieszaniny reakcyjnej trifluoroboranu **31**, który pełni funkcję inicjatora reakcji rodnikowej (analogicznie do roli związków cyny w oryginalnej reakcji Bartona-McCombiego). W przypadku ksantatów reakcja ograniczona jest do pochodnych benzylowych, natomiast zakres stosowalności bromków arylowych ograniczony jest do związków posiadających w pierścieniu grupy elektroakceptorowe.

Postulowany mechanizm reakcji zakłada utlenianie trifluoroboranu **31** za pomocą fotokatalizatora w stanie wzbudzonym, w wyniku czego powstaje rodnik *sec*-butylowy. Następnie ulega on reakcji z ksantatem **28** z utworzeniem rodnika **32**. Następca β -fragmentacja daje rodnik benzylowy **33**, który reaguje z kompleksem Ni(0) z utworzeniem związku nikloorganicznego **35**. Oksydacyjna addycja bromku arylowego **29** do kompleksu **35** prowadzi do związku Ni(III) **36**, który w wyniku reduktywnej eliminacji tworzy produkt **30** oraz kompleks Ni(I). Jego redukcja kompleksem Ir(II) prowadzi do zamknięcia obu cykli katalitycznych.



Schemat 2.12. Deoksygenatywne arylowanie przy zastosowaniu podwójnego systemu katalitycznego.

Ze względu na niską stabilność rodników arylowych analogiczna, do przedstawionej w tym rozdziale, strategia nie może być wykorzystana do aktywacji fenoli. Z drugiej strony tioacylowe pochodne fenoli mogą zostać wykorzystane do opracowania reakcji fotochemicznych innego typu. Przykładem może być opublikowana przez Nicewicza fotokatalityczna wersja przegrupowania Newmana-Kwarta (Schemat 2.13).⁷⁵ W reakcji tej, jednoelektronowe utlenianie *O*-arylotiokarbaminianu **37** za pomocą soli piryliowej (TTP) prowadzi do powstania kationorodnika, który ulega przegrupowaniu do stabilniejszego termodynamicznie *S*-arylotiokarbaminianu **38**.

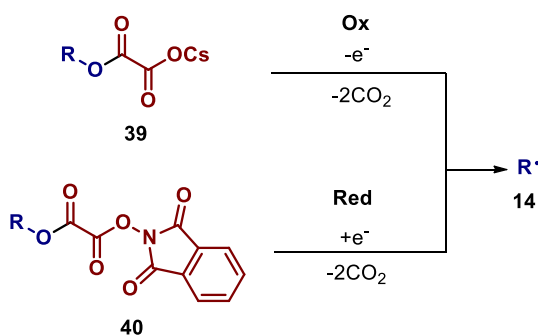


Schemat 2.13. Fotokatalityczne przegrupowanie Newmana-Kwarta.

2.3.2. Pochodne kwasu szczawiowego

Wstęp

Ze względu na zdolność do fragmentacji, której siłą napędową jest tworzenie się dwóch stabilnych cząsteczek CO₂, ugrupowanie szczawianowe jest wykorzystywane w fotokatalitycznym generowaniu rodników alkilowych. Można tu wyróżnić dwa komplementarnie stosowane typy pochodnych: szczawiany alkilowo-cezowe **39** – podatne na jednoelektronowe utlenianie, oraz szczawiany alkilowo-*N*-hydroksyfthalimidoilowe (NHPI) **40** – stosowane w warunkach redukujących (Schemat 2.14).



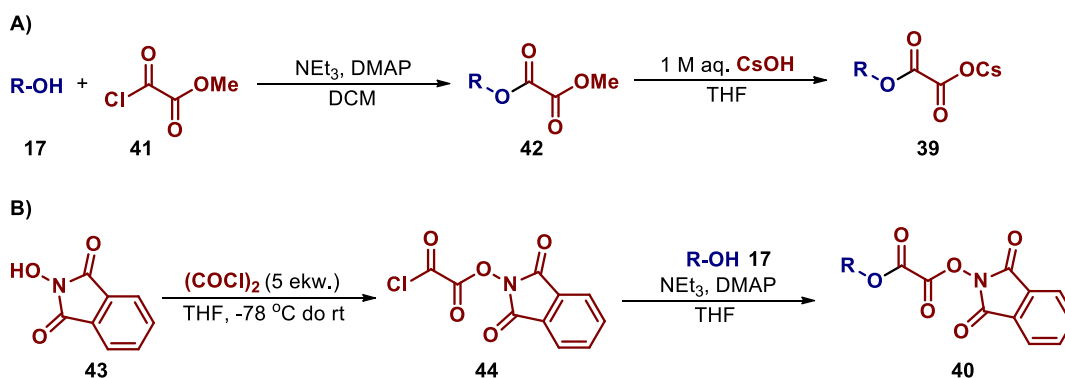
Schemat 2.14. Pochodne kwasu szczawiowego stosowane w fotochemii.

Otrzymywanie

Sole cezu **39** otrzymuje się w dwuetapowej syntezie (Schemat 2.15 A).⁷⁶ W pierwszym etapie alkohol poddawany jest reakcji z chloroszczawianem etylu (**41**) dając odpowiedni szczawian alkilowo-metylowy **42**, który poddawany jest selektywnej hydrolizie w obecności wodorotlenku cezu. W przeciwieństwie do soli cezu **39**, odpowiednie monoszczawiany *tert*-alkilowe są niestabilne w

temperaturze pokojowej i mogą być stosowane tylko w procedurach, w których generowane są one *in situ*.

Pochodne *N*-hydroksyfталimidoiłowe **40** otrzymywane są w reakcji estryfikacji odpowiedniego alkoholu z chloroszczawianem **44** (Schemat 2.15 B). Związek **44** jest niestabilny w stanie czystym i może być przechowywany jedynie w postaci roztworu w THF.⁷⁷



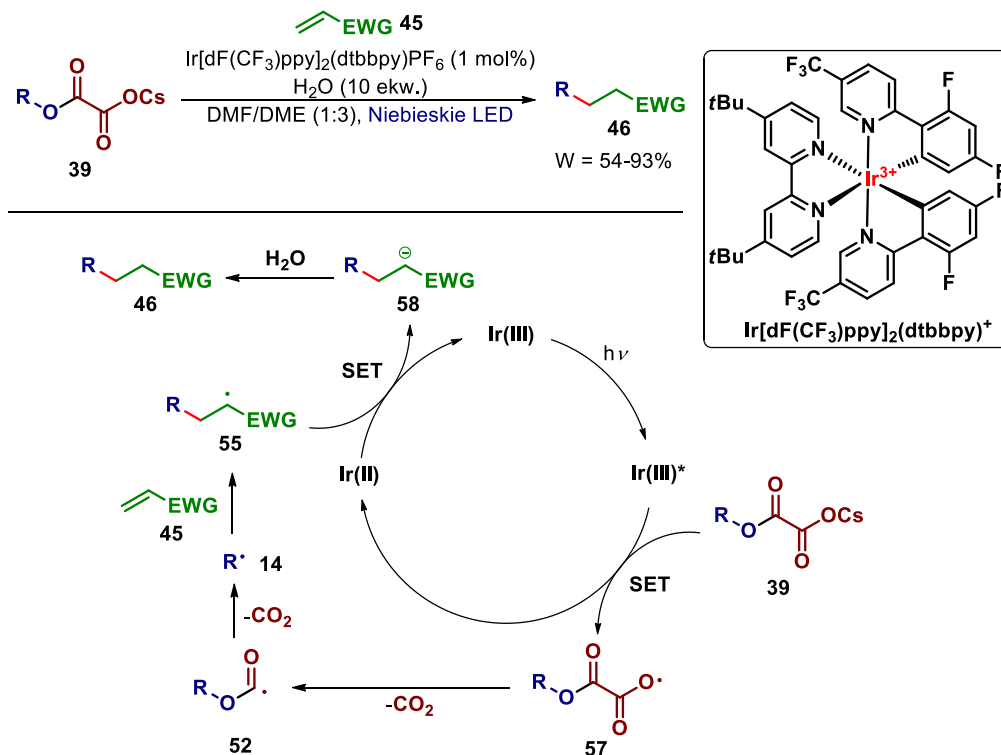
Schemat 2.15. Otrzymywanie szczawianowych pochodnych alkoholi.

Zastosowania w reakcjach fotochemicznych

W 2013 roku Overman opisał fotokatalityczną metodę pozwalającą na uzyskanie trzeciorzędowych rodników alkilowych na drodze przekształcenia alkoholi w pochodne szczawianu NHPI **40**.⁷⁷ Opracowane podejście zostało przez niego wykorzystane w fotochemicznej reakcji Giesego - rodnikowej addycji od elektrofilowych alkenów **45** (Schemat 2.16 A). Co ciekawe dalsze badania dowiodły, że w szczególnych przypadkach możliwe jest przeprowadzenie reakcji bez dodatku katalizatora ze względu na tworzenie się kompleksu donorowo-akceptorowego pomiędzy substratem typu **40** a estrem Hantzsch (49).⁷⁸ W kolejnej pracy autorzy rozszerzyli zakres stosowanej metody o reakcję rodnikowej addycji/eliminacji do halogenuków allilowych **47** (Schemat 2.16 B).⁷⁸ Zaobserwowano również, że w przypadku addycji rodnika do pochodnych styrenu otrzymywane są głównie produkty dimeryzacji powstającego rodnika benzyłowego.

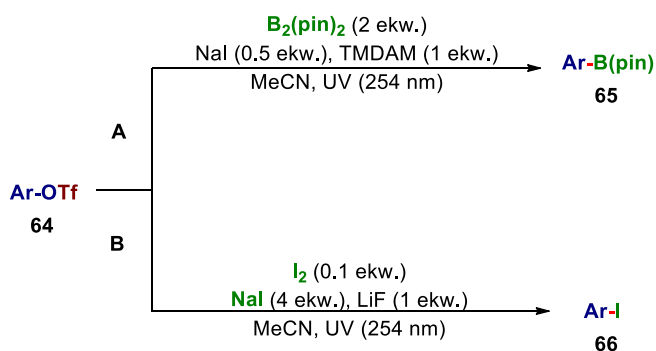
Autorzy zaproponowali również mechanizm opracowanej reakcji (Schemat 2.16 C). Kompleks Ru(II) w stanie wzbudzonym utlenia ester Hantzsch (49) do kationorodnika **50**. Następnie zredukowana forma katalizatora – Ru(I) – redukuje szczawian NHPI **40**, co prowadzi do powstania anionorodnika **51** i zamknięcia cyklu katalitycznego. W kolejnym etapie produkt pośredni **51** ulega stopniowej fragmentacji z odszczepieniem dwóch cząsteczek CO₂ i anionu **53**. Powstały nukleofilowy rodnik alkilowy **14** ulega addycji do elektrofilowego alkenu. Następczy etap przeniesienia atomu wodoru pomiędzy rodnikiem **55** a kationorodnikiem **50** prowadzi do powstania produktu reakcji **46** oraz soli pirydynowej **56**. W celu zminimalizowania wpływu ubocznej reakcji aminolizy szczawianu **40**, konieczny okazał się dodatek słabego kwasu w postaci trzeciorzędowej soli amoniowej, który pozwala na zubożenie powstającego anionu **53**.

rodnika **57**, który analogicznie do karboanionu **51** na Schemacie 2.16, ulega dwustopniowej fragmentacji z utworzeniem rodnika alkilowego **14**. W tym przypadku jedynym produktem ubocznym fragmentacji (oprócz CO₂) jest kation cezu. Pozwala to uniknąć problemów związanych z obecnością nukleofilowego anionu **53** w warunkach reakcji. W odróżnieniu do wcześniejszej wersji reakcji, rodnik **55** nie ulega etapowi HAT, ale bierze udział w zamknięciu cyklu katalitycznego z utworzeniem karboanionu **58**, który zostaje następnie zobojętniony wodą jako donorem protonu.



Schemat 2.17. Mechanizm fotokatalitycznej addycji typu Giesego z wykorzystaniem szczawianów cezu **39**.

Podejście oparte na przekształceniu alkoholi w szczawiany cezu **39** pozwala na rozszerzenie zakresu stosowalności metodologii. Zastosowanie jako substratów elektrofilowych 1,3-dienów **59** prowadzi selektywnie do produktów 1,6-addycji **60** (Schemat 2.18 A).⁷⁹ Dodatek ponadstochiometrycznej ilości silnego utleniacza (S₂O₈²⁻) umożliwił również wykorzystanie tego podejścia w fotokatalitycznej reakcji alkilowania ubogich w elektrony układów heterocyklicznych (np. pochodnych pirydyny) (Schemat 2.18 B).⁸⁰ Ponadto MacMillan opracował reakcję wymiany grupy hydroksylowej na fluor, przy wykorzystaniu szczawianu generowanego *in situ*.⁸¹

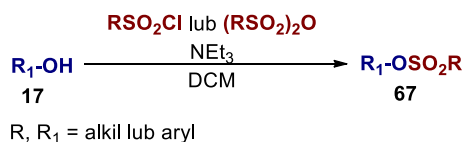


Schemat 2.20. Wykorzystanie triflanów arylowych w reakcjach fotochemicznych przy zastosowaniu promieniowania UV.

Projektowanie selektywnych reakcji indukowanych promieniowaniem UV, ze względu na jego wysoką energię, stanowi znaczące wyzwanie. Z tego względu dużo bardziej obiecująca wydaje się strategia polegająca na wykorzystaniu reaktywności sulfonianów alkilowych w reakcjach typu S_N2 do generowania *in situ* reaktywnych pochodnych, które mogą zostać użyte w dalszych rodnikowych reakcjach fotochemicznych zachodzących pod wpływem światła. W tym podrozdziale zostaną zaprezentowane przykłady zastosowania podejścia tego typu.

Otrzymywanie

Sulfoniany alkilowe lub arylove otrzymuje się z odpowiednich alkoholi lub fenoli w reakcji z handlowo dostępnymi chlorkami sulfonowymi lub bezwodnikami kwasów sulfonowych (Schemat 2.21). Jest to jedna z najpowszechniej stosowanych w preparatyce laboratoryjnej metod aktywacji alkoholi – przykładowe warunki opisano w literaturze.⁸⁴⁻⁸⁶

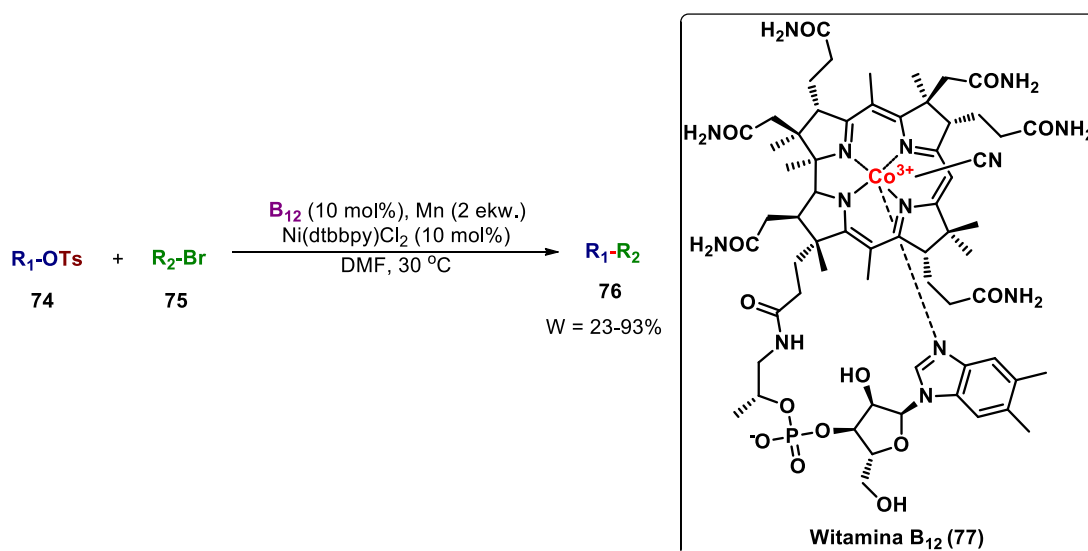


Schemat 2.21. Otrzymywanie sulfonianów z alkoholi i fenoli.

Zastosowania w reakcjach fotochemicznych

Unikalna zdolność porfirynoidowych kompleksów kobaltu (w tym pochodnych witaminy B₁₂) do przekształcania elektrofilów w rodniki, stwarza możliwość wykorzystania ich w reakcjach fotochemicznych z sulfonianami. Mechanizm działania tego typu kompleksów opiera się na tworzeniu *in situ* kompleksu alkil-Co(III) **68**, na drodze reakcji nukleofilowej formy Co(I) kompleksu z sulfonianem według mechanizmu S_N2 . Utworzona pochodna **68** posiada słabe wiązanie Co-C, które może ulec homolitycznemu rozerwaniu na skutek działania światła bądź podwyższonej temperatury (Schemat 2.22). Reaktywność tego typu kompleksów nie ogranicza się do reakcji z sulfonianami – szczegółowy przegląd reakcji jaki oferuje ten typ katalizy można znaleźć w publikacji Gryko *et al.*¹⁰

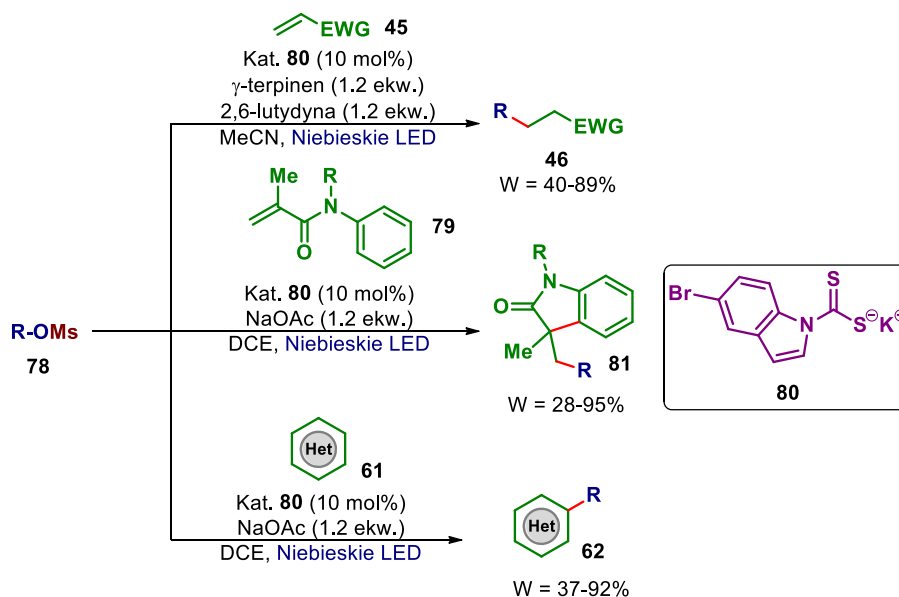
Komeyama opublikował analogiczne podejście stosując witaminę B₁₂ (**77**) jako katalizator kobaltowy.⁸⁸ Dalsze badania prowadzone przez jego zespół pozwoliły na rozszerzenie zakresu stosowalności metody o reakcję homosprzęgania tosylianów alkilowych,⁸⁹ oraz sprzęgania z bromkami alkilowymi (Schemat 2.24).⁹⁰ Badania prowadzone obecnie w zespole XV IChO wskazują, że powyższa strategia nie ogranicza się do pochodnych tosyliowych i przy zastosowaniu światła może zostać zastosowana do zaprojektowania nowych typów reakcji katalizowanych pochodnymi witaminy B₁₂.



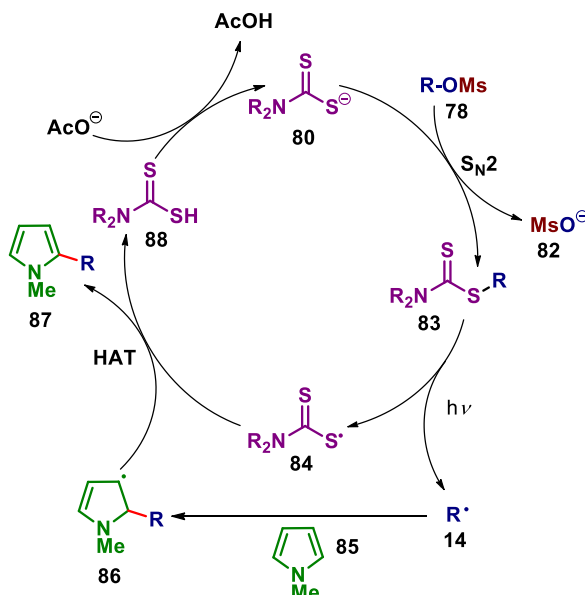
Schemat 2.24. Katalizowane witaminą B₁₂ i kompleksami Ni sprzęganie krzyżowe.

W 2019 roku Melchiorre opracował metodę pozwalającą na generowanie rodników alkilowych z elektrofili (w tym mesylianów alkilowych) w obecności katalizatora ditiokarbaminianu **80**.⁹¹ Obecność chromoforu w strukturze katalizatora pozwala na homolityczne rozerwanie wiązania C-S w wyniku działania światła. Opracowaną metodę zastosowano w reakcjach addycji typu Giesego, rodnikowej addycji/cyklizacji oraz alkilowania bogatych w elektrony heterocykli (m.in. pochodnych pirolu i furanu) (Schemat 2.25). W reakcji alkilowania Giesego źródłem atomu wodoru była pochodna 1,4-cykloheksadienu – γ -terpinen. Oprócz mesylianów jako elektrofile w reakcji mogą zostać wykorzystane halogenki alkilowe, trifluorooctany oraz sole pirydyniowe.

Melchiorre zaproponował również mechanizm działania zaprojektowanego układu katalitycznego (Schemat 2.26). Ditiokarbaminian **80** ulega z elektrofili reakcji typu S_N2 prowadzącej do powstania alkilowych pochodnych **83**. W wyniku działania światła wiązanie C-S ulega homolitycznej dysocjacji z utworzeniem rodnika alkilowego oraz rodnika siarkowego **84**. Elektrofilowe rodniki alkilowe ulegają reakcji z bogatymi w elektrony heterocyklami np. *N*-metylopirolem (**85**). Następnie przeniesienie atomu wodoru pomiędzy rodnikami **84** i **86** prowadzi do powstania produktu **87** i sprotonowanej formy katalizatora. W obecności zasady (NaOAc) związek **88** ulega deprotonowaniu co skutkuje odtworzeniem katalizatora **80**.

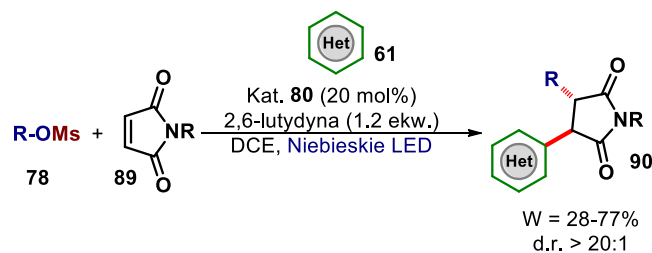


Schemat 2.25. Reakcje fotochemiczne katalizowane ditiokarbaminianem **80**.



Schemat 2.26. Mechanizm działania katalizatora **80** na przykładzie reakcji mesylanu alkilowego z *N*-metylopirolem (**85**).

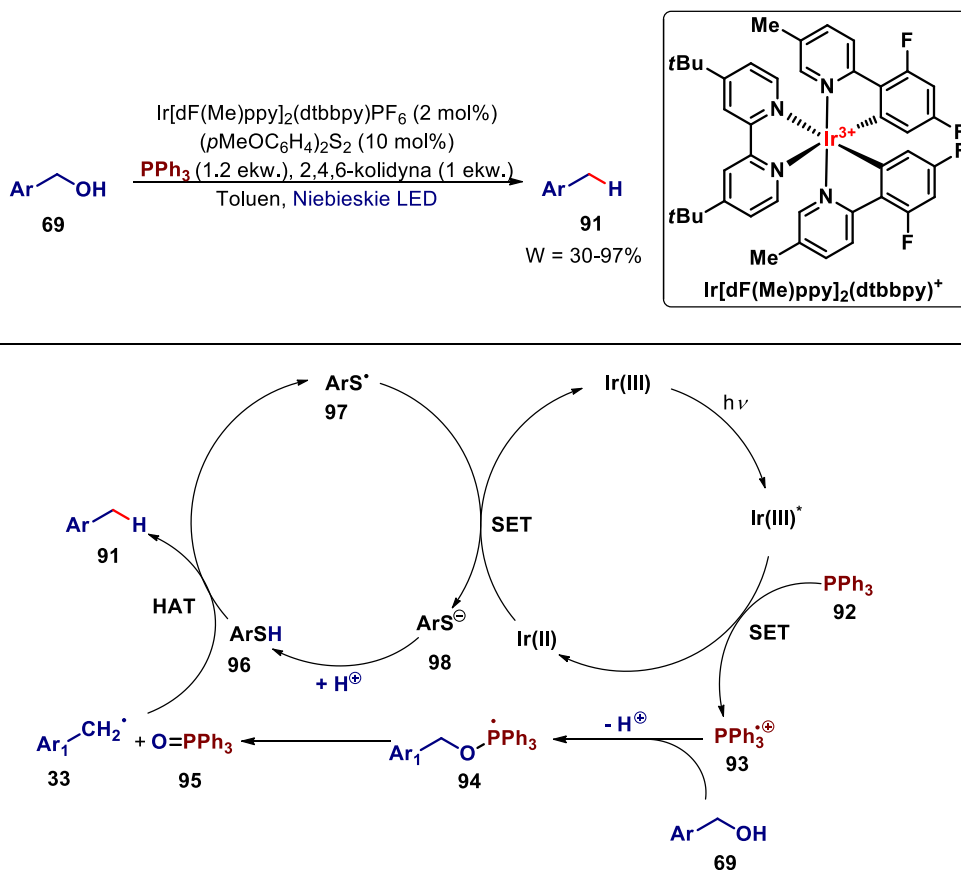
Dalsze badania prowadzone przez zespół Melchiorre pozwoliły na zastosowanie powyższego systemu katalitycznego do opracowania reakcji borylowania⁹² oraz diastereoselektywnej trójkomponentowej reakcji elektrofili (np. mesylanów) z imidem kwasu maleinowego oraz bogatymi w elektrony heterocyklami (Schemat 2.27).⁹³ W reakcji tej, w przeważającej ilości powstaje mniej zatłoczony sterycznie produkt *trans*-**90**.



Schemat 2.27. Diastereoselektywna metoda difunkcjonalizacji pochodnych maleimidu.

2.3.4. Inne metody aktywacji

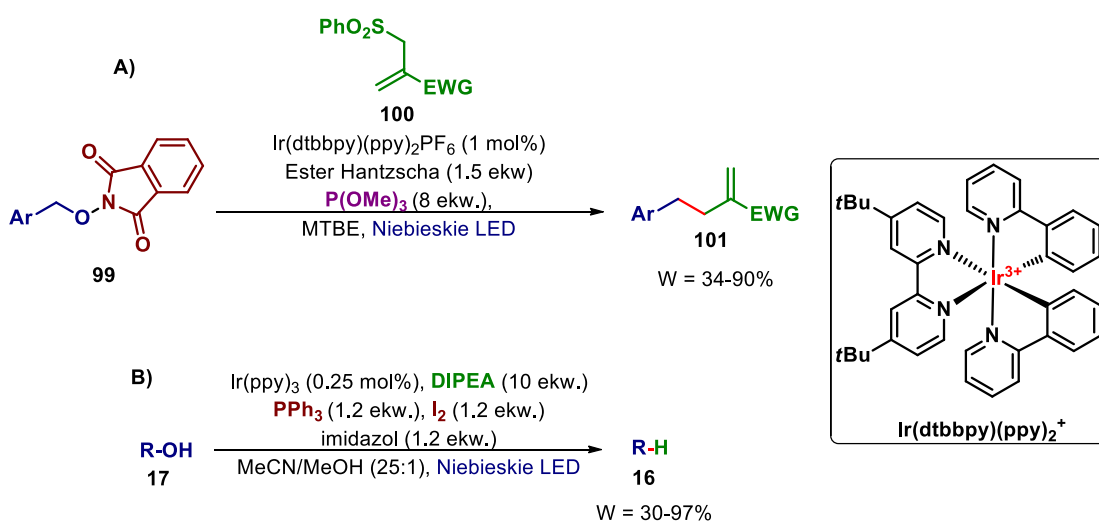
Do innych strategii aktywacji grupy hydroksylowej w reakcjach fotochemicznych należy wykorzystanie tendencji pochodnych fosforowych do fragmentacji, której siłą napędową jest tworzenie silnego wiązania P=O. Doyle opracowała metodę reduktywnego dehydroksylowania alkoholi benzylovych w której kluczowym etapem jest fotokatalityczne generowanie rodnika fosforanylowego **94** (Schemat 2.28).⁹⁴ Oprócz fotokatalizatora reakcja wymaga zastosowania katalizatora HAT. Co ciekawe mimo, że zaproponowany mechanizm zakłada, że tę rolę spełnia tiol, zastosowanie disulfidów jako prekatalizatorów pozwoliło osiągnąć dużo lepsze wydajności w reakcji.



Schemat 2.28. Opracowana przez Doyle metodą reduktywnego dehydroksylowania alkoholi benzylovych.

Według zaproponowanego przez autorów mechanizmu trifenylfosfina (**92**) jest utleniana fotokatalizatorem w stanie wzbudzonym do kationorodnika fosfinylowego **93**. Następnie oksofilowy kationorodnik reaguje z alkoholem benzylovym z utworzeniem rodnika fosforanylowego **94**, który ulega β -fragmentacji. Siłą napędową tego etapu jest tworzenie stabilnego tlenku trifenylfosfiny (**95**). Powstały rodnik benzylovym w wyniku przeniesienia atomu wodoru z tiolu (powstałego *in situ* z disulfidu) daje produkt **91**. Rodnik siarkowy **97** jest redukowany do anionu **98** przez kompleks Ir(II), co prowadzi do zamknięcia cyklu katalitycznego. Dodatek zasady – kolidyny – ma za zadanie ułatwienie przeniesienia protonu pomiędzy alkoholem benzylovym a anionem tiolanowym.

Rodniki alkoksylowe łatwo ulegają reakcji z fosforinami z utworzeniem rodnika fosfinylowego, który następnie ulega analogicznej do przedstawionej na schemacie 2.28 fragmentacji. Tang wykorzystał tę reaktywność do opracowania reakcji rodnikowej addycji/eliminacji przy zastosowaniu *O*-benzylovych pochodnych NHPI **99** jako substratów (Schemat 2.29 A).⁹⁵ Innym przykładem zastosowania fosfin w fotochemicznych reakcjach reduktywnego dehydroksylovania jest metoda opracowana przez Stephensona polegająca na przekształceniu *in situ* alkoholu alkilowego w jodek alkilowy w reakcji Garegga-Samuelssona, a następnie jego bezpośrednią fotokatalityczną redukcję (Schemat 2.29 B).⁹⁶ Reakcja ta może być prowadzona w fotoreaktorze przeplywowym.



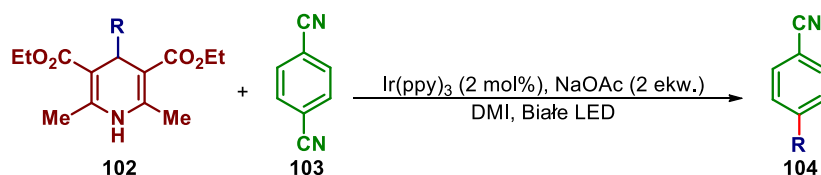
Schemat 2.29. Zastosowanie związków fosforu w fotokatalitycznych reakcjach aktywacji grupy hydroksylowej.

Dodatkowo w literaturze znane są przykłady fotochemicznej redukcji estrów benzylovych prowadzące do powstania rodnika alkilowego.⁹⁷ Ze względu na wysoki potencjał redukcji tych związków (w odniesieniu do jego wartości bezwzględnej) podejście to wymaga użycia silnie redukujących fotokatalizatorów (np. *N*-metylokarbazolu), które są aktywne tylko pod wpływem wysokoenergetycznego promieniowania w zakresie UV.

2.4. Grupa aldehydowa

Wstęp

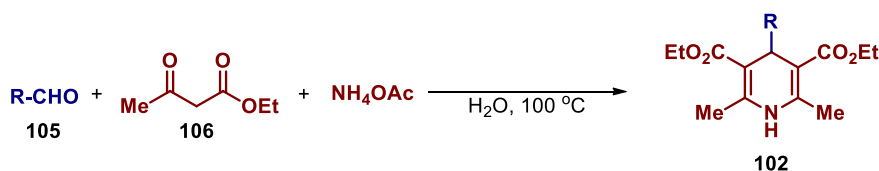
Reakcje przeniesienia atomu wodoru z udziałem aldehydów prowadzące do powstania rodników acylowych znane są już od lat 50-tych XX wieku.⁴¹ Z drugiej strony generowanie rodników alkilowych z aldehydów na drodze rozerwania wiązania C-C pomiędzy grupą formylową a łańcuchem alkilowym stanowi znaczące wyzwanie. W 2016 roku Nishibayashi wykazał, że alkilowe pochodne 1,4-dihydropirydyny (1,4-DHP) **102**, w procesie jednoelektronowego, utleniania ulegają fragmentacji z utworzeniem rodnika alkilowego.⁹⁸ Reaktywność ta została przez niego wykorzystana w fotokatalitycznej reakcji rodnikowej substytucji aromatycznej 1,4-DHP z 1,4-dicyjanobenzenem (**103**) (Schemat 2.30). Z punktu widzenia zastosowania aldehydów w fotokatalizie jest to niezmiernie istotne odkrycie, ponieważ mogą być one przekształcone w pochodne 1,4-DHP w reakcji Hantzsch. W chwili obecnej jest to główna metoda pozwalająca na wykorzystanie aldehydów jako prekursorów rodników alkilowych.



Schemat 2.30. Zastosowanie 1,4-DHP w fotokatalitycznej reakcji aromatycznej substytucji rodnikowej.

Otrzymywanie

W 1881 roku niemiecki chemik Arthur Hantzsch opublikował multikomponentową reakcję aldehydu ze związkiem 1,3-dikarbonylowym oraz octanem amonu (lub amoniakiem) pozwalającą na otrzymanie pochodnych 1,4-DHP (Schemat 2.31).⁹⁹ W przypadku jeśli reakcja prowadzona jest w obecności łagodnego utleniacza (np. FeCl₃) jako produkty otrzymuje się pochodne pirydyny. Reakcja znalazła szerokie zastosowanie w syntezie organicznej i znana jest pod nazwą syntezy pirydyn Hantzsch.

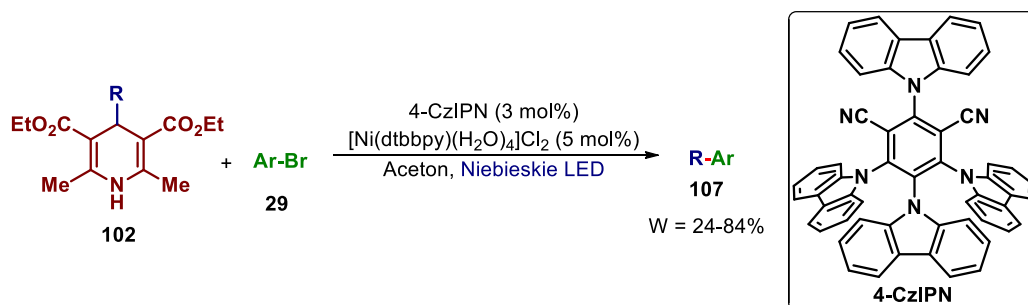


Schemat 2.31. Reakcja Hantzsch.

Zastosowania w reakcjach fotochemicznych

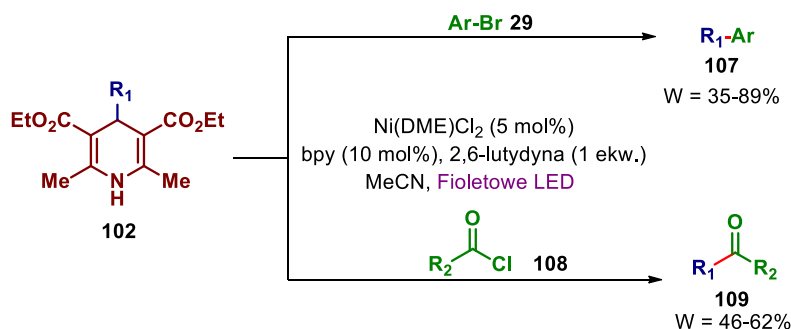
Potencjał jaki stwarza zastosowanie pochodnych 1,4-DHP w fotokatalizie został szybko zauważony przez Molandera, który wykorzystał je w reakcji sprzężania krzyżowego z bromkami aryłowymi i heteroaryłowymi (Schemat 2.32).¹⁰⁰ Opracowany cykl katalityczny reakcji opiera się na

zastosowaniu podwójnego układu katalizatorów – fotokatalizator oraz kompleks niklu. Zaletami metody są możliwość zastosowania jako fotokatalizatora organicznego barwnika – 4-CzIPN oraz duża tolerancja w stosunku do układów heterocyklicznych istotnych dla przemysłu farmaceutycznego (m.in. pochodne pirydyny, tiazolu). Sprawilo to, że reakcja ta została dostrzeżona przez GlaxoSmithKline i we współpracy z zespołem Molandera, zastosowana w kombinatorycznej syntezie bibliotek związków znakowanych DNA (DEL – *DNA-encoded libraries*).¹⁰¹ Wymogami jakie musi spełniać reakcja wykorzystywana w technologii DEL jest wysoka selektywność, tolerancja wody jako rozpuszczalnika i powietrza, oraz krótkie czasy reakcji ($t < 1$ h) przy niskim stężeniu reagentów ($c < 1$ mM). Spełnienie wszystkich tych wymagań przez reakcję opartą na generowaniu rodników z pochodnych 1,4-DHP podkreśla ich rosnące znaczenie w fotokatalizie.



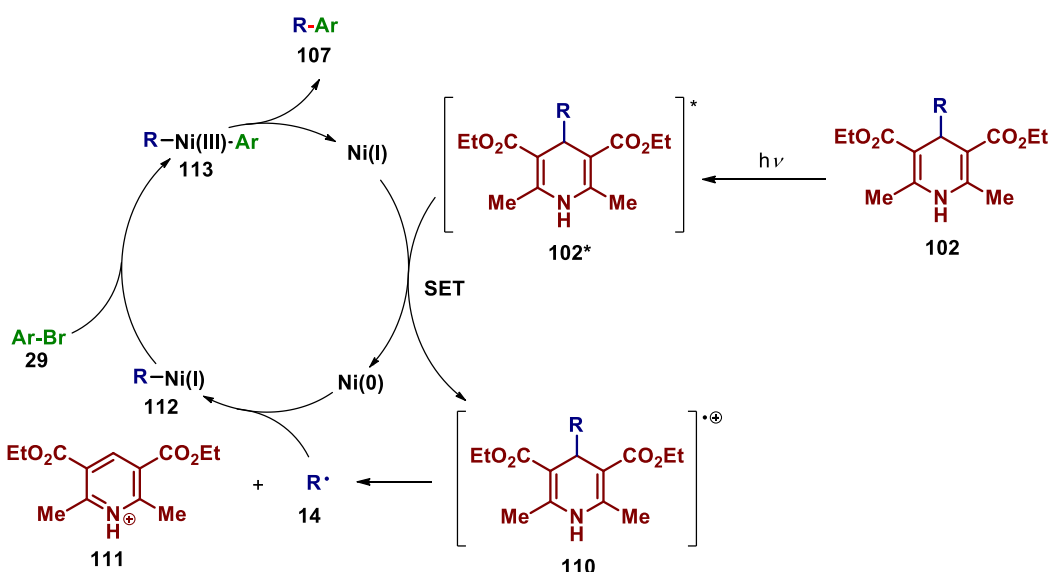
Schemat 2.32. Zastosowanie pochodnych 1,4-DHP w fotokatalitycznej reakcji sprzęgania krzyżowego.

Pochodne 1,4-DHP **102** są zazwyczaj krystalicznymi ciałami stałymi o barwie jasnożółtej. Oznacza to, że absorbują promieniowanie z zakresu widzialnego. Melchiorre wykorzystał ten fakt do zaprojektowania modyfikacji przedstawionej powyżej reakcji, nie wymagającej zastosowania fotokatalizatora.¹⁰² Kluczem do sukcesu, w tym przypadku, okazało się zastosowanie źródła światła o wysokiej intensywności ($E_e = 50 \text{ mW} \cdot \text{cm}^{-2}$) w zakresie barwy fioletowej ($\lambda = 405 \text{ nm}$). Dodatkowo zoptymalizowanie warunków reakcji pozwoliło na rozszerzenie zakresu stosowalności metody o sprzęganie z chlorkami acylowymi (Schemat 2.33). W oparciu o te wyniki Melchiorre opracował również fotochemiczną reakcję Giesego, w której kompleks niklu pełni jedynie rolę mediatora pozwalającego na przeniesienie elektronu pomiędzy pochodną 1,4-DHP a powstającym w reakcji rodnikiem.¹⁰³



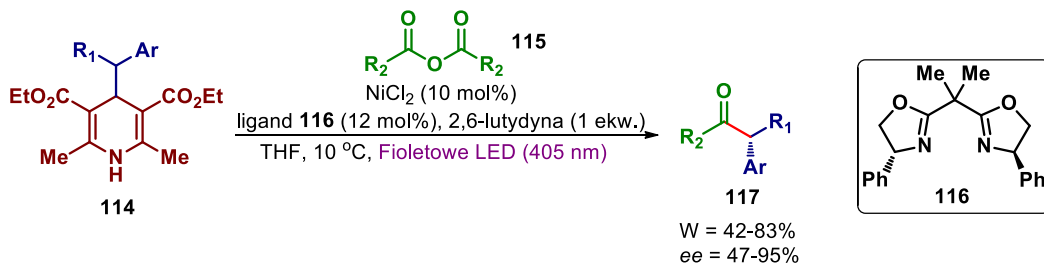
Schemat 2.33. Reakcje sprzęgania krzyżowego pochodnych 1,4-DHP bez udziału fotokatalizatora.

Zaproponowany przez autorów mechanizm zakłada, że absorpcja przez pochodną 1,4-DHP kwantu promieniowania widzialnego powoduje jej przejście w stan wzbudzony **102*** o właściwościach silnego reduktora, zdolnego do zredukowania kompleksu Ni(I) (lub Ni(II)) do Ni(0) (Schemat 2.34). W wyniku przeniesienia pojedynczego elektronu powstaje kationorodnik **110**, który ulega fragmentacji z utworzeniem rodnika alkilowego i soli pirydyniowej **111**. Siłą napędową etapu fragmentacji jest tworzenie stabilnego układu aromatycznego pirydyny. Rodnik alkilowy **14** w kolejnym etapie reaguje z kompleksem niklu z utworzeniem pochodnej nikloorganicznej **112**. Następcza oksydacyjna addycja bromku arylowego prowadzi do powstania pochodnej **113**, która w wyniku reduktywnej eliminacji zamyka cykl katalityczny wraz z utworzeniem produktu sprzęgania **107**. Dodatek słabej zasady – lutydyny – ma za zadanie wspomaganie etapu fragmentacji kationorodnika **110** poprzez jego deprotonowanie (nie jest jednak konieczny do jego zajścia).



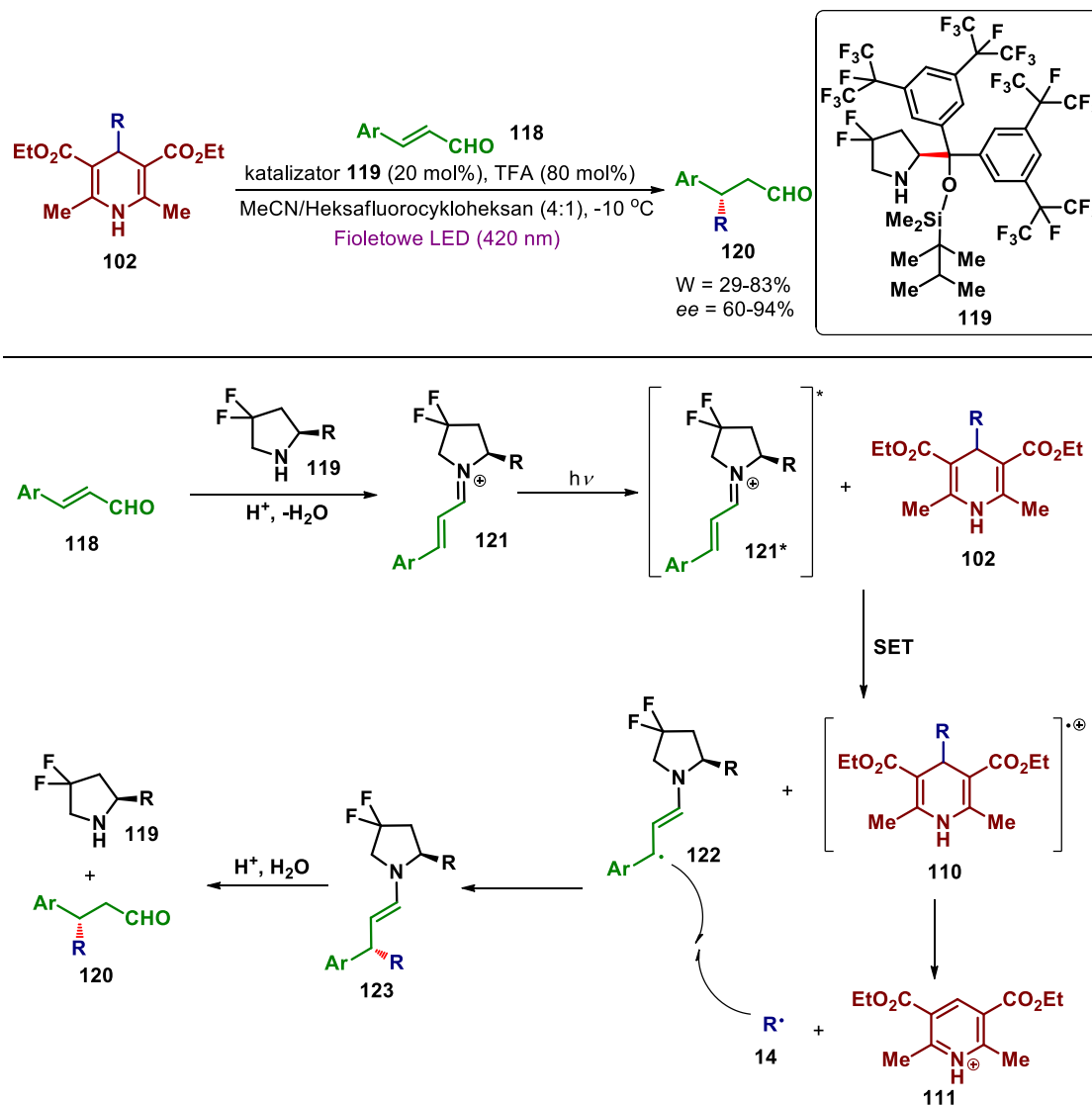
Schemat 2.34. Mechanizm fotochemicznego sprzęgania pomiędzy pochodnymi 1,4-DHP a bromkami aryłowymi.

Połączenie fotochemii i katalizy kompleksami metali przejściowych daje możliwość prowadzenia reakcji w sposób stereokontrolowany poprzez dobór odpowiedniego chiralnego liganda. W swoich badaniach Melchiorre zaprezentował możliwość przeprowadzenia enancjoselektywnego sprzęgania krzyżowego benzytowych pochodnych 1,4-DHP **114** z bezwodnikami kwasów karboksylowych **115** (Schemat 2.35).¹⁰⁴ Kluczem do sukcesu w tym przypadku okazało się zastosowanie liganda typu BOX **116**.



Schemat 2.35. Enancjoselektywne sprzęganie pomiędzy pochodnymi 1,4-DHP a bezwodnikami kwasów karboksylowych.

Melchiorre zaprezentował również inną strategię projektowania stereokontrolowanych reakcji fotochemicznych wykorzystując pochodne 1,4-DHP jako źródła rodników w enancjoselektywnej reakcji organokatalitycznego β -alkilowania pochodnych aldehydu cynamonowego **118** (Schemat 2.36).¹⁰⁵ Opracowana reakcja wykorzystuje chiralny kation iminiowy w stanie wzbudzonym jako silny utleniacz. W warunkach reakcji pochodna 1,4-DHP nie ulega wzbudzeniu, ponieważ zastosowano źródła światła fioletowego o większej długości fali ($\lambda = 420$ nm). W toku dalszych badań zakres stosowalności opracowanej metody został rozszerzony o enancjoselektywną reakcję acylowania, w której źródłem rodnika acylowego są benzoilowe pochodne 1,4-DHP.¹⁰⁶



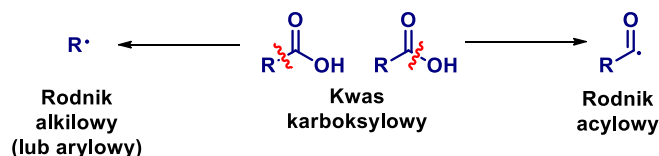
Schemat 2.36. Enancjoselektywna fotochemiczna reakcja β -alkilowania pochodnych aldehydu cynamonowego.

Mechanizm reakcji stanowi połączenie pomiędzy elementami typowymi dla reakcji fotokatalitycznych a chiralną katalizą iminiową. W pierwszym etapie zachodzi kondensacja aldehydu **118** z chiralną aminą **119**, dając sól iminiową **121**. Związek **121** ze względu na obecność sprzężonego układu wiązań π absorbuje promieniowanie w zakresie widzialnym, wykazując w stanie wzbudzonym

właściwości silnego utleniacza. Przeniesienie pojedynczego elektronu pomiędzy **121*** a pochodną 1,4-DHP **102** prowadzi do powstania stabilizowanego rodnika **122** i kationorodnika **110**, który ulega natychmiastowej fragmentacji. Stereoselektywne sprzężanie rodników **14** i **122** prowadzi do powstania enaminy **123**, która ulega w warunkach reakcji hydrolizie z utworzeniem produktu **120** i odtworzeniem katalizatora **119**. Ze względu na zawadę steryczną wywołaną dużym podstawnikiem w cząsteczce chiralnej aminy **119**, przyłączenie rodnika alkilowego zachodzi w sposób stereokontrolowany po mniej zatłoczonej stronie cząsteczki **123**. Przedstawione w mechanizmie sprzężanie typu rodnik-rodnik jest możliwe do przeprowadzenia w sposób selektywny tylko wtedy, kiedy jeden z rodników wykazuje wysoką stabilność (*persistent radical*) – w tym przypadku jest to rodnik **122**.

2.5. Grupa karboksylowa

W wyniku aktywacji kwasów karboksylowych można otrzymać dwa różne typy rodników węglowych – rodnik alkilowy (lub aryłowy) będący efektem dekarboksylacji oraz rodnik acylowy powstający na drodze rozerwania wiązania C(O)-O (Schemat 2.37). Selekttywne generowanie tych rodników wymaga zastosowania całkowicie innych metod aktywacji, dlatego rozdział ten podzielony został na dwa podrozdziały opisujące tworzenie rodników alkilowych i acylowych.



Schemat 2.37. Typy rodników węglowych otrzymywanych z kwasów karboksylowych.

2.5.1. Kwasy karboksylowe jako prekursorzy rodników alkilowych i aryłowych

Rodniki alkilowe mogą zostać otrzymane z kwasów karboksylowych na drodze dekarboksylacji w wyniku bezpośredniego utleniania anionu karboksylanowego. Podejście to zostało zastosowane przy wykorzystaniu katalizy fotoredoks w licznych pracach (m.in. zespołu MacMillana).^{7,107} Jako, że nie wymaga ono aktywacji grupy karboksylowej nie będzie ono przedmiotem dyskusji w tym rozdziale.

Ze względu na konieczność stosowania silnych utleniaczy (bądź katalizatorów fotoredoks opartych na kompleksach irydu) oraz zasady (w celu przeprowadzenia kwasu w postaci anionowej) strategia ta nie może być wykorzystywana w reakcjach wymagających warunków redukcyjnych, neutralnego bądź kwasowego pH, lub w przypadku substratów podatnych na utlenianie. Nie daje ono również zadowalających rezultatów w przypadku aryłowych kwasów karboksylowych, ze względu na niskie szybkości etapu dekarboksylacji w porównaniu z szybkością reakcji ubocznych. Dlatego też

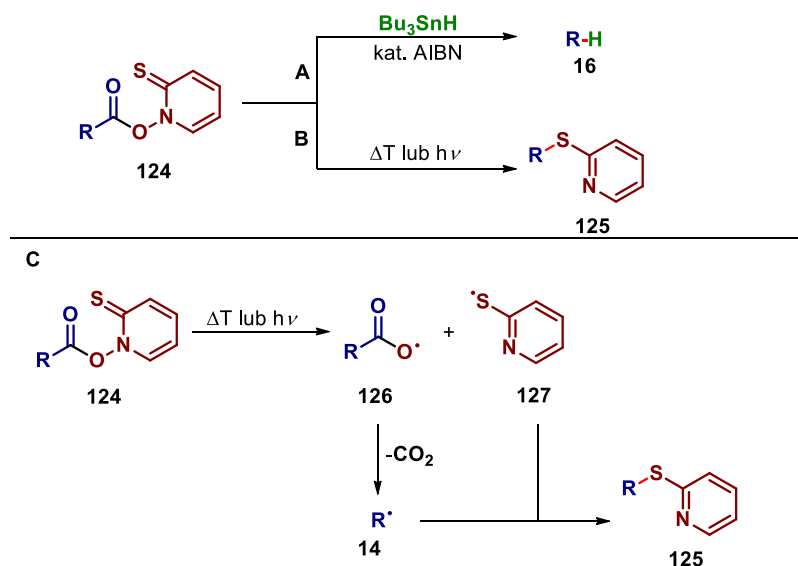
istnieje konieczność rozwoju metodologii opartych na aktywacji grupy karboksylowej, których przykładowe zastosowania zostaną przedstawione w poniższym rozdziale.

2.5.1.1. Estry Bartona

Wstęp

Początkiem zastosowania estrów *N*-hydroksypirydyno-2-tionu (estrów Bartona) **124** w reakcjach rodnikowego dekarboksylowania była praca opublikowana w 1983 przez brytyjskiego chemika i laureata Nagrody Nobla w dziedzinie chemii Dereka Bartona.⁴⁸ W pracy tej zaprezentował on zastosowanie powyższych estrów w reakcji usunięcia grupy karboksylowej zachodzącej w obecności Bu_3SnH oraz inicjatora reakcji rodnikowej (Schemat 2.38 A). Zauważył również, że w reakcji bez dodatku donora atomu wodoru estry **124** ulegają przegrupowaniu do sulfidów **125** pod wpływem działania podwyższonej temperatury bądź światła widzialnego (Schemat 2.38 B). Pod wpływem światła (bądź podwyższonej temperatury) słabe wiązanie N-O ulega homolitycznej dysocjacji, co prowadzi do rodnika karboksylanowego **126** oraz tiolanowego **127**. Rodnik **126** ulega szybkiej dekarboksylacji generując rodnik alkilowy **14**. W przypadku braku akceptora rodniki **14** i **127** ulegają rekombinacji z utworzeniem sulfidu **125** (Schemat 2.38 C).

Odkrycie poczynione przez Bartona dało początek licznym zastosowaniom estrów **124** w reakcjach fotochemicznych.

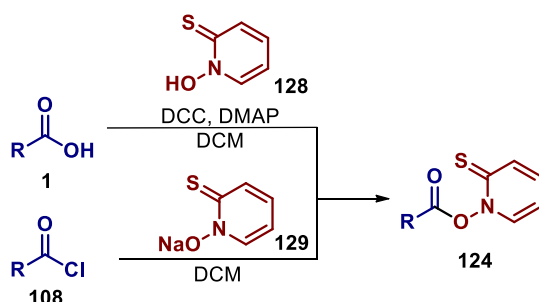


Schemat 2.38. (A) Reakcja dekarboksylowania Bartona. (B) Przegrupowanie estrów Bartona. (C) Mechanizm przegrupowania estrów Bartona.

Otrzymywanie

Estry Bartona otrzymuje się w reakcji kwasów karboksylowych z *N*-hydroksypirydyno-2-tionem (**128**) w warunkach standardowo używanych w syntezie estrów (np. reakcja Steglich'a) (Schemat

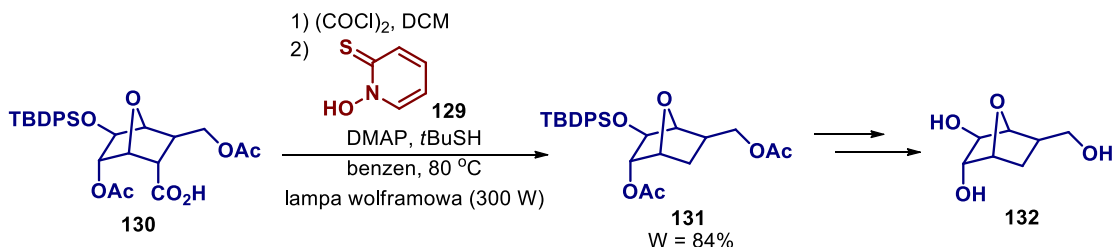
2.39).¹⁰⁸ Alternatywnie kwas karboksylowy może zostać przekształcony w chlorek acylu i poddany reakcji z solą sodową **129**. Estry Bartona często ulegają rozkładowi pod wpływem światła lub temperatury, co powoduje że powinny być przechowywane w ciemności, w niskiej temperaturze.



Schemat 2.39. Synteza estrów Bartona.

Zastosowanie w reakcjach fotochemicznych

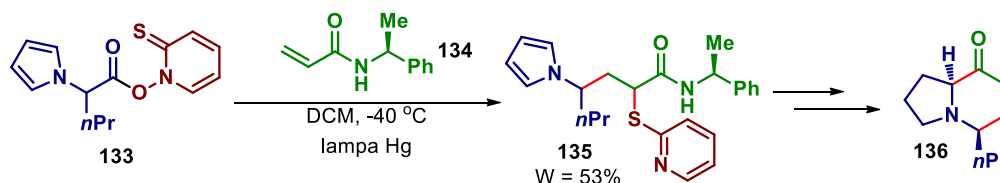
Ze względu na toksyczność pochodnych cyny wykorzystywanych w oryginalnej metodzie Bartona, jej zastosowanie w syntezie związków o znaczeniu biologicznym stanowi istotny problem. W związku z tym pojawiły się modyfikacje reakcji dekarboksylowania Bartona wykorzystujące inne źródła atomu wodoru. Przykładem może być zastosowanie tej reakcji jako jednego z kluczowych etapów w syntezie pochodnej galaktozy **132** o właściwościach przeciwgruźliczych (Schemat 2.40).¹⁰⁹ W przedstawionej syntezie jako źródło atomu wodoru wykorzystano tiol (*t*BuSH), a sam ester Bartona otrzymywany jest *in situ* z kwasu karboksylowego.



Schemat 2.40. Zastosowanie reakcji dekarboksylacji Bartona w syntezie związku o działaniu przeciwgruźliczym.

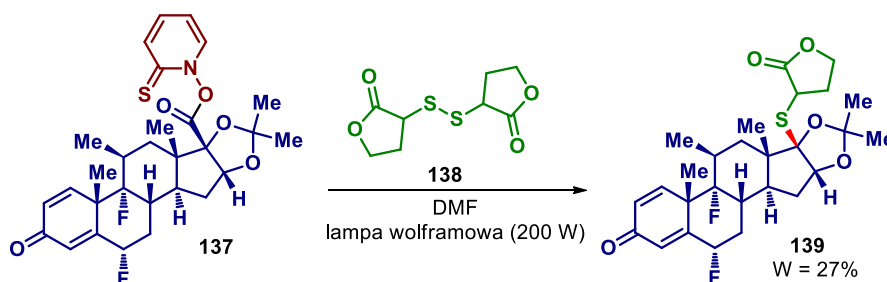
Estry Bartona znalazły zastosowanie w reakcjach tworzenia wiązań C-C. W przypadku kiedy reakcja prowadzona jest w obecności akceptorów Michaela, otrzymuje się produkty addycji Giesego. Jeśli reakcja zachodzi bez dodatku reduktora to zazwyczaj następuje dodatkowo utworzenie wiązania C-S w pozycji α względem grupy elektroakceptorowej na skutek rekombinacji rodników. Przykładem tego typu przemiany może być jeden z kluczowych etapów w syntezie alkaloidu **136** (Schemat 2.41).¹¹⁰ Jako, że końcowy produkt **136** nie zawiera w swojej strukturze sulfidu, wiązanie C-S zostało zerwane w jednym z kolejnych etapów na drodze redukcji NaBH₄ w obecności NiCl₂. W przypadkach zastosowania α -podstawionych akceptorów Michaela, ugrupowanie 2-tiopirydyłowe może zostać wykorzystane do odtworzenia wiązania podwójnego na skutek eliminacji w warunkach lekko kwasowych (często wystarczające jest poddanie produktu chromatografii kolumnowej na

SiO₂).¹¹¹ Dodatkowo, fotochemiczna reakcja estrów Bartona z akceptorami Michaela została wykorzystana do opracowania procedury wydłużania łańcucha kwasów cukrowych.¹¹²



Schemat 2.41. Zastosowanie estrów Bartona w reakcji tworzenia wiązania C-C.

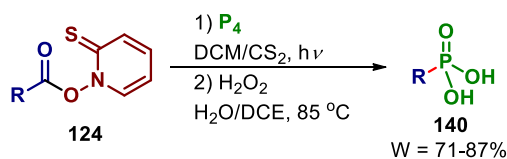
W literaturze opisano liczne przykłady zastosowania estrów Bartona w reakcjach tworzenia wiązań węgiel-heteroatom. Procopiou wykorzystał tę strategię w syntezie kortykosteroidu **139** o silnych właściwościach przeciwzapalnych, zawierającego ugrupowanie sulfidowe.¹¹³ Kluczowym etapem jest reakcja estru Bartona z disulfidem **138**. Stereoselektywny przebieg reakcji rodnikowej jest w tym przypadku wynikiem tworzenia termodynamicznie stabilniejszego układu *cis*-sprzężonych pierścieni pięciocłonowych (Schemat 2.42). W podobny sposób estry Bartona mogą zostać wykorzystane w syntezie selenidów.¹¹⁴



Schemat 2.42. Zastosowanie estrów Bartona w reakcji tworzenia wiązania C-S.

Innym przykładem są reakcje z donorami atomu halogenu. W obecności CBrCl₃ i światła białego estry Bartona ulegają reakcji dekarboksylatywnego bromowania. Zespół Wichy z IChO PAN wykorzystał tę reakcję jako jeden z kluczowych etapów w syntezie pochodnych witaminy D₃ w skali 50 g.¹¹⁵ Attardi i Taddei zastosowali reakcję tego typu w syntezie modyfikowanych peptydów na stałym podłożu.¹¹⁶ Otrzymywane bromki alkilowe były w kolejnych etapach poddawane funkcjonalizacji w reakcjach typu S_N2 w celu syntezy biblioteki tripeptydów.

Barton zauważył również, że naświetlanie estrów **124** w obecności fosforu białego daje pochodne fosforoorganiczne. Następnie utlenianie powstałych produktów pozwala na uzyskanie kwasów alkilofosfonowych (Schemat 2.43).¹¹⁷

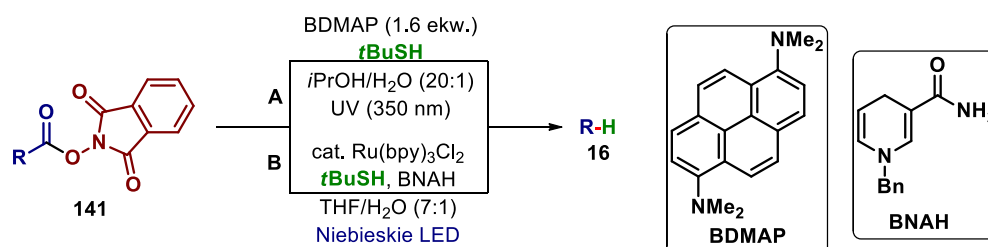


Schemat 2.43. Zastosowanie estrów Bartona w reakcji tworzenia wiązania C-P.

2.5.1.2. Redoks-aktywne estry

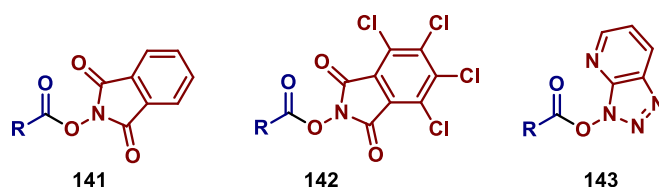
Wstęp

Mimo problemów związanych z zastosowaniem estrów Bartona wynikających z ich niskiej foto- i termostabilności zyskały one duże znaczenie w syntetycznej chemii organicznej. Badania nad zaprojektowaniem nowej generacji grup aktywujących dla kwasów karboksylowych, pozbawionych wad estrów Bartona, doprowadziły do opracowania redoks-aktywnych estrów. W 1988 roku Okada opublikował pracę wyprzedzającą o ponad 20 lat rozwój chemii organicznej, w której zaprezentował alternatywę dla reakcji dekarboksylowania Bartona, przy zastosowaniu estrów *N*-hydroksyftalimidu (NHPI) **141** (Schemat 2.44 A).⁵² W oryginalnej pracy zastosował on fotouczulacz absorbujący promieniowanie w zakresie bliskiego UV (350 nm), jednak już 4 lata później zaproponował katalityczną wersję reakcji wykorzystującą światło niebieskie i Ru(bpy)₃Cl₂ jako fotokatalizator (Schemat 2.44 B).¹¹⁸



Schemat 2.44. Dekarboksylowanie estrów NHPI.

W przeciwieństwie do estrów Bartona, które ulegają homolitycznej dysocjacji wiązania N-O w wyniku działania światła, redoks-aktywne estry wymagają etapu jednoelektronowej redukcji, która inicjuje fragmentację. Etap ten może być zainicjowany za pomocą fotokatalizatora, kompleksu metalu przejściowego (bez działania światła) lub innego reduktora. W wyniku tego redoks-aktywne estry zyskały na znaczeniu nie tylko w fotochemii, ale i w innych obszarach syntezy organicznej (np. w reakcjach katalizowanego metalami sprzężenia krzyżowego).¹¹⁹ Mimo, że większość reakcji z wykorzystaniem tego typu aktywacji została opracowana przy zastosowaniu estrów NHPI, termin redoks-aktywne estry odnosi się do szeregu związków wykazujących opisane powyżej właściwości (Schemat 2.45).

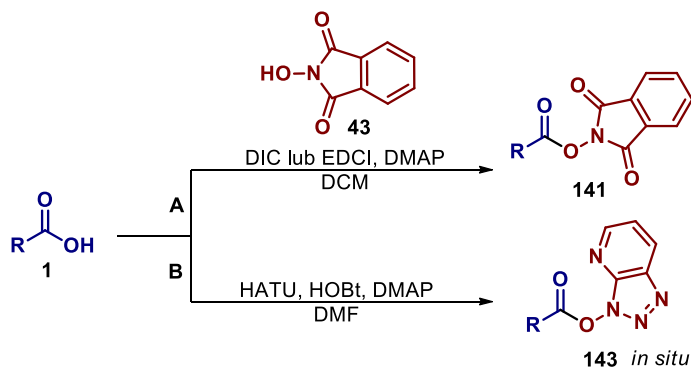


Schemat 2.45. Najczęściej stosowane redoks-aktywne estry.

Otrzymywanie

Redoks-aktywne estry mogą być otrzymywane z kwasów karboksylowych przy zastosowaniu metod typowych dla syntezy estrów. Najpopularniejsze jest zastosowanie sprzężenia typu Steglicha

przy wykorzystaniu takich odczynników jak EDCI lub DIC (Schemat 2.46).⁸ W niektórych przypadkach możliwe jest przeprowadzenie syntezy tych związków *in-situ*. Redoks-aktywne estry w większości przypadków są pozbawione wad estrów Bartona i mogą być z łatwością izolowane oraz przechowywane w temperaturze pokojowej. Wyjątkiem są estry typu **143**, które nie są izolowane ale syntezowane *in situ* przy zastosowaniu handlowo dostępnego odczynnika – HATU.



Schemat 2.46. Otrzymywani redoks-aktywnych estrów.

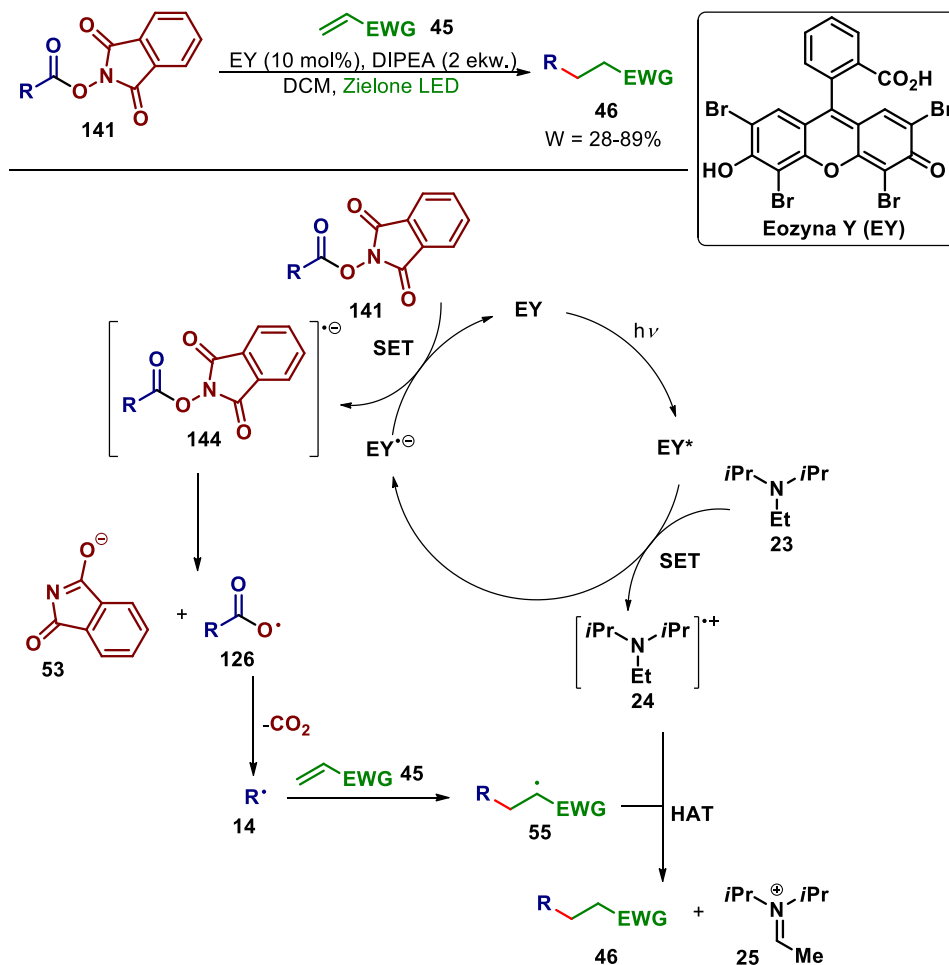
Zastosowanie w reakcjach fotochemicznych

Prace Okady z końca lat 80 XX wieku pozostały niezauważone, aż do początków obecnego wzrostu zainteresowania katalizą fotoredoks. W 2015 roku Overman zastosował warunki Okady do generowania trzeciorzędowych rodników alkilowych w fotokatalitycznej reakcji Giesego.¹²⁰ (Zastosowanie szczawianów NHPI przez zespół Overmana do aktywacji grupy hydroksylowej zostało opisane w rozdziale 2.3.2). Na początku 2016 roku Baran¹²¹ i Weix¹²² zastosowali estry NHPI w katalizowanych kompleksami Ni reakcjach sprzęgania krzyżowego. Prace te zapoczątkowały błyskawiczny wzrost zainteresowania tematyką związaną z redoks-aktywnymi estrami (w chwili obecnej badania opisujące ich zastosowania w różnych obszarach chemii organicznej liczą sobie kilkaset publikacji). Dodatkowo niespotykanie szybko zostały one wdrożone do programów badawczych prowadzonych przez firmy farmaceutyczne (m.in. LEO Pharma).¹²³ W tej części rozdziału opiszę ich wybrane zastosowania w syntetycznej fotochemii.

Okada i Overman w swoich pracach zastosowali jako fotokatalizator kompleksy rutenu. König dowiódł, że estry NHPI mogą ulegać redukcji również przy użyciu organicznych fotokatalizatorów. Wykazał, że nietoksyczny barwnik - eozyna Y, katalizuje fotochemiczną reakcję Giesego pozwalając na uzyskanie produktów z wydajnościami porównywalnymi jak przy użyciu $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (Schemat 2.47).¹²⁴

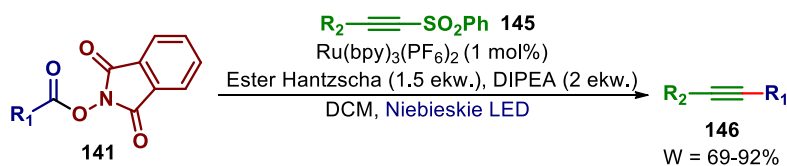
Zaproponowany mechanizm reakcji zakłada, że eozyna Y w stanie wzbudzonym utlenia trzeciorzędową aminę (DIPEA) **23** do karbokationu **24** i anionorodnika eozyny, który jest w stanie przenieść pojedynczy elektron na ester NHPI, zamykając cykl katalityczny. Powstały anionorodnik **144** ulega fragmentacji z utworzeniem anionu **53** i, po etapie dekarboksylacji, rodnika alkilowego.

Nukleofilowy rodnik **14** reaguje z akceptorem Michaela **45**, z utworzeniem rodnika **55**, który w wyniku przeniesienia atomu wodoru z kationorodnika **24** tworzy produkt reakcji **46**.



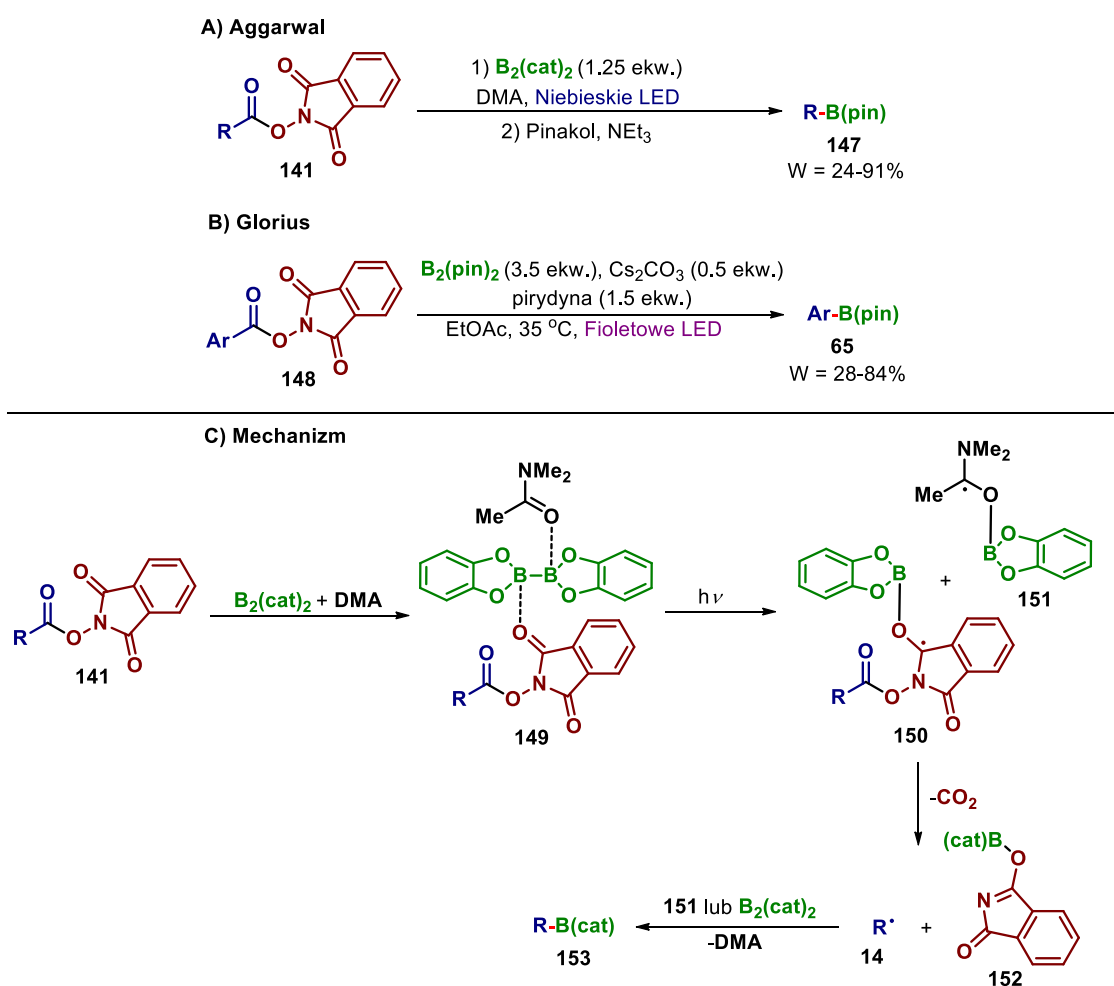
Schemat 2.47. Zastosowanie estrów NHPI w katalizowanej eozyną Y reakcji Giesego.

Redoks-aktywne estry zastosowano również w innych typach reakcji prowadzących do powstania wiązań C-C. Song wykorzystał katalizowaną kompleksem irydu reakcję estrów NHPI z eterami silylowymi enoli w syntezie ketonów arylowo-alkilowych.¹²⁵ Innym przykładem może być ich zastosowanie w reakcji alkilowania typu Minisciiego ubogich w elektrony heterocykli.¹²⁶ Chen zastosował warunki Okady do opracowania reakcji dekarboksylatywnego alkinylowania estrów NHPI z sulfonami alkinylo-phenylowymi **145** (Schemat 2.48).¹²⁷ Redoks-aktywne estry znalazły również liczne zastosowania w funkcjonalizacji produktów o znaczeniu biologicznym m.in. peptydów.¹²⁸



Schemat 2.48. Estry NHPI w reakcji tworzenia wiązania C(sp)³-C(sp).

W świetle szerokiego zastosowania w przemyśle farmaceutycznym reakcji sprzęgania typu Suzuki, rozwój metodologii syntezy estrów boronowych ma niezwykle istotne znaczenie. Li wykorzystał alkilowe estry NHPI w fotokatalitycznej syntezie alkilowych estrów boronowych w obecności katalizatora irydowego.¹²⁹ Niedługo później Aggarwal udowodnił, że podobna reakcja jest możliwa do zrealizowania bez udziału fotokatalizatora, ponieważ estry typu **141** są w stanie tworzyć, absorbujące światło widzialne, kompleksy akceptorowo-donorowe z bis(katecholato)diborem (Schemat 2.49 A).¹³⁰ Glorius rozszerzył zakres stosowalności tej metody o aryłowe redoks-aktywne estry wykorzystując kompleks bis(pinakolato)diboru z pirydyną i światło w zakresie fioletowym (Schemat 2.49 B).¹³¹

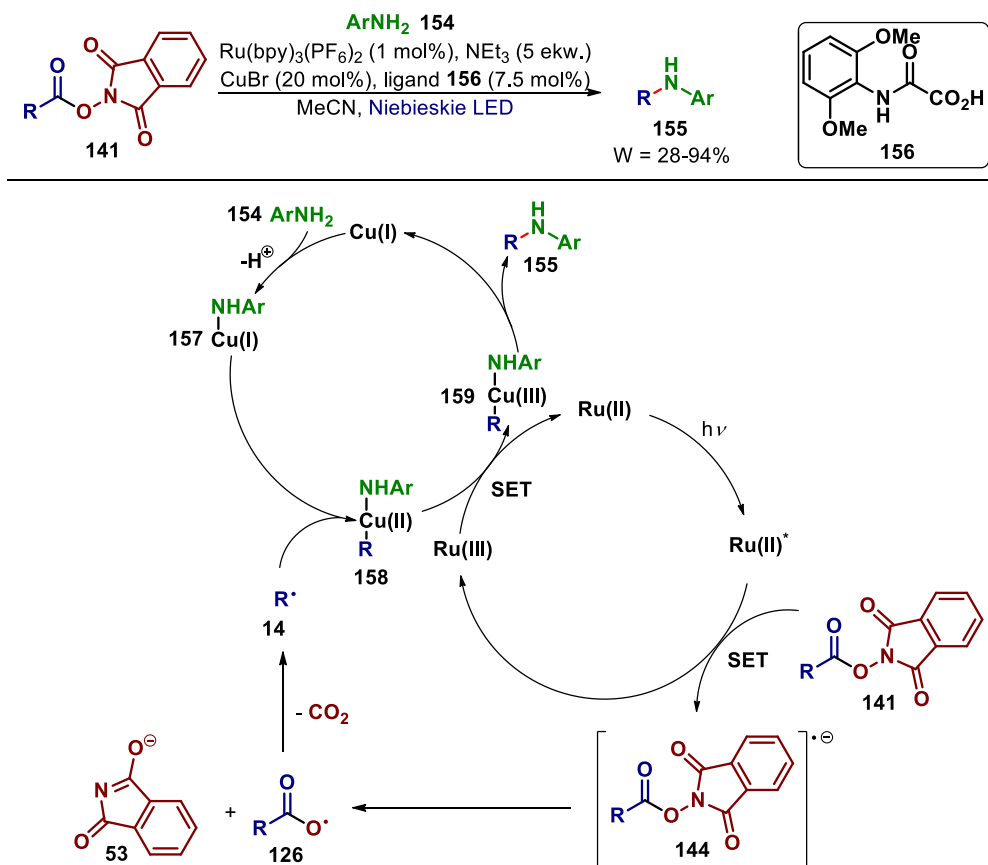


Schemat 2.49. Estry NHPI w reakcji tworzenia wiązania C-B.

Zaproponowany przez Aggarwala mechanizm reakcji zakłada tworzenie kompleksu donorowo-akceptorowego **149** pomiędzy cząsteczkami estru NHPI **141**, $B_2(cat)_2$ i rozpuszczalnikiem – DMA. W wyniku działania światła kompleks ten ulega homolitycznej dysocjacji z rozerwaniem wiązania B-B i utworzeniem rodników **150** i **151**. Rodnik **150** ulega fragmentacji połączonej z dekarboksylacją, która generuje rodnik alkilowy i ester boronowy **152**. W warunkach reakcji rodnik alkilowy może

rekombinować ze stabilizowanym rodnikiem **151** lub reagować z cząsteczką $B_2(\text{cat})_2$ z utworzeniem produktu **153**.

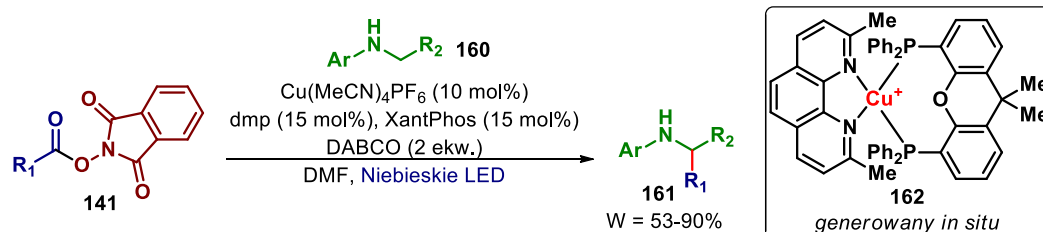
Hu wykorzystał połączenie katalizy fotoredoks z katalizą kompleksami miedzi do zaprojektowania reakcji dekarboksylatywnego aminowania (Schemat 2.50).^{132,133} Opracowany układ katalityczny zastosował również w reakcji tworzenia wiązania C-O pomiędzy redoks aktywnymi estrami a fenolami.¹³⁴



Schemat 2.50. Estry NHPI w reakcji tworzenia wiązania C-N.

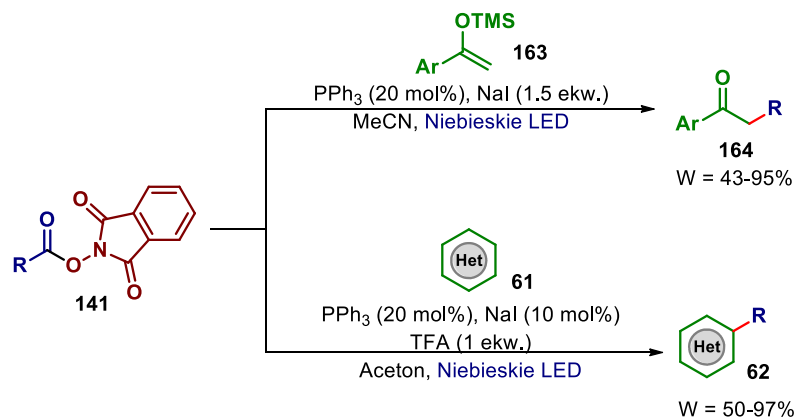
Zaproponowany przez autorów mechanizm przedstawia działanie układu katalitycznego. Kompleks $\text{Ru}(\text{II})$ w stanie wzbudzonego utlenienia redoks-aktywny ester do anionorodnika **144**, który w wyniku fragmentacji daje rodnik alkilowy **14**. Jednocześnie w warunkach reakcji kompleks $\text{Cu}(\text{I})$ ulega reakcji wymiany liganda z pochodną aniliny **154**, w wyniku czego powstaje aminakompleks **157**, zdolny do wyłapania rodnika alkilowego. Powstały kompleks $\text{Cu}(\text{II})$ **158** zostaje za pomocą utlenionej formy fotokatalizatora utleniony do związku $\text{Cu}(\text{III})$ **159**, co zamyka cykl fotokatalityczny. Kompleksy $\text{Cu}(\text{III})$ dużo łatwiej ulegają etapowi reduktywnej eliminacji niż $\text{Cu}(\text{II})$ – pozwala to na powstanie produktu **155** i odtworzenie $\text{Cu}(\text{I})$, jednocześnie zamykając cykl katalityczny Cu .

Kompleksy miedzi mogą być również z powodzeniem stosowane jako fotokatalizatory. Wang wykorzystał generowany *in situ* katalizator Cu **162** w reakcji α -alkilowania amin **160** estrami NHPI (Schemat 2.51).¹³⁵



Schemat 2.51. Reakcja α -alkilowania amin przy zastosowaniu fotokatalizatora Cu **162**.

Fu odkrył, że trifenylofosfina w obecności NaI tworzy z estrami NHPI kompleksy donorowo-akceptorowe zdolne do absorpcji światła niebieskiego. Następnie zaprezentował zastosowanie tego odkrycia do opracowania reakcji alkilowania sililowych eterów enoli oraz ubogich w elektrony heterocykli, uzyskując konkurencyjne rezultaty w porównaniu do wcześniej opublikowanych reakcji wymagających zastosowania fotokatalizatora irydowego (Schemat 2.52).¹³⁶

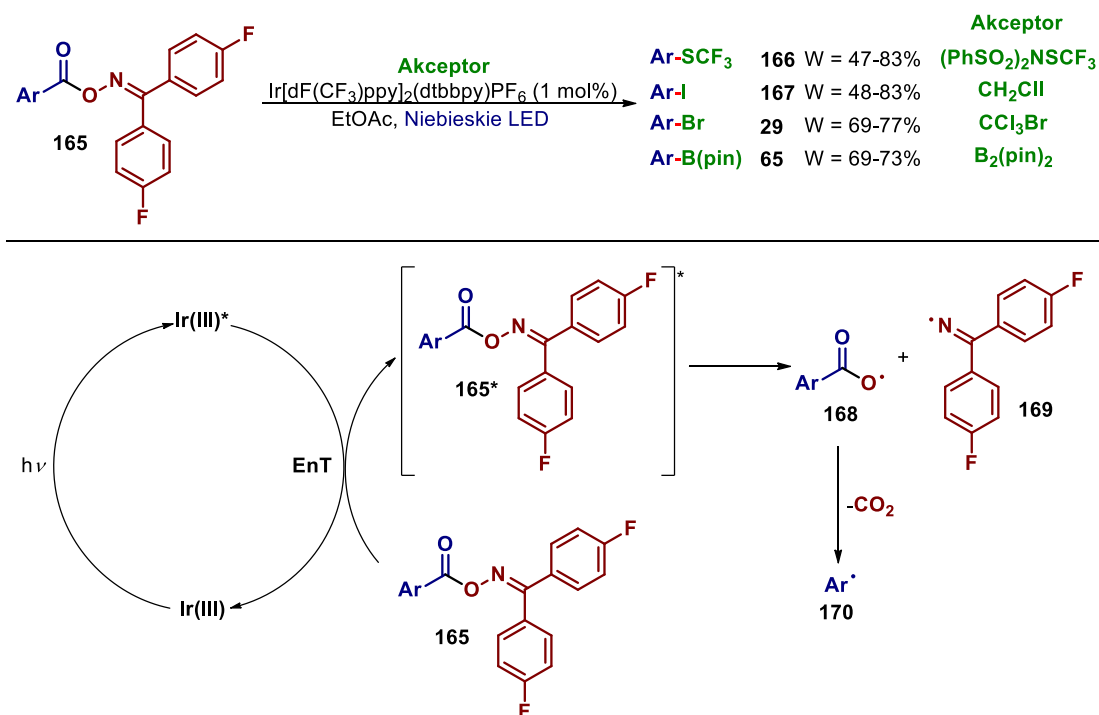


Schemat 2.52. Reakcje redoks-aktywnych estrów wykorzystujące kompleks-donorowo akceptorowy z PPh₃ i NaI.

2.5.1.3. Inne metody aktywacji

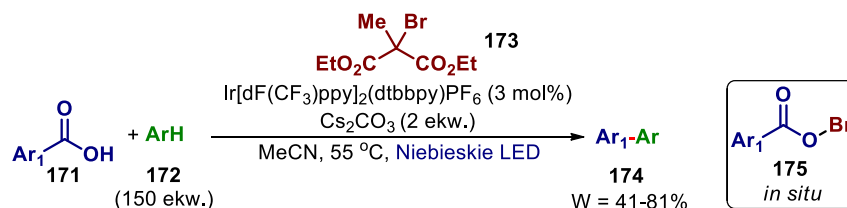
Opisane we wcześniejszym podrozdziale reakcje w znaczącej większości ograniczone są do redoks-aktywnych estrów utworzonych z alkilowych kwasów karboksylowych. Ze względu na mniejszą stabilność rodników arylowych, fragmentacja estrów arylowych zachodzi znacznie wolniej (lub w ogóle nie zachodzi), co prowadzi do szeregu reakcji ubocznych. Z myślą o rozwiązaniu tego problemu Glorius zaprojektował estry typu **165**, które mogą być z powodzeniem stosowane do generowania zarówno rodników alkilowych jak i arylowych (Schemat 2.53).¹³⁷ Jest to możliwe ponieważ, w przeciwieństwie do redoks-aktywnych estrów, których fragmentacja inicjowana jest w wyniku jednoelektronowej redukcji, estry **165** generują rodniki w procesie wywołanym przeniesieniem energii (EnT) z fotokatalizatora. Powstający oprócz rodnika arylowego (bądź alkilowego) rodnik iminylowy **169** ulega dimeryzacji lub przeniesieniu atomu wodoru z cząsteczki rozpuszczalnika. Glorius zaprezentował zastosowanie tego typu estrów w szeregu reakcji prowadzących do sfunkcjonalizowanych arenów. Ponadto wykazał on, że w reakcjach z akceptorami

Michaela, podobnie jak estry Bartona, estry **165** prowadzą do produktów α,β -difunkcjonalizacji wiązania podwójnego (rodnik alkiłowy przyłącza się w pozycji β , a iminyłowy **169** w pozycji α).¹³⁸



Schemat 2.53. Estry **165** w reakcjach dekarboksylatywnej funkcjonalizacji pierścieni aromatycznych.

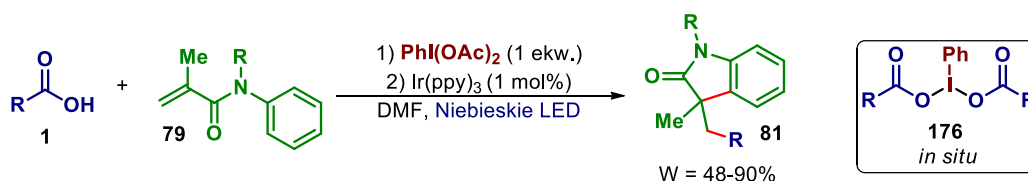
Innym podejściem do generowania rodników aryłowych z pochodnych kwasu benzoowego jest opracowania przez Gloriusa fotokatalityczna wersja reakcji Borodina-Hunsdieckerów (Schemat 2.54).¹³⁹ Podobnie jak w klasycznej reakcji, reaktywnym produktem pośrednim jest ester kwasu bromowego(I) **175**. Jako źródło bromu w tej reakcji Glorius wykorzystał 2-bromo-2-metylomalonian dietylu (**173**). Zaletami reakcji fotokatalitycznej w porównaniu do klasycznej są brak konieczności stosowania stechiometrycznej ilości soli srebra (lub rtęci) i łagodne warunki, natomiast jej wadą konieczności stosowania bardzo dużego nadmiaru akceptora rodnika.



Schemat 2.54. Fotokatalityczna wersja reakcji Borodina-Hunsdieckerów.

Alternatywną strategią wykorzystującą aktywację kwasów karboksylowych *in situ* jest zastosowanie związków jodu(III). Handlowo dostępne dikarboksylany jodu(III) np. PIDA w obecności kwasów karboksylowych ulegają reakcji wymiany liganda co prowadząc do pochodnych **176** (Schemat 2.55). Związki te podobnie jak redoks-aktywne estry ulegają fragmentacji inicjowanej etapem jednoelektronowej redukcji. Zhu wykorzystał to podejście do opracowania rodnikowej reakcji

addycji/cyklizacji.¹⁴⁰ Ponadto stosując przepływowy fotoreaktor zespół Jamisona opracował reakcję kwasów karboksylowych z izonitrylami aryłowymi w obecności PIDA, prowadzącą do powstania pochodnych chinoliny i chinoksaliny.¹⁴¹



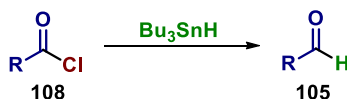
Schemat 2.55. Zastosowanie dikarboksylianów jodu(III) w fotokatalitycznej reakcji rodnikowej addycji/cyklizacji.

2.5.2. Kwasy karboksylowe jako prekursorzy rodników acylowych

2.5.2.1. Chlorki acylowe

Wstęp

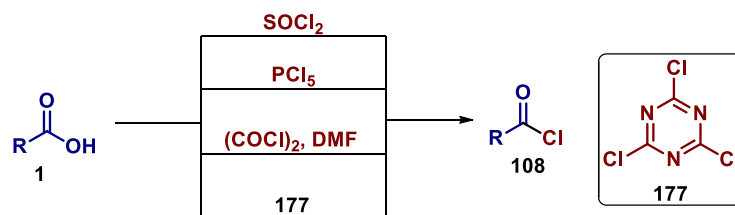
Chlorki acylowe są elektrofilowymi pochodnymi kwasów karboksylowych szeroko używanymi w syntezie organicznej. W wyniku jednoelektronowej redukcji ulegają one fragmentacji z utworzeniem nukleofilowego rodnika acylowego, co wykorzystywane jest często jako metoda pozwalająca na odwrócenie ich naturalnej polarności. Jedną z pierwszych prac prezentujących zastosowanie chlorków acylowych w reakcjach rodnikowych była, opublikowana w 1960 roku przez Kuivile'a, metoda ich redukcji do aldehydów związkami cyanoorganicznymi (Schemat 2.56).¹⁴² Badania mechanistyczne przeprowadzone w kolejnych latach udowodniły, że kluczowym etapem reakcji jest tworzenie rodnika acylowego.¹⁴³



Schemat 2.56. Reakcja rodnikowej redukcji chlorków acylowych do aldehydów.

Otrzymywanie

Najpopularniejsze metody pozwalające na przekształcenie kwasów karboksylowych w chlorki acylowe polegają na zastosowaniu chlorku tionylu (SOCl_2),¹⁴⁴ chlorku fosforu(V),¹⁴⁵ lub chlorku oksalilu z dodatkiem DMF (warunki Vilsmeiera).¹⁴⁶ W reakcjach tych produktem ubocznym jest HCl. W przypadku substratów wrażliwych na działanie mocnych kwasów możliwe jest zastosowanie chlorku cyjanurowego (177) (Schemat 2.57).¹⁴⁷

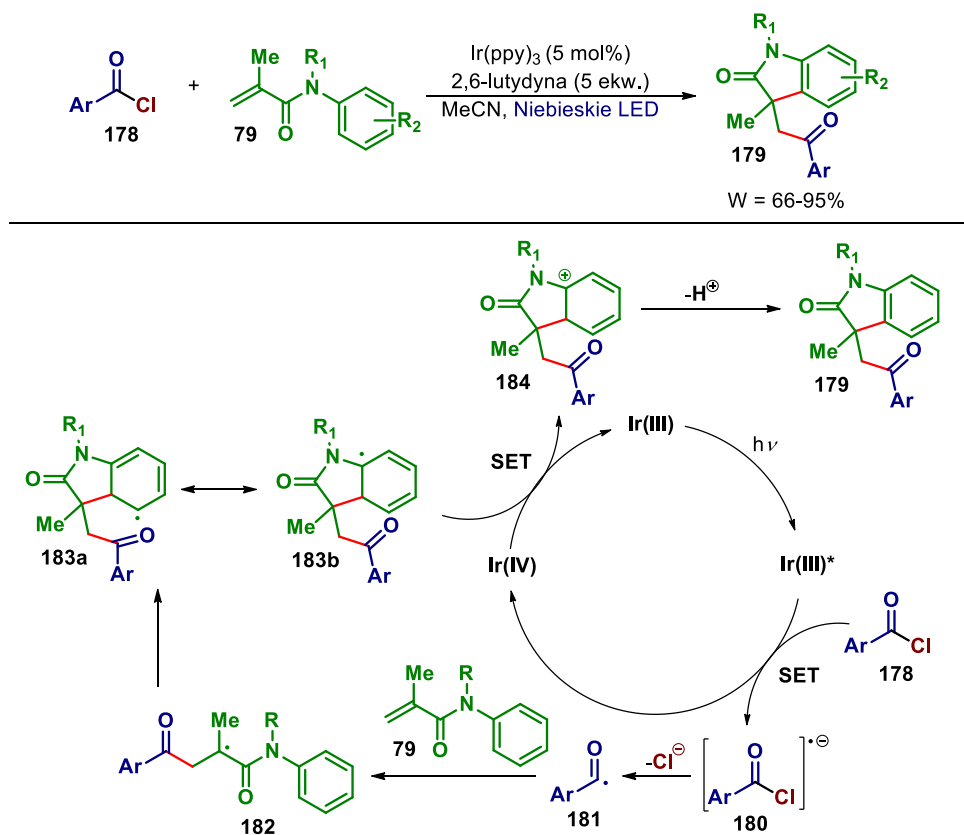


Schemat 2.57. Otrzymywanie chlorków acylowych.

Zastosowania w reakcjach fotochemicznych

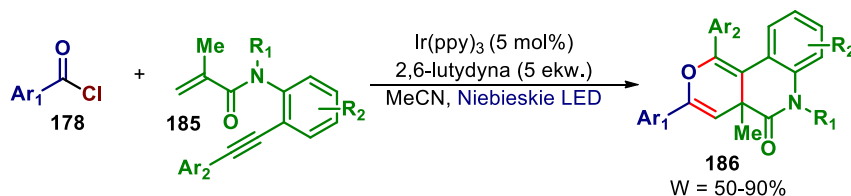
W obszarze badań nad katalizą fotoredoks chlorki acylowe znalazły szerokie zastosowanie w rodnikowych reakcjach addycji/cyklizacji.

Xu wykorzystał pochodne chlorku benzoilu w fotokatalitycznej reakcji z *N*-aryloakryloamidami **79** prowadzącej do pochodnych oksoindolu **179** (Schemat 2.58).¹⁴⁸ Mechanizm reakcji zakłada redukcję chlorku acylowego za pomocą fotokatalizatora w stanie wzbudzonym, a następnie powstały anionorodnik **180** ulega fragmentacji z utworzeniem rodnika acylowego **181** i anionu chlorkowego. Nukleofilowy rodnik **181** ulega addycji do elektrofilowego wiązania akryloamidu **79**, a następnie, poprzez rodnik trzeciorzędowy **182**, cyklizacji *5-exo-trig*. Zdelokalizowany rodnik **183a** zostaje utleniony przez kompleks Ir(IV) do karbokationu **184**, który w obecności słabej zasady (2,6-lutydyny) ulega deprotonowaniu z utworzeniem produktu **179**.



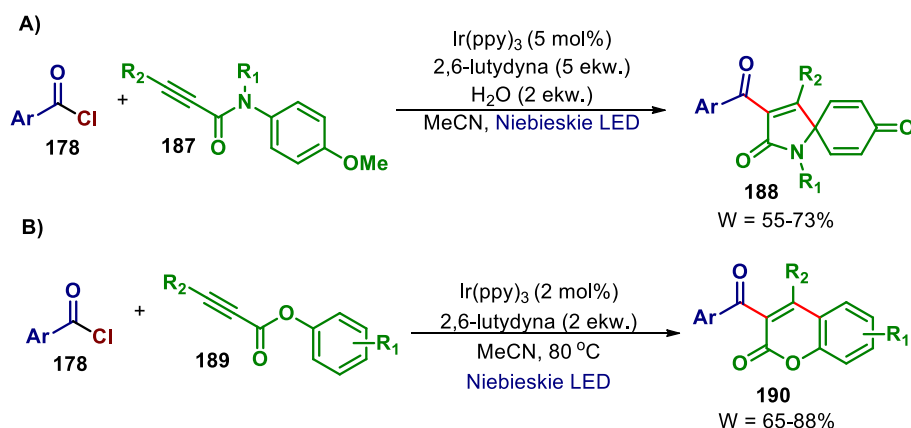
Schemat 2.58. Chlorki acylowe w fotokatalitycznej reakcji rodnikowej addycji/cyklizacja.

W toku dalszych badań Xu wykazał, że zastosowanie jako substratów w powyższej reakcji 1,7-enynów **185** prowadzi do powstania tricyklicznych pochodnych piranu **186** (Schemat 2.59).¹⁴⁹ Wynika to z preferencji trzeciorzędowego rodnika (podobnego jak **182**) do cyklizacji 6-*exo-dig*, która w przeciwieństwie do 5-*exo-trig*, nie wiąże się z dearomatyzacją pierścienia.



Schemat 2.59. Fotokatalitycznej synteza tricyklicznych pochodnych piranu **186**.

Tang zbadał reaktywność rodników acylowych, generowanych w podobnych warunkach, względem pochodnych kwasu propynowego. W przypadku amidów **187**, będących pochodnymi *p*-anizydyny, otrzymał on spirocykliczne produkty **188** (Schemat 2.60 A),¹⁵⁰ natomiast w reakcji z estrami fenoli **189** pochodne kumaryny **190** (Schemat 2.60 B).¹⁵¹ W obu przypadkach następuje rodnikowa cyklizacja 5-*exo-trig*, jednak w przypadku estrów następuje po niej etap 1,2-migracji prowadzący do ekspansji pierścienia.



Schemat 2.60. Fotokatalityczne reakcje chlorków acylowych z pochodnymi kwasu propynowego.

2.5.2.2. Bezwodniki kwasów karboksylowych

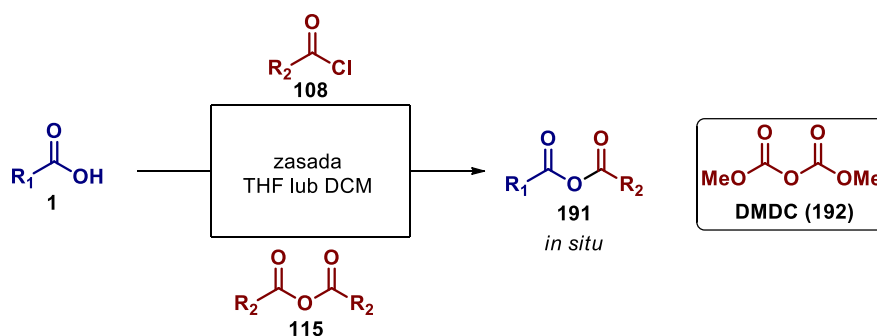
Wstęp

Podobnie jak chlorki acylowe, bezwodniki kwasów karboksylowych w wyniku jednoelektronowej redukcji ulegają fragmentacji z utworzeniem rodnika acylowego. Główną wadą związaną z zastosowaniem symetrycznych bezwodników jest bezproduktywna utrata połowy cząsteczki wynikająca z mechanizmu fragmentacji (połowa bezwodnika ulega eliminacji w postaci karboksylanu). Stanowi to znaczący problem w przypadku zastosowania tej metody aktywacji do funkcjonalizacji cennych kwasów karboksylowych m.in. związków naturalnych, leków lub w

końcowych etapach wieloetapowych syntez. Dlatego, też obecnie rozwój tej metodologii opiera się w głównej mierze na zastosowaniu niesymetrycznych (mieszanych) bezwodników. Z tym wiąże się inny problem, jakim jest osiągnięcie selektywnej fragmentacji dającej tylko pożądany z dwóch możliwych rodników acylowych. W związku z tym oba fragmenty acylowe obecne w cząsteczce bezwodnika muszą znacznie różnić się właściwościami. Jako, że zazwyczaj fragmentacja zachodzi z utworzeniem bardziej stabilnego rodnika acylowego – metodologia ta jest szczególnie często stosowana do generowania arylowych rodników acylowych (które są stabilniejsze od alkilowych).

Otrzymywanie

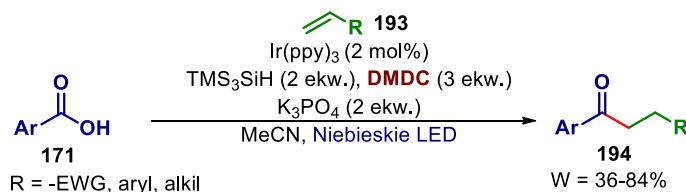
Ze względu na wysoką podatność na hydrolizę, niesymetryczne bezwodniki kwasów karboksylowych są w większości przypadków syntezowane *in situ* w reakcji odpowiednich kwasów karboksylowych z chlorkiem acylowym, bądź symetrycznym bezwodnikiem (Schemat 2.61).¹⁵² Najpowszechniej stosowanym w fotokatalizie odczynnikiem wykorzystywanym w celu generowania mieszanych bezwodników jest diwęglan dimetylu (DMDC) (**192**).



Schemat 2.61. Synteza niesymetrycznych bezwodników kwasów karboksylowych.

Zastosowania w reakcjach fotochemicznych

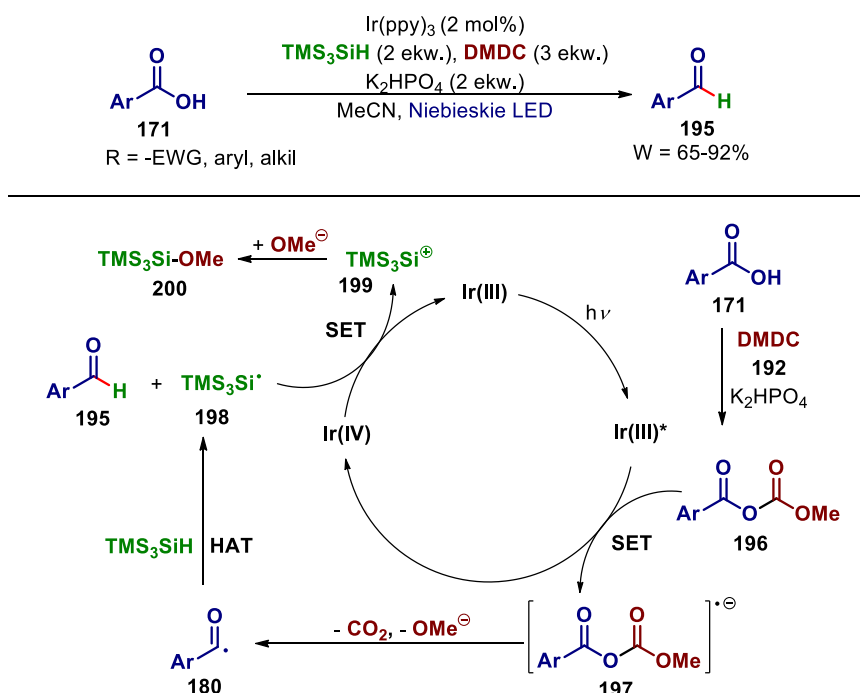
Stosując aktywację kwasów karboksylowych za pomocą DMDC (**192**), Zhu opracował fotokatalityczną reakcję hydroacylowania olefin (Schemat 2.62).¹⁵³ Reakcja została z powodzeniem zastosowana do β -funkcjonalizacji aktywowanych alkenów (akceptorów Michaela i styrenów), natomiast w przypadku nieaktywowanych substratów produkty tworzyły się z niskimi wydajnościami (< 35%). Zastosowanie *ortho*-aryloarylowych kwasów karboksylowych prowadziło do pochodnych fluorenonu, będących efektem wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji rodnika acylowego.¹⁵⁴



Schemat 2.62. Fotokatalityczne hydroacylowanie alkenów przy wykorzystaniu aktywacji za pomocą DMDC.

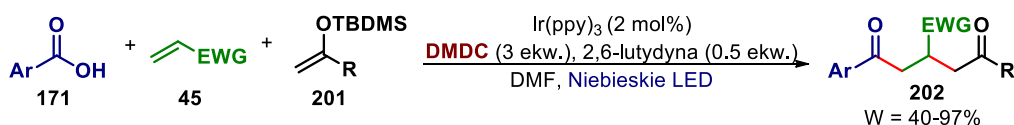
Selektywna redukcja kwasów karboksylowych do aldehydów stanowi znaczące wyzwanie nawet dla współczesnej syntezy organicznej. Wykorzystanie fotokatalizy w połączeniu z aktywacją za pomocą DMDC (**192**) pozwoliło na opracowanie metody pozwalającej na rozwiązanie tego problemu (Schemat 2.63).¹⁵⁵ Ponadto reakcja zachodzi selektywnie w obecności innych, podatnych na redukcję grup funkcyjnych takich jak np. terminalne alkiny, czy ketony.

Zaproponowany mechanizm reakcji zakłada, że generowany *in situ* mieszany bezwodnik **196**, jest redukowany za pomocą fotokatalizatora w stanie wzbudzonym do anionorodnika **197**, a następnie jego fragmentacja prowadzi do powstania rodnika acylowego **180**. Przeniesienie atomu wodoru pomiędzy TMS₃SiH a rodnikiem **180**, daje aldehyd i rodnik krzemowy **198**, który jest utleniany kompleksem Ir(IV). Powstały kation **199** reaguje z metanolanem tworząc stabilny silan **200**.



Schemat 2.63. Fotokatalityczna metoda redukcji arylowych kwasów karboksylowych do aldehydów.

Wallentin zastosował fotokatalityczną metodę aktywacji za pomocą DMDC (**192**) do opracowania trójkomponentowej reakcji kwasu karboksylowego z akceptorem Michaela i silylowym eterem enolu (Schemat 2.64).¹⁵⁶ Selektyność w tej reakcji jest wynikiem różnej „filowości” powstających rodników – nukleofilowy rodnik acylowy reaguje preferencyjnie z elektrofilowym akceptorem Michaela, a powstały w wyniku tego elektrofilowy rodnik α-karbonylowy z nukleofilowym eterem enolu.



Schemat 2.64. Trójkomponentowa reakcja fotokatalityczna oparta na aktywacji za pomocą DMDC.

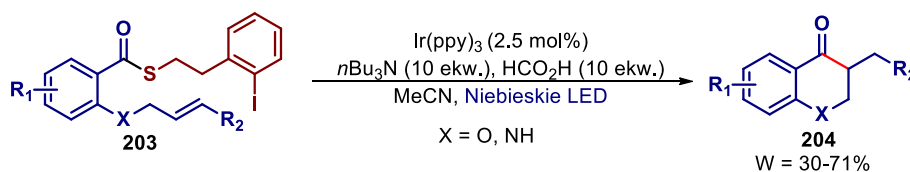
Dodatkowo, zespół Wallentina zastosował aktywację kwasów karboksylowych za pomocą Boc_2O w obecności MgCl_2 jako kwasu Lewisa, w rodnikowej addycji/cyklizacji prowadzącej do pochodnych oksoindolu.¹⁵⁷ Zaletą tej reakcji, w porównaniu z analogiczną, wykorzystującą chlorki acylowe (Schemat 2.58, rozdział 2.5.2.1) jest możliwość zastosowania dziesięciokrotnie mniejszej ilości katalizatora irydowego.

2.5.2.3. Inne metody aktywacji

Wśród innych metod generowania rodników acylowych z kwasów karboksylowych należy w szczególności wyróżnić te oparte na związkach pierwiastków trzeciego okresu bloku *p* (Si, P, S).

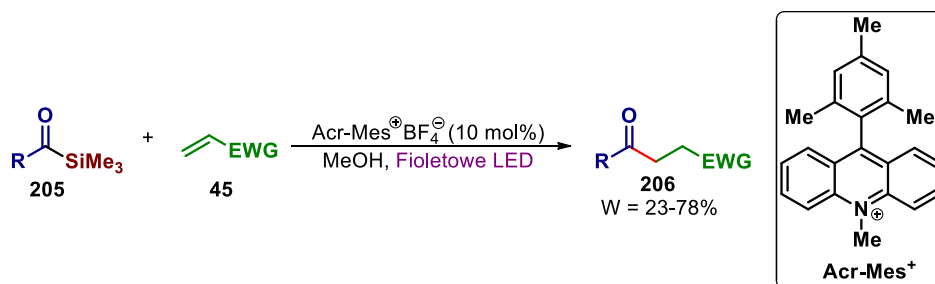
Ze względu na mniejszą siłę wiązania C-S niż C-O, tioestry są znacznie bardziej podatne na homolityczną dysocjację z utworzeniem rodnika acylowego. Jednakże, ze względu na brak absorpcji w zakresie widzialnym generowanie rodników z większości typów tioestrów wymaga stosowania promieniowania w zakresie UV.¹⁵⁸ Wyjątkiem są tioestry zawierające w swej strukturze chromofor. Przykładowo, Penn wykazał, że możliwe jest homolityczne rozerwanie wiązania C-S w tioestrach naftylowych, co w obecności donora atomu wodoru (1,4-cykloheksadienu) pozwala na syntezę aldehydów.¹⁵⁹ Proces ten jest jednak wysoce nieefektywny i wymaga długich czasów reakcji (>100 h).

W przypadku katalizy fotoredoks wykorzystanie tioestrów ograniczone jest prawie wyłącznie do reakcji wewnątrzcząsteczkowych. Przykładowo, McErlan wykorzystał tioestry typu **203** w fotokatalitycznej reakcji rodnikowej cyklizacji 6-*exo*-trig, prowadzącej do pochodnych chromanonu lub chinolinonu **204** (Schemat 2.65).¹⁶⁰ Próby zastosowania powyższych warunków w międzycząsteczkowej reakcji addycji do alkenów, nawet przy bardzo dużym nadmiarze akceptora rodnika (50 ekw.), prowadziły do uzyskania produktów z niskimi wydajnościami (< 30%).



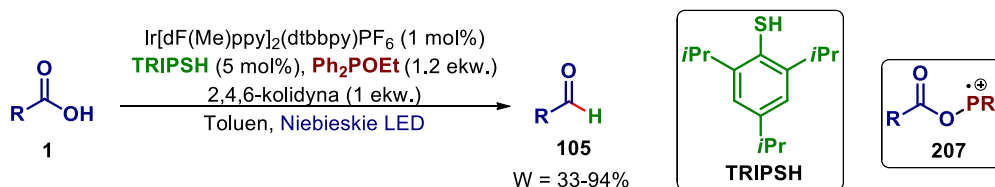
Schemat 2.65. Zastosowanie tioestrów w fotokatalitycznej reakcji rodnikowej cyklizacji.

W przeciwieństwie do opisanych w tym rozdziale metod, opartych na jednoelektronowej redukcji w celu wytworzenia rodnika acylowego, silany acylowe **205** ulegają fragmentacji w wyniku utleniania (Schemat 2.66). Fagnoni wykorzystał tę reaktywność do opracowania reakcji acylowania ubogich w elektrony olefin.¹⁶¹ Jako fotokatalizator wykorzystał on pochodną akrydyny ($\text{Acr-Mes}^+\text{BF}_4^-$) – o właściwościach silnego utleniacza w stanie wzbudzonym. Wykazał również, że ta sama reakcja może być katalizowana przez sól kwasu wolframowego – $(n\text{Bu}_4\text{N})_4\text{W}_{10}\text{O}_{32}$ (TBADT) – jednakże wymaga to zastosowania promieniowania UV.



Schemat 2.66. Wykorzystanie silanów acylowych w katalizie fotoredoks.

Podobnie jak w przypadku aktywacji grupy hydroksylowej (rozdział 2.3.4) kationorodnik fosforanylowy **207**, utworzony w wyniku reakcji kwasu karboksylowego z kationorodnikiem fosfinylowym, łatwo ulega β -fragmentacji z utworzeniem rodnika acylowego. Doyle zastosowała ten typ aktywacji do opracowania warunków pozwalających na selektywną redukcję kwasów karboksylowych do aldehydów (Schemat 2.67).⁹⁴ Z kolei Zhu opracował fotokatalityczną reakcję acylowania typu Giesego zachodzącą w podobnych warunkach.¹⁶²



Schemat 2.67. Redukcja kwasów karboksylowych do aldehydów zachodząca poprzez kationorodnik fosfinylowy **207**.

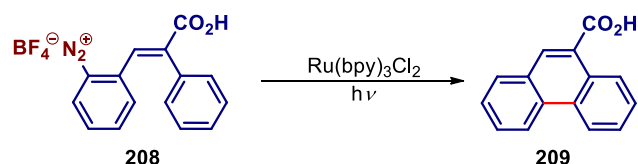
2.6. Grupa aminowa

2.6.1. Sole diazoniowe

Wstęp

Zastosowanie soli diazoniowych jako metody aktywacji amin aromatycznych w reakcjach substytucji aromatycznej wykorzystywane jest w syntezie organicznej od ponad wieku. Za początki tej metodologii można uznać odkrycie w 1884 roku przez szwedzkiego chemika Traugotta Sandmeyera, reakcji substytucji grupy diazoniowej w obecności soli miedzi(I).¹³ Na przestrzeni lat metodologia ta zyskała olbrzymie znaczenie zarówno w badaniach podstawowych jak i w przemyśle chemicznym.¹²

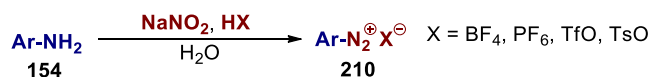
Sole diazoniowe są również szeroko stosowane jako źródło rodników arylowych. Już w 1939 roku Meerwein wykorzystał je w rodnikowej reakcji arylowania ubogich w elektrony olefin.³⁴ W dziedzinie fotokatalizy sole diazoniowe zostały zastosowane po raz pierwszy w 1984 roku przez Deronziera do opracowania fotochemicznej wersji reakcji Pschorra (Schemat 2.68).¹⁶³



Schemat 2.68. Sole diazoniowe w fotochemicznej reakcji Pschorra.

Otrzymywanie

Sole diazoniowe otrzymuje się z odpowiednich amin aromatycznych w reakcji z jonami azotanowymi(III) w obecności silnego kwasu (Schemat 2.69). Arylowe sole diazoniowe zawierające nienukleofilowy anion (np. BF_4^- , PF_6^-) są stabilne w temperaturze pokojowej i mogą zostać wydzielone w postaci krystalicznych ciał stałych.¹⁶⁴ Należy mieć na uwadze, że sole diazoniowe są potencjalnie wybuchowe i praca z nimi wymaga szczególnej ostrożności. Zastosowanie tego typu aktywacji grupy aminowej jest ograniczone tylko do amin aromatycznych – alifatyczne sole diazoniowe są wysoce niestabilne i ulegają spontanicznemu rozkładowi nawet w niskich temperaturach.

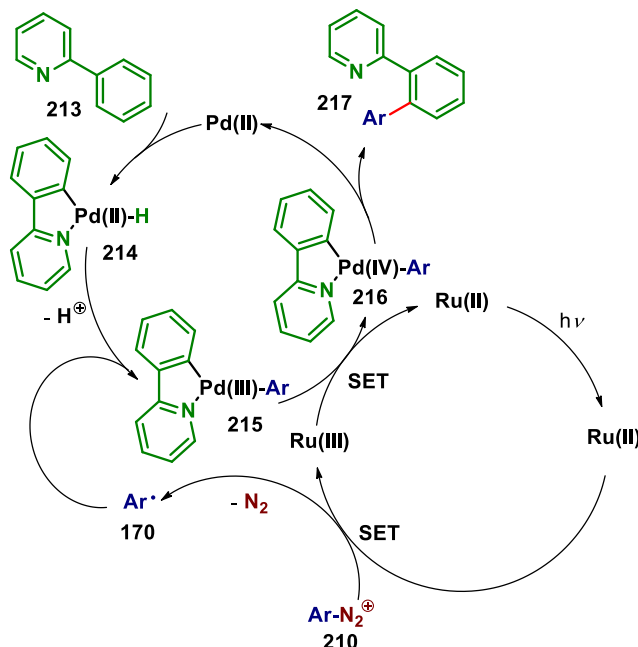
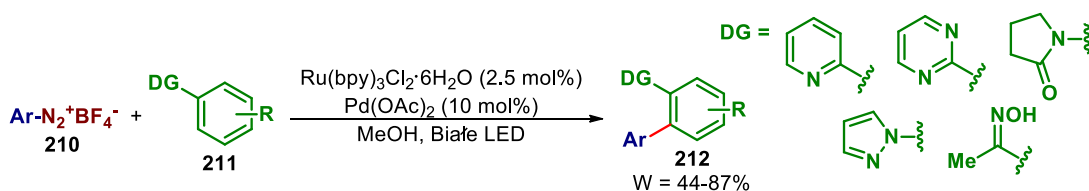


Schemat 2.69. Otrzymywanie soli diazoniowych.

Zastosowania w reakcjach fotochemicznych

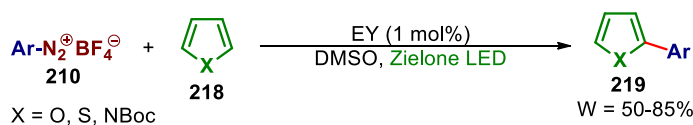
W 2011 roku Sandford opublikowała reakcję arylowania pierścieni aromatycznych solami diazoniowymi przy zastosowaniu połączenia katalizy fotoredoks z katalizą kompleksami palladu (Schemat 2.70).⁵⁶ Była to praca przełomowa, ponieważ jako pierwsza zaprezentowała możliwość połączenia cyklu fotokatalitycznego z klasyczną katalizą kompleksami metali przejściowych. Główną wadą samej reakcji jest ograniczenie zakresu stosowalności do substratów posiadających w swojej strukturze grupę kierującą, która służy jako ligand dla kompleksu Pd.

Zaproponowany mechanizm reakcji zakłada, że w wyniku jednoelektronowej redukcji soli diazoniowej za pomocą katalizatora w stanie wzbudzonym, następuje jej fragmentacja z utworzeniem rodnika arylowego. Jednocześnie następuje koordynacja substratu **213** do kompleksu Pd(II), połączona z C-H insercją prowadzącą do kompleksu **214**, który jest w stanie wychwycić rodnik arylowy z utworzeniem związku palladoorganicznego **215**. Utlenienie Pd(III) do Pd(IV) za pomocą fotokatalizatora zamyka cykl fotokatalityczny i ułatwia zajście następczego etapu reduktywnej eliminacji, prowadzącej do produktu **217** i odtworzenia kompleksu Pd(II).



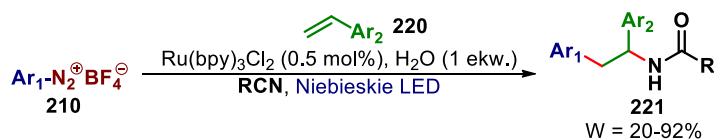
Schemat 2.70. Arylowanie pierścieni aromatycznych przy zastosowaniu układu: fotokatalizator i kompleks Pd.

König wykazał, że możliwe jest bezpośrednie arylowanie bogatych w elektrony heterocykli za pomocą soli diazoniowych w obecności Eozyny Y (Schemat 2.71).¹⁶⁵ Główną zaletą tej metody jest brak konieczności używania kosztownych i toksycznych kompleksów metali przejściowych jako katalizatorów, a wadą konieczność stosowania dużego nadmiaru akceptora rodnika (10 ekw.). Ponadto, Gryko zaprezentowała zastosowanie pochodnych porfiryny jako fotokatalizatorów w tej samej reakcji.¹⁶⁶



Schemat 2.71. Bezpośrednie arylowanie heterocykli soliami diazoniowymi.

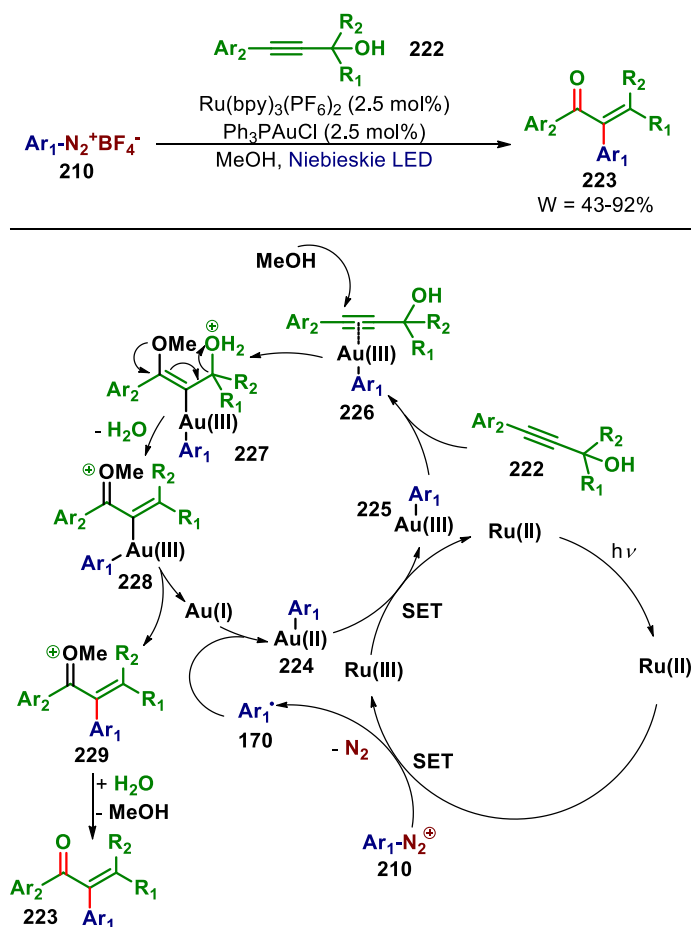
Sole diazoniowe znalazły również zastosowanie w licznych reakcjach fotokatalitycznego arylowania alkenów m.in. pochodnych styrenu,¹⁶⁷ phenyloacetylenu,¹⁶⁷ eterów enoli,¹⁶⁸ a także w opracowanych w oparciu o nie reakcji trójkomponentowych.^{169,170} Przykładem może być tandemowa reakcja arylowania Meerweina/addycji nitrylu typu Rittera (Schemat 2.72).¹⁶⁹



Schemat 2.72. Sole diazoniowe w trójkomponentowej reakcji arylowania/addycji nitrylu.

Yan wykorzystał reaktywność rodników arylowych, generowanych z soli diazoniowych, względem związków diboru, do opracowania fotokatalitycznej metody otrzymywania arylowych estrów boronowych z pochodnych aniliny.¹⁷¹ Z kolei, Liu wykazał, że wytworzone w ten sposób rodniki aryłowe w atmosferze tlenku węgla (70 atm.) ulegają karbonylowaniu, prowadząc do rodników acylowych, które mogą być wykorzystane do syntezy ketonów biarylowych.¹⁷²

Połączenie fotokatalizy z katalizą kompleksami złota daje dostęp do szeregu unikalnych metod syntetycznych.¹⁷³ Ten typ podwójnego układu katalitycznego pozwala na połączenie reakcji sprzęgania krzyżowego z reaktywnością typową dla π -kwasów. Jako przykłady można wymienić połączenie arylowania solami diazoniowymi z reakcjami ekspansji pierścienia,¹⁷⁴ funkcjonalizacji alkinów,¹⁷⁵ lub uwodnienia alkinów.¹⁷⁶ Shin zastosował podobny układ katalityczny do opracowania reakcji łączącej sprzęganie $\text{C}(\text{sp})^2\text{-C}(\text{sp})^2$ z przegrupowaniem Meyera-Schustera, pozwalającej na otrzymanie podstawionych enonów **223** (Schemat 2.73).¹⁷⁷



Schemat 2.73. Połączenie sprzęgania krzyżowego z przegrupowaniem Meyera-Schustera.

Według zaproponowanego przez autorów mechanizmu katalizator w stanie wzbudzonym redukuje sól diazoniową do rodnika arylowego, który reaguje z kompleksem Au(I). Powstały związek Au(II) **224** zostaje utleniony do Au(III) **225** przez fotokatalizator (w utlenionej formie), co zamyka cykl fotokatalityczny. Kompleks **225** wykazuje właściwości π -kwasu, dzięki czemu może ulegać koordynacji do alkinu **222**. W wyniku tego procesu następuje wzrost elektrofilowości wiązania potrójnego w kompleksie **226**, co umożliwia addycję nukleofila (MeOH). W kolejnych etapach następuje eliminacja wody, co prowadzi do powstania kompleksu Au(III) **228**, który ulega reduktywnej eliminacji z utworzeniem związku **229** i odtworzeniem Au(I). W obecności wody kation oksoniowy **229**, tworzy hemiacetal, który następnie zostaje przekształcony w keton **223**.

2.6.2. Diazozwiązki

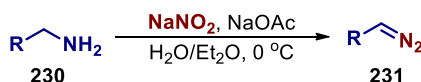
Wstęp

W przypadku amin alifatycznych aktywacja w wyniku przekształcenia w sól diazoniową jest niemożliwa ze względu na niską stabilność tych pochodnych. Alkilowe diazozwiązki, posiadające podwójne wiązanie C=N, wykazują znacznie większą stabilność, która pozwala na ich wykorzystanie w syntezie organicznej. Najpowszechniej są one stosowane jako prekursorzy karbenów w takich typach reakcji jak np. C-X insercja, przegrupowanie Wolffa, cyklopropanowanie, czy tworzenie ylidów.¹⁷⁸ Chemia diazozwiązków jest zdominowana przez reakcje katalizowane kompleksami metali przejściowych, jednakże współczesny rozwój fotochemii spowodował wzrost zainteresowania zastosowaniem tej grupy związków w reakcjach indukowanych światłem widzialnym.¹⁷⁹

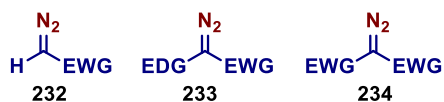
Główną wadą tej metody aktywacji grupy aminowej jest jej ograniczony zakres stosowalności – tylko stabilizowane diazozwiązki mogą być bezpiecznie stosowane w syntezie organicznej.

Otrzymywanie

Istnieje wiele metod syntezy diazozwiązków, jednak biorąc pod uwagę zastosowanie ich jako metody aktywacji amin alifatycznych, głównie stosowaną jest diazowanie przy użyciu jonów azotanowych(III) (Schemat 2.74).¹⁸⁰ Podobnie jak sole diazoniowe związki te są potencjalnie wybuchowe i ich synteza wymaga szczególnej ostrożności. Tylko stabilizowane diazozwiązki mogą zostać wydzielone. Można wyróżnić tu trzy klasy związków: akceptorowe **232**, donorowo-akceptorowe **233** i akceptorowo-akceptorowe **234** (Schemat 2.75).



Schemat 2.74. Otrzymywanie diazozwiązków z amin alifatycznych.

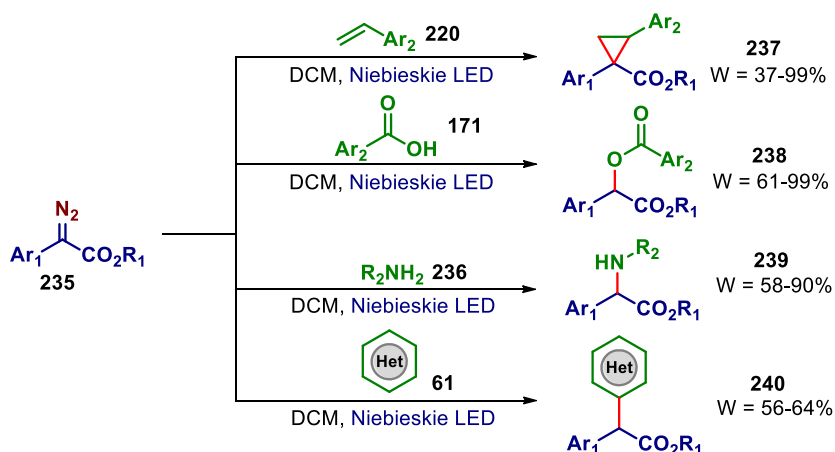


EWG = $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{CN}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$
 EDG = aryl, alkenyl, $-\text{SiR}_3$

Schemat 2.75. Typy stabilizowanych diazowiazków.

Zastosowania w reakcjach fotochemicznych

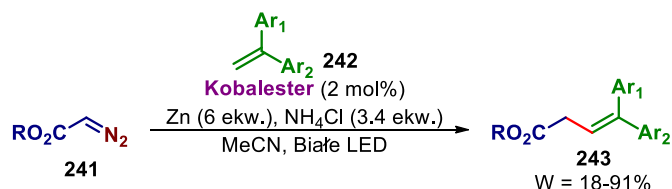
Fotochemiczne reakcje diazowiazków w zdecydowanej większości stanowią reakcje generowania karbenów. Bezpośrednie tworzenie karbenów z tego typu pochodnych wymaga zastosowania promieniowania w zakresie UV. Wyjątkiem są α -arylowe pochodne, które wykazują absorpcję w zakresie światła niebieskiego. W 2018 Judberg i Davies zaprezentowali możliwość wykorzystania aryldiazoestrów **235** w indukowanych światłem widzialnym reakcjach cyklopropanowania, N-H, O-H oraz C-H insercji (Schemat 2.76).¹⁸¹



Schemat 2.76. Diazowiażki w reakcjach fotochemicznych charakterystycznych dla karbenów.

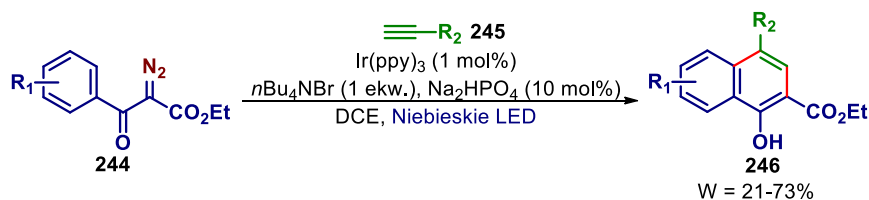
Z punktu widzenia chemii rodników interesujące są przykłady zastosowania diazowiazków jako prekursorów rodników, bądź akceptorów rodnika.

Związki diazokarbonylowe są użytecznymi reagentami, szeroko stosowanymi w reakcjach cyklopropanowania alkenów katalizowanych solami takich metali jak Rh(II), Cu(I) czy Co(II). W ogólnie przyjętym mechanizmie tej reakcji zakłada się, że produktami pośrednimi powstającymi w wyniku reakcji diazowiazków ze związkami metali są karbenoidowe kompleksy typu Fischera. W 2016 roku Gryko wykazała, że w obecności katalitycznych ilości pochodnych witaminy B₁₂ reakcja pomiędzy tymi substratami ma przebieg rodnikowy i nie prowadzi do powstania cyklopropanów, ale do produktów sprzęgania typu Hecka (Schemat 2.77).¹⁸² Badania mechanistyczne przeprowadzone techniką spektrometrii mas wykazały, że produktem pośrednim w tej reakcji jest kompleks kobaltu(III), posiadający wiązanie Co-C, które ulega homolitycznej dysocjacji pod wpływem światła.



Schemat 2.77. Katalizowana pochodnymi witaminy B₁₂ reakcja diazoestrów z pochodnymi styrenu.

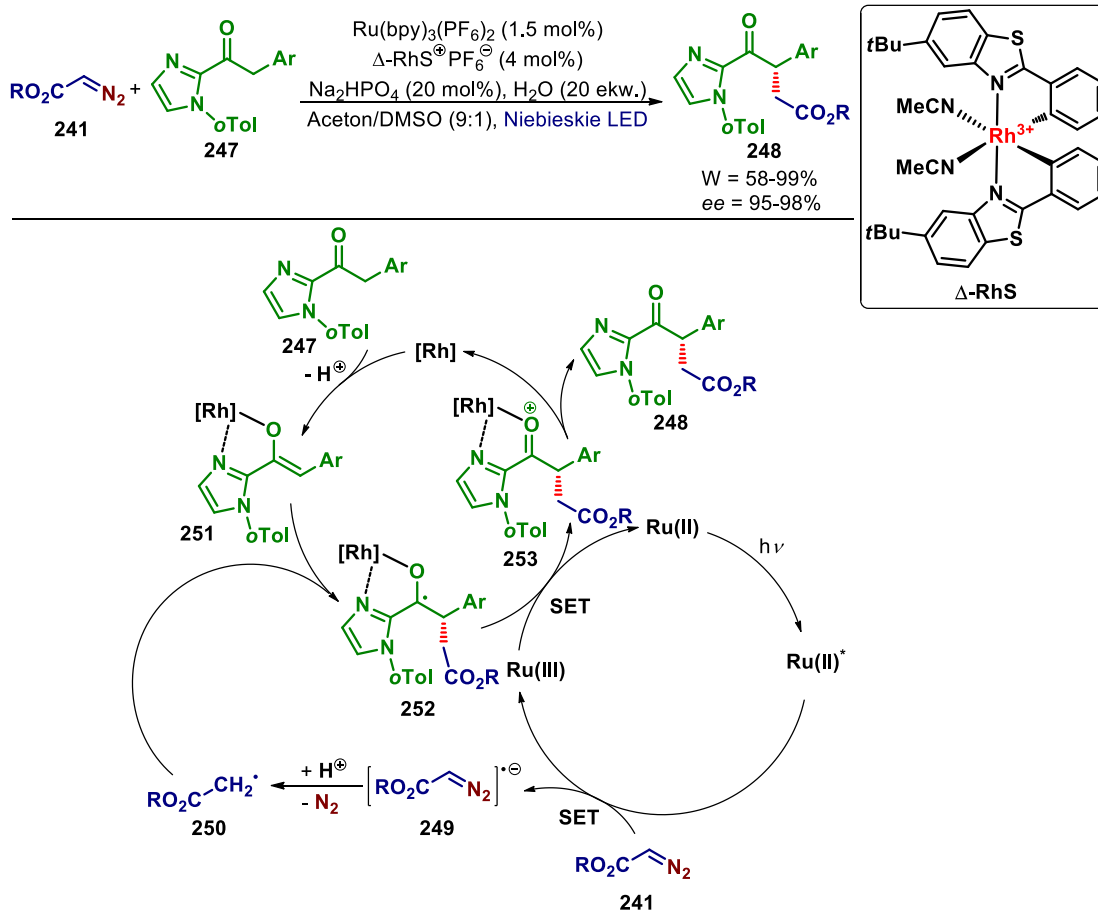
Zhou zastosował diazozwiązki typu **244** w roli prekursorów anionorodników w reakcji fotokatalitycznej benzannulacji (Schemat 2.78).¹⁸³ Wykazał również, że w przeciwieństwie do analogicznych reakcji zachodzących przez karbenoidowe kompleksy metali przejściowych, reakcja ta zachodzi według mechanizmu rodnikowego.



Schemat 2.79. Diazozwiązki **244** w fotokatalitycznej reakcji benzannulacji.

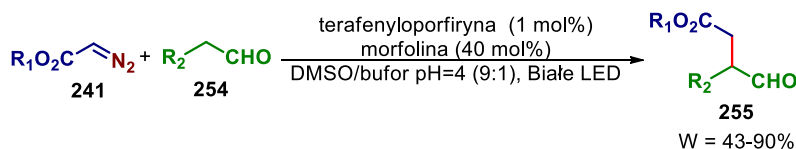
Połączenie fotokatalizy z katalizą chiralnymi kwasami Lewisa pozwoliło Meggersowi na opracowanie enancjoselektywnej reakcji α -alkilowania ketonów za pomocą diazoestrów (Schemat 2.80).¹⁸⁴ Wśród zbadanych kwasów Lewisa najlepsze wyniki pod względem stereoselektywności osiągnięto przy użyciu chiralnego kompleksu rodu(III) (Δ -RhS).

Autorzy zaproponowali również mechanizm działania podwójnego systemu katalitycznego. Diazoester jest redukowany za pomocą fotokatalizatora w stanie wzbudzonym do anionorodnika **249**. W obecności źródła protonu (np. wody) anionorodnik **249** ulega fragmentacji do rodnika **250**. Jednocześnie chiralny kwas Lewisa ulega koordynacji do ketonu **247**, co w obecności zasady prowadzi do powstania enolanu **251**. Elektrofilowy rodnik **250** ulega addycji do nukleofilowego enolanu **251**, a powstały rodnik **252** w wyniku utlenienia za pomocą fotokatalizatora zostaje przekształcony w kompleks **253**. Następczy etap wymiany liganda na katalizatorze Rh, uwalnia produkt **248**, i odtwarza chiralny kwas Lewisa.

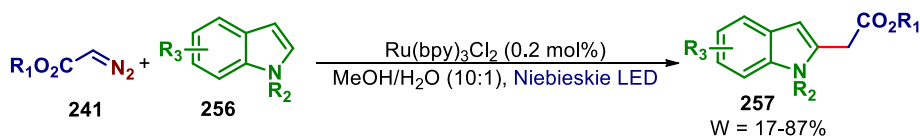


Schemat 2.80. Enancjoselektywna reakcja α -alkilowania ketonów za pomocą diazoestrów.

Gryko wykorzystwała diazoestry w fotokatalitycznej reakcji α -alkilowania aldehydów (Schemat 2.81).¹⁸⁵ W przeciwieństwie do reakcji Meggersa, w tym wypadku diazoestry pełnią rolę akceptora powstającego kationorodnika iminiowego. Reakcja ta może być katalizowana zarówno przez kompleks $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ jak i pochodne porfiryny.¹⁸⁶ Dodatkowo, diazoestry zostały wykorzystane jako prekursorzy rodników w reakcji alkilowania pochodnych indolu (Schemat 2.82).¹⁸⁷ Reakcja ta faworyzuje powstawanie pochodnych indolu podstawionych w pozycji C-2. Jej zaletą jest możliwość prowadzenia reakcji przy zastosowaniu niskiego ładunku katalizatora (0.2 mol%).



Schemat 2.81. Diazoestry w reakcji α -alkilowania aldehydów katalizowanej za pomocą porfiryny.

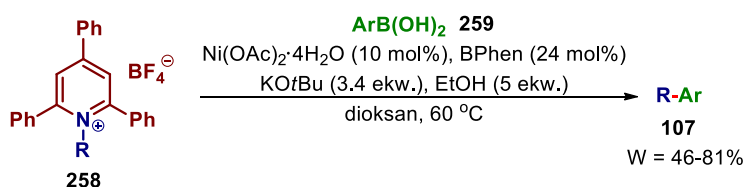


Schemat 2.82. Diazoestry w reakcji alkilowania pochodnych indolu.

2.6.3. Sole pirydyniowe

Wstęp

W świetle niskiej stabilności alkilowych soli diazoniowych i niestabilizowanych diazozwiązków zaistniała potrzeba opracowania ogólnej metody pozwalającej na generowanie rodników z amin alifatycznych. Przełom nastąpił w 2017 roku, kiedy to zespół Watson opisał możliwość wykorzystania soli 2,4,6-trifenylpirydyniowych (soli Katritzky'ego) **258** jako odpowiedników redoks-aktywnych amin.¹⁴ W swojej pracy wykazali oni, że związki te w wyniku jednoelektronowej redukcji ulegają fragmentacji do stabilnej pochodnej pirydyny i rodnika alkilowego, oraz wykorzystali tę reaktywność w katalizowanej kompleksami niklu reakcji sprzęgania typu Suzukiego (Schemat 2.83). Ten typ aktywacji grupy aminowej spotkał się z dużym zainteresowaniem zarówno środowiska akademickiego (w samym 2019 roku opublikowanych zostało kilkadziesiąt publikacji dotyczących tej tematyki) oraz przemysłu farmaceutycznego.¹⁸⁸

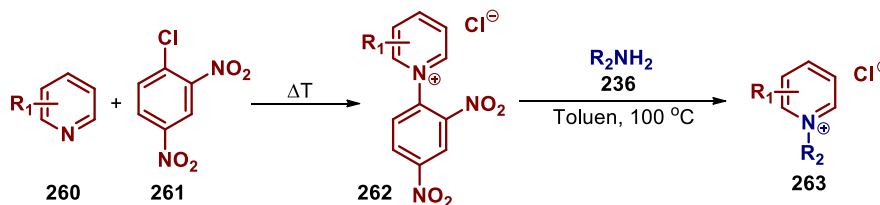


Schemat 2.83. Sole pirydyniowe w reakcji sprzęgania typu Suzukiego.

Otrzymywanie

Istnieją dwie główne metody pozwalające na przekształcenie aminy pierwszorzędowej w sól pirydyniową – reakcja Zincke'go oraz Katritzky'ego.

Metoda Zincke'go polega na reakcji odpowiedniej aminy z solą *N*-2,4-dinitrofenylpirydyniową (solą Zincke'go) **262** (Schemat 2.84).¹⁸⁹ Mechanizm reakcji zakłada addycję nukleofilową aminy w pozycji *orto* w pierścieniu pirydyny, otwarcie pierścienia, a następnie zamknięcie z utworzeniem nowej soli pirydyniowej. Reakcja ta jest szczególnie użyteczna w przypadku syntezy niepodstawionych lub niesymetrycznie podstawionych przy pierścieniu pirydyny pochodnych. Jej główną wadą są długie czasy reakcji oraz konieczność stosowania wysokich temperatur.

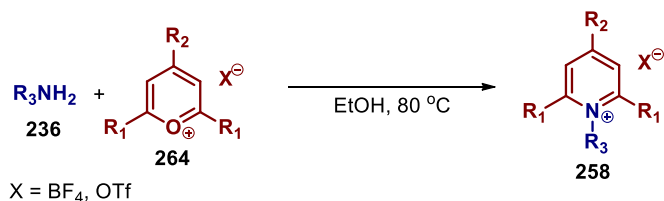


Schemat 2.84. Synteza soli pirydyniowych metodą Zincke'go.

Metoda Katritzky'ego jest szczególnie użyteczna w przypadku syntezy symetrycznie podstawionych na pierścieniu pirydyny soli pirydyniowych.¹⁹⁰ Polega ona na kondensacji aminy z

odpowiednią 2,4,6-podstawioną solą piryliową **264** (Schemat 2.85). Jej zaletami są wysokie wydajności oraz, w większości przypadków, możliwość wytrącenia analitycznie czystego produktu z mieszaniny reakcyjnej w wyniku dodatku Et₂O.

Sole 2,4,6-trifenylpirydyniowe **258** często są krystalicznymi ciałami stałymi, stabilnymi na powietrzu oraz w temperaturze pokojowej.

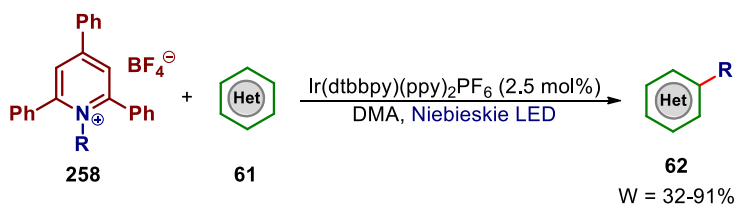


Schemat 2.85. Synteza soli pirydyniowych metodą Katritzky'ego.

Zastosowania w reakcjach fotochemicznych

W ostatnich latach alkilowe sole pirydyniowe znalazły liczne zastosowania w katalizie fotoredoks oraz katalizie kompleksami metali przejściowych.¹⁹¹

Glorius jako pierwszy zastosował sole Katritzky'ego **258** w reakcji fotokatalitycznej.¹⁵ Wykazał on, że przy zastosowaniu katalizatora irydowego mogą być one wykorzystane w reakcji typu Minisci'ego – rodnikowego bezpośredniego alkilowania heterocyklu (Schemat 2.86). Nukleofilowe rodniki alkilowe generowane z amin alifatycznych mogą reagować z ubogimi w elektrony heterocyklami (np. chinolina, izochinolina), natomiast elektrofilowe otrzymane z α -aminokwasów z bogatymi w elektrony pochodnymi indolu i pirolu. W przypadku pochodnych benzylovych możliwe okazało się zaprojektowanie reakcji trójkomponentowej soli pirydyniowej z pochodną styrenu i pochodną indolu.¹⁹²

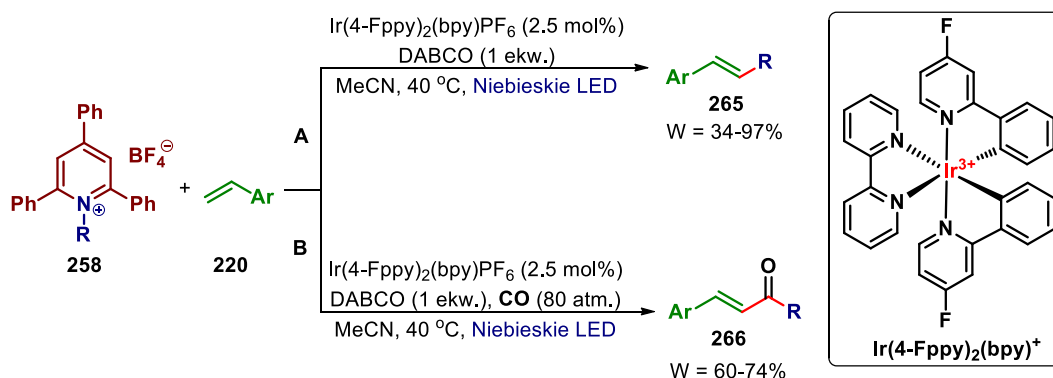


Schemat 2.86. Sole pirydyniowe w fotokatalitycznej reakcji Minisci'ego.

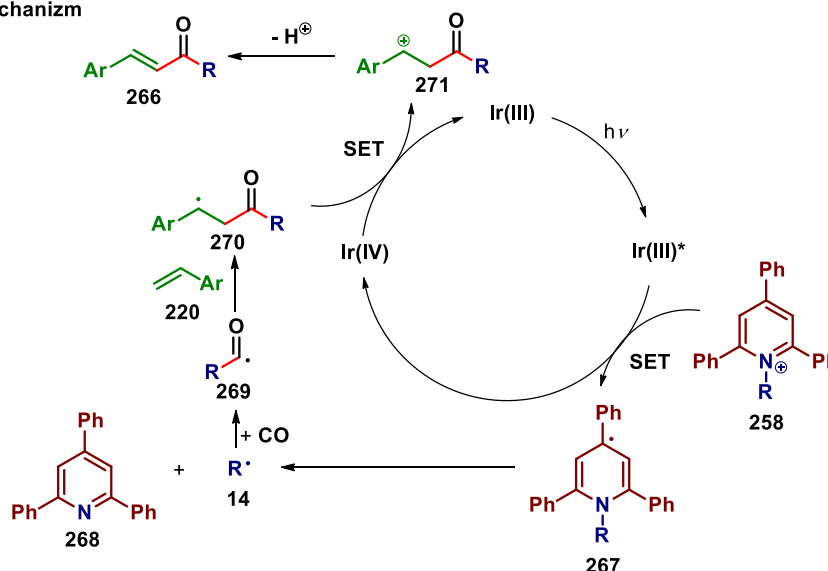
Lu i Xiao zastosowali sole pirydyniowe w fotokatalitycznej reakcji sprzęgania z pochodnymi styrenu (Schemat 2.87 A).¹⁹³ W przypadku kiedy reakcja prowadzona była w atmosferze tlenu węgla pod zwiększonym ciśnieniem otrzymywano produkty przyłączenia rodnika acylowego (Schemat 2.87 B).

Mechanizm reakcji zachodzącej w obecności tlenu węgla (Schemat 2.87 C) zakłada, że sól pirydyniowa **258** jest redukowana do rodnika dihydropirydyniowego **267** przez kompleks irydu w stanie wzbudzonym. Następcza fragmentacja, której siłą napędową jest rearomatyzacja pierścienia pirydyny, prowadzi do powstania rodnika alkilowego i 2,4,6-trifenylpirydyny (**268**). W obecności

tlenku węgla rodnik alkilowy ulega karbonylowaniu, dając rodnik acylowy, który następnie ulega addycji do styrenu **220**. Powstały rodnik benzyłowy **270** zostaje utleniony do karbokationu **271** za pomocą utlenionej formy katalizatora. W obecności zasady (DABCO) karbokation ulega deprotonowaniu co prowadzi do powstania alkenu **266**.

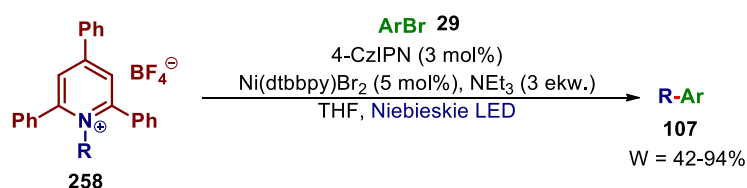


C. Mechanizm



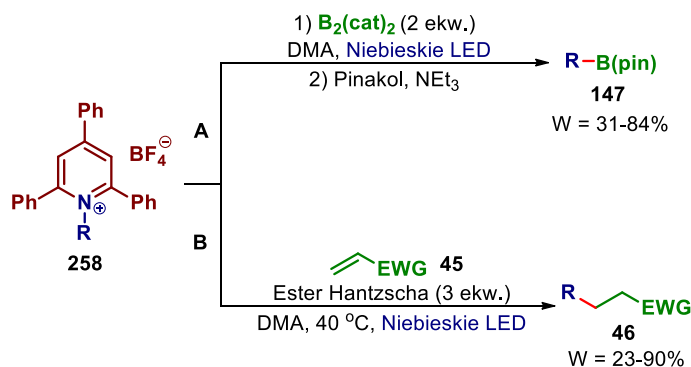
Schemat 2.87. Sole pirydyniowe w fotokatalitycznej reakcji sprzężenia z pochodnymi styrenu.

Molander wykorzystał podwójny układ katalityczny: organiczny fotokatalizator 4-CzIPN i kompleks niklu w celu opracowania reakcji reduktywnego sprzężenia krzyżowego soli pirydyniowych z bromkami aryłowymi i heteroaryłowymi (Schemat 2.88).¹⁹⁴ Zastosowanie fotokatalizatora w reakcji pozwala uniknąć konieczności stosowania ponadstochiometrycznych ilości reduktora używanych w opublikowanych wcześniej procedurach.¹⁹⁵



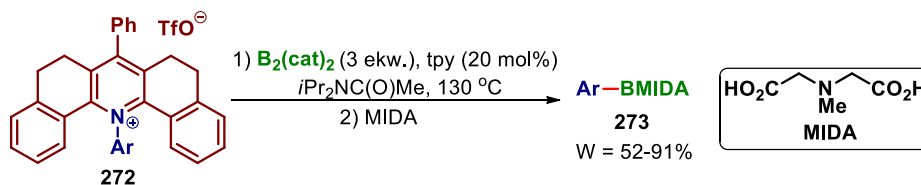
Schemat 2.88. Sprzężenie soli pirydyniowych z bromkami aryłowymi.

Sole Katritzky'ego mogą również tworzyć kompleksy donorowo-akceptorowe (EDA) absorbujące światło w zakresie widzialnym. Aggarwal wykorzystał tę właściwość do opracowania reakcji deaminatywnego borylowania (kompleks EDA z $B_2(\text{cat})_2$)¹⁹⁶ oraz addycji Giesego (kompleks EDA z estrem Hantzscha)¹⁹⁷ (Schemat 2.89). Zaletą tego typu podejścia jest brak konieczności stosowania fotokatalizatora, a główną wadą duża wrażliwość reakcji w stosunku do typu i mocy stosowanego źródła światła.



Schemat 2.89. Reakcje soli pirydyniowych wykorzystujące tworzenie kompleksów donorowo-akceptorowych.

Przedstawione powyżej reakcje ograniczone są do *N*-alkilowych soli pirydyniowych. W przypadku pochodnych *N*-arylowych fragmentacja rodnika dihydropirydiniowego zachodzi znacznie wolniej przez co preferencyjnie ulega on reakcjom ubocznym z substratami lub rozpuszczalnikiem, bądź dimeryzacji. W celu rozwiązania tego problemu i rozszerzenia zakresu stosowalności o pochodne aryłowe Cornella opracował sole pirydyniowe typu **272**.¹⁹⁸ Ze względu na zahamowaną rotację podstawników energia dysocjacji wiązania C-N w tych związkach jest niższa w porównaniu do tej w solach Katritzky'ego, co ułatwia zajście etapu fragmentacji i pozwala na generowanie rodników aryłowych. Dotychczas sole te zostały wykorzystane tylko w reakcji deaminatywnego borylowania (Schemat 2.90).

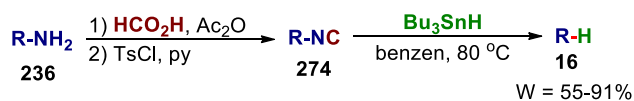


Schemat 2.90. Reakcje deaminatywnego borylowania wykorzystujące sole pirydyniowe typu **272**.

2.6.4. Inne metody aktywacji

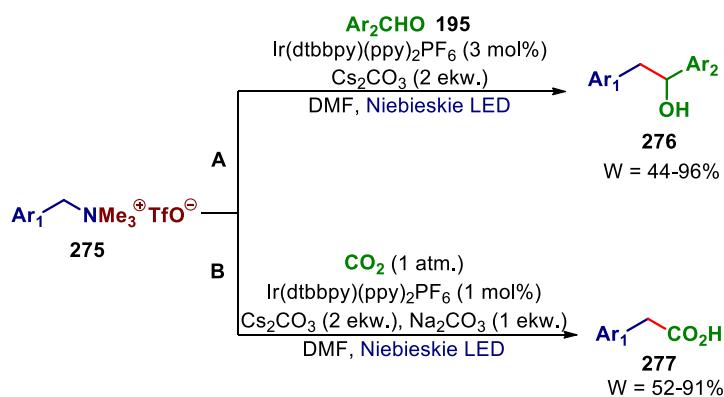
Z historycznego punktu widzenia warto wspomnieć o metodzie deaminowania opracowanej w 1979 roku przez Bartona.¹⁹⁹ Polega ona na przekształceniu alifatycznej grupy aminowej w izonitrylową, a następnie poddaniu jej reakcji z Bu_3SnH (Schemat 2.91). W podobny sposób reagują również izotiocyaniany i izoselenocyjaniany. Reakcja ta nie zyskała takiej popularności jak metody

reduktywnego dehydroksylowania i dekarboksylowania Bartona, prawdopodobnie ze względu na trudności związane z selektywnym przekształceniem grupy aminowej w izonitryl w przypadku molekuł o złożonej strukturze.



Schemat 2.91. Reakcja deaminowania Bartona.

W przypadku fotokatalizy, oprócz opisanych we wcześniejszych rozdziałach metod, grupa aminowa może zostać zaktywowana poprzez przekształcenie jej w czwartorzędową sól amoniową. Podejście to jest jednak ograniczone tylko do pochodnych benzylowych. Yu zastosował tę metodę w celu otrzymania fotogenerowanych anionów benzylowych, które mogły w warunkach reakcji ulegać addycji do szeregu elektrofili m.in. aldehydów lub dwutlenku węgla (Schemat 2.92).²⁰⁰ Badania mechanistyczne wykazały, że reakcja zachodzi poprzez rodnik benzylowy, który jest redukowany za pomocą fotokatalizatora do anionu.



Schemat 2.92. Czwartorzędowe sole amoniowe jako metoda aktywacji grupy aminowej.

2.7. Podsumowanie

Dostępna ilość publikacji dotyczących zastosowania aktywacji grup funkcyjnych w chemii rodników znacznie przekracza ramy powyższego przeglądu literaturowego. Moją intencją nie było jednak wyczerpujące przedstawienie tematu, lecz zilustrowanie ogromnych możliwości syntetycznych oferowanych przez tę metodologię. Biorąc pod uwagę szerokie występowanie takich grup funkcyjnych jak np. karboksylowa czy aminowa, podejście to oferuje unikalną możliwość wykorzystania istniejących już bloków budulcowych w szeroko pojętej syntezie organicznej. Dodatkowo raz zaprojektowana metoda aktywacji grupy funkcyjnej może być z powodzeniem stosowana do opracowania wielu typów reakcji, oraz z łatwością przeniesiona do innych obszarów syntezy organicznej (przykładowo metoda aktywacji zaprojektowana z myślą o fotokatalizie, może być z powodzeniem stosowana w reakcjach elektrochemiczny *etc.*)

Wybór fotochemii jako dziedziny badań również jest nie bez znaczenia. W świetle nieuchronnego kryzysu energetycznego związanego z nadmiernym wykorzystaniem nieodnawialnych źródeł energii, konieczny jest szybki rozwój metodologii opartej na wykorzystaniu niewyczerpalnego i przyjaznego źródła energii jakim jest światło.

Kolejnym istotnym aspektem jest takie projektowanie reakcji, aby mogły one znaleźć jak najszersze zastosowanie. W tym kontekście warto zwrócić uwagę, że większość z przedstawionych w tym przeglądzie literaturowym metod oparta jest na zastosowaniu kompleksów cennych metali (np. Ru, Ir). Nie stanowi to problemu na poziomie badań podstawowych, gdzie ilości używanych związków są zazwyczaj niewielkie, jednak może wykluczyć potencjalną aplikację w przemyśle. Dodatkowym aspektem jest negatywny wpływ na środowisko, jaki stwarzają odpady zawierające metale ciężkie. Dlatego zdaniem autora kierunkiem jaki powinna obrać fotokataliza na obecnym etapie rozwoju jest wykorzystanie łatwo dostępnych, tanich i nietoksycznych barwników organicznych jako katalizatorów. Zastosowanie związków naturalnych jako katalizatorów w reakcjach fotochemicznych jest jednym z kilku tematów badawczych realizowanych w zespole XV IChO, do którego należę, i w tym duchu przeprowadziłem przedstawione w kolejnym rozdziale badania własne.

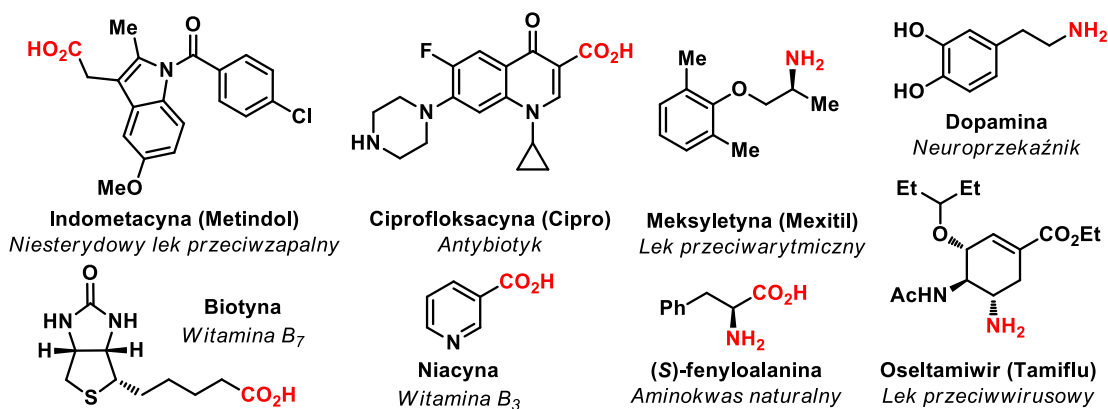
„When you have eliminated all which is impossible, then whatever remains,
however improbable, must be the truth”
Arthur Conan Doyle

3. Badania własne

3.1. Wprowadzenie

Celem mojej pracy było opracowanie nowych fotokatalitycznych reakcji rodnikowych opartych na aktywacji inertnych grup funkcyjnych oraz wykorzystujących łatwo dostępne i nietoksyczne katalizatory.

W ciągu ostatniej dekady fotochemia stała się jedną z najszybciej rozwijających się gałęzi syntezy organicznej. Zdolność fotokatalizatorów do przemiany energii świetlnej w użyteczną energię chemiczną pozwoliła na opracowanie licznych, nowych typów reakcji. Dodatkowo nowoczesne metody syntezy związków organicznych, dzięki wykorzystaniu światła, mogą być tańsze i bezpieczniejsze dla środowiska. W tym kontekście szczególnie istotne jest projektowanie nowych reakcji w oparciu o nietoksyczne barwniki organiczne, które stanowią bezpieczną alternatywę dla powszechnie stosowanych kompleksów metali szlachetnych (Ru, Ir). Najbardziej ogólnym podejściem pozwalającym na zwiększenie zakresu stosowalności tego typu katalizatorów jest wykorzystanie aktywacji szeroko rozpowszechnionych i stabilnych grup funkcyjnych. Kryteria te spełniają grupy karboksylowa i pierwszorzędowa aminowa, które są obecne w strukturach zarówno prostych molekuł, jak i produktów naturalnych czy złożonych farmaceutyków (Rysunek 3.1). Dlatego też zastosowanie tych grup funkcyjnych jako prekursorów reaktywnych produktów przejściowych (np. rodników) umożliwia wykorzystanie w syntezie olbrzymiej ilości już istniejących bloków budulcowych.



Rysunek 3.1. Przykłady związków zawierających grupę karboksylową lub pierwszorzędową aminową.

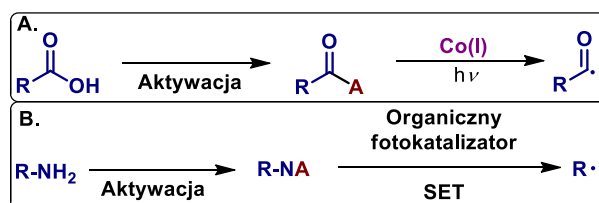
Na podstawie przeglądu literaturowego, dotyczącego tematyki zastosowania aktywacji grup funkcyjnych w reakcjach fotochemicznych, zidentyfikowałem dwa problemy badawcze, których rozwiązanie stanowiło punkt wyjścia dla opracowania reakcji będących przedmiotem mojej pracy.

Problem 1. Pomimo szybkiego rozwoju metodologii opartej na zastosowaniu kwasów karboksylowych jako prekursorów rodników alkilowych (kilkaset publikacji od 2016 roku), zakres komplementarnych metod aktywacji pozwalających na generowanie rodników acylowych jest bardzo ograniczony.

W celu rozwiązania tego problemu skupiłem się na opracowaniu metody generowania rodników acylowych z kwasów karboksylowych przy wykorzystaniu pochodnych witaminy B₁₂ jako katalizatorów (Schemat 3.1 A). Wyniki tej części badań przedstawiłem w rozdziale 3.2.

Problem 2. Mimo olbrzymiego znaczenia metodologii wykorzystującej aromatyczne sole diazoniowe w reakcjach funkcjonalizacji pierścieni aromatycznych, brak w literaturze komplementarnego podejścia retrosyntetycznego opartego na rozerwaniu wiązania C(sp)³-N (stan wiedzy na początku 2017 roku).

W celu rozwiązania powyższego problemu zająłem się opracowaniem reakcji generowania rodników alkilowych z pierwszorzędowych amin alifatycznych przy zastosowaniu nietoksycznych barwników organicznych jako fotokatalizatorów (Schemat 3.1 B). Wyniki tej części badań przedstawiłem w rozdziale 3.3.



Schemat 3.1. Schematyczne ujęcie poruszonych w niniejszej pracy problemów badawczych.

3.2. Katalizowane pochodnymi witaminy B₁₂ generowanie rodników acylowych

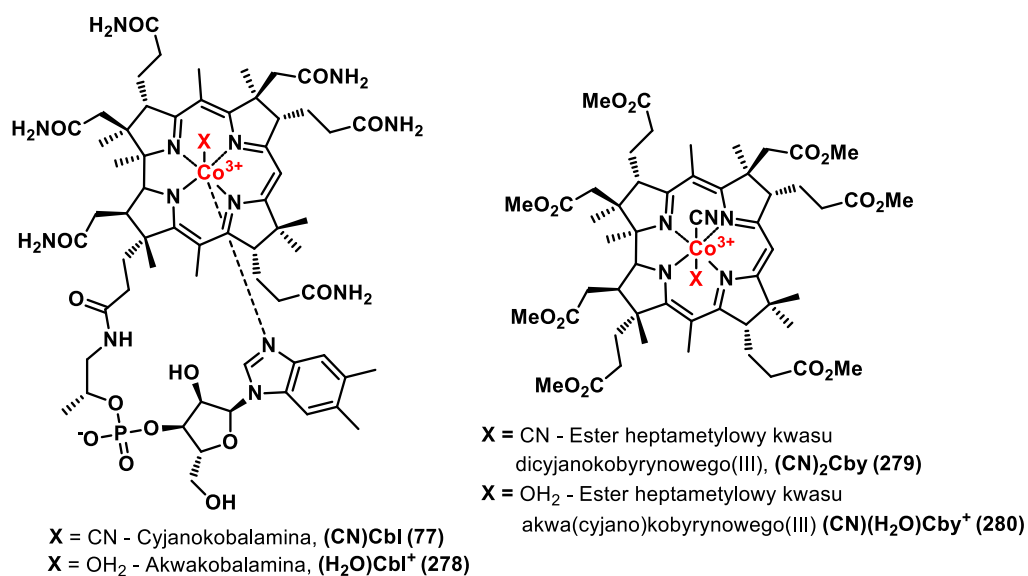
3.2.1. Koncepcja badań

Rodniki acylowe stanowią istotną grupę reaktywnych produktów pośrednich. Ich nukleofilowe właściwości pozwalają na zastosowanie w syntezie jako odpowiedników anionu acylowego.¹⁵⁸ Ta reaktywność pozwala na wykorzystanie ich w reakcjach wymagających odwrócenia naturalnej polarności grupy acylowej, np. addycji do akceptorów Michaela z utworzeniem związków 1,4-dikarbonylowych,²⁰¹ lub acylowaniu ubogich w elektrony heterocykli.²⁰²

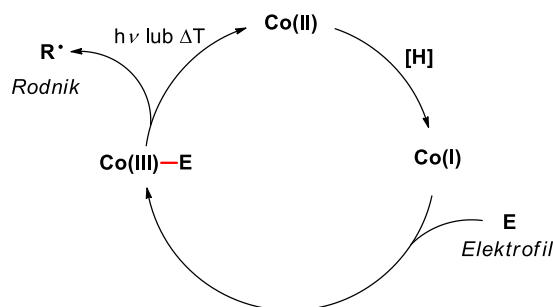
W świetle szerokiego zastosowania kwasów karboksylowych jako prekursorów rodników alkilowych (rozdział 2.5.1), słusznym wydaje się rozpoczęcie badań nad opracowaniem komplementarnej metodologii pozwalającej na generowanie rodników acylowych. W przypadku reakcji fotochemicznych zastosowanie kwasów karboksylowych do tworzenia rodników acylowych wciąż ograniczone jest do reakcji dekarboksylowania α -okso kwasów lub zastosowania reaktywnych pochodnych (chlorków acylowych, bezwodników kwasowych), co znacznie ogranicza zakres stosowalności tych metod (rozdział 2.5.2). Wynika to z niskiej podatności na jednoelektronową redukcję bardziej stabilnych pochodnych acylowych (np. dla serii pochodnych kwasu benzoowego: chlorek benzoilu $E_{pc} = -1,20$ V vs. SCE; bezwodnik kwasu benzoowego $E_{pc} = -1,01$ V vs. SCE; benzoesan metylu $E_{pc} = -2,34$ V vs. SCE).²⁰³ Jako, że potencjały redoks większości pochodnych kwasów karboksylowych są poza zasięgiem najczęściej stosowanych barwników organicznych, zdecydowałem się na opracowanie reakcji zachodzącej według innego mechanizmu.

Biorąc pod uwagę szeroką dostępność metod aktywacji kwasów karboksylowych w reakcjach estryfikacji lub amidowania,⁶⁵ moją ideą było wykorzystanie naturalnej elektrofilowości pochodnych kwasów karboksylowych, do opracowania metody tworzenia rodników acylowych. W tym kontekście, zespół XV IChO (do którego należę) od kilku lat prowadzi badania dotyczące katalizy pochodnymi witaminy B₁₂ (kobalaminy, Rysunek 3.2). Porfirynoidowe kompleksy kobaltu (w tym pochodne kobalaminy) posiadają unikalną zdolność tworzenia rodników z elektrofili.¹⁰ Typowy mechanizm takiej reakcji (Schemat 3.2) zakłada redukcję katalizatora do formy Co(I), która wykazuje właściwości silnego nukleofila, a następnie jej reakcję z elektrofilowym substratem prowadzącą do powstania kompleksu posiadającego wiązanie Co(III)-C. Ze względu na niską energię dysocjacji tego wiązania jego homolityczny rozpad, może nastąpić na drodze foto-, termo- lub elektrolitycznej, prowadząc do powstania rodnika.

Na podstawie powyższych wiadomości wysnułem hipotezę, że pochodne witaminy B₁₂ będą reagowały z elektrofilowymi pochodnymi acylowymi, szeroko stosowanymi w reakcjach nukleofilowej addycji/eliminacji (np. tworzenia wiązania peptydowego), prowadząc do utworzenia rodników acylowych.



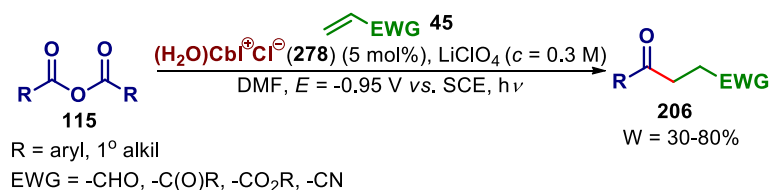
Rysunek 3.2. Najczęściej stosowane w reakcjach katalitycznych pochodne witaminy B₁₂.



Schemat 3.2. Schematyczne przedstawienie mechanizmu działania pochodnych kobalaminy w katalizie.

Wykorzystanie pochodnych witaminy B₁₂ w katalizie zdominowane jest przez reakcje zachodzące według mechanizmu S_N2, prowadzące do powstania rodników alkilowych.¹⁰ Na podstawie przeglądu literaturowego znalazłem tylko jedną publikację dotyczącą zastosowania katalizatorów kobaltowych do tworzenia rodników acylowych. W 1983 roku Scheffold opublikował fotoelektrochemiczną metodę acylowania akceptorów Michaela symetrycznymi bezwodnikami kwasów karboksylowych, katalizowaną akwakobalamina (278) (Schemat 3.3).¹¹ Mimo, że autorzy nie przedstawiają w swojej pracy badań mechanistycznych, na podstawie znajomości literatury związanej z witaminą B₁₂, można założyć, że reakcja ta zachodzi poprzez rodnik acylowy. Zastosowanie elektrolizy przy kontrolowanym potencjale pozwoliło autorom otrzymać produkty acylowania nawet bardzo podatnych na redukcję substratów (np. aldehydów). Reakcja ta ma jednak kilka istotnych wad. Zastosowanie symetrycznych bezwodników jest metodą aktywacji wysoce nieekonomiczną, ponieważ teoretyczna wydajność w odniesieniu do wyjściowego kwasu karboksylowego nie może przekroczyć 50%. Dodatkowo reakcja wymaga zastosowania katody rtęciowej oraz prowadzenia elektrolizy w reaktorze dwukompartamentowym, co biorąc pod uwagę wciąż niewielką dostępność do aparatury

elektrochemicznej w większości laboratoriów zajmujących się syntezą organiczną, może odstraszyć potencjalnego użytkownika.



Schemat 3.3. Fotoelektrochemiczna metoda acylowania akceptorów Michaela katalizowana pochodną kobalaminy **278**.

Niewielka ilość dostępnych danych literaturowych dotyczących zastosowania pochodnych witaminy B₁₂ w reakcjach zachodzących z udziałem rodników acylowych (pojedyncze doniesienie; brak badań mechanistycznych) utwierdziła mnie w przekonaniu o stosowności wyboru problemu badawczego.

3.2.2. Badania modelowe

Badania nad opracowaniem metody generowania rodników acylowych rozpocząłem od wyboru odpowiedniej reakcji modelowej. Jak zostało wspomniane we wcześniejszych rozdziałach, rodniki acylowe wykazują właściwości nukleofilowe i łatwo reagują z SOMOfilami o właściwościach elektrofilowych. Biorąc również pod uwagę szerokie zastosowanie związków 1,4-dikarbonylowych jako prekursorów pięcioczłonowych heterocykli,²⁰⁴ jako akceptor rodnika wybrałem akrylan *n*-butylu (**281**) (Schemat 3.4).

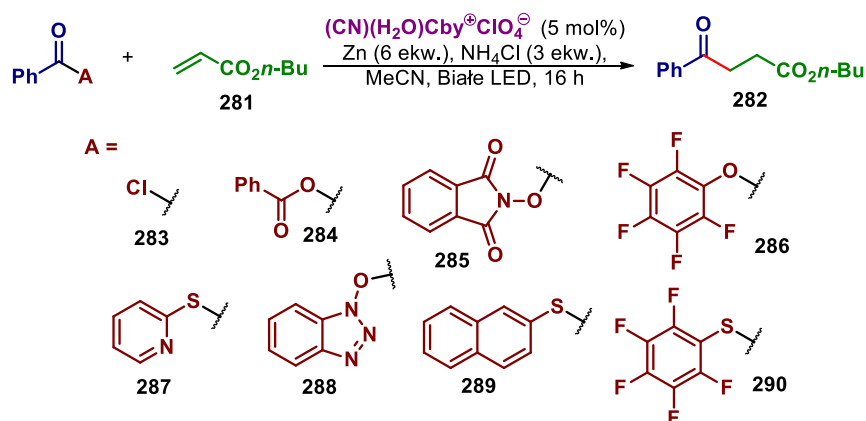
Naturalnie występujące pochodne witaminy B₁₂ **77** i **278** są związkami o wysokiej polarności i wykazują słabą rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych. W związku z tym jako katalizator wybrałem standardowo stosowaną jako zamiennik kobalaminy, hydrofobową pochodną – ester heptametylowy kwasu akwa(cyjano)kobyrynowego(III) (**280**). Dodatkowo ten typ katalizy wymaga zastosowania dodatku reduktora – w tym celu wybrałem układ aktywowany pył Zn i chlorek amonu – który pozwalał na uzyskanie optymalnych wyników we wcześniejszych pracach zespołu.¹⁸² Ze względu na brak informacji literaturowych na temat maksimum absorpcji acylowych pochodnych witaminy B₁₂, postanowiłem zastosować diody LED o barwie światła białej, których zakres emisji obejmował całe widmo promieniowania widzialnego.

Na podstawie analizy ogólnego mechanizmu reakcji katalizowanych pochodnymi kobalaminy (Schemat 3.2) stwierdziłem, że aby reakcja miała szanse na powodzenie, odpowiednia pochodna kwasu karboksylowego musi spełniać dwa wymagania:

- wykazywać odpowiednio wysoką elektrofilowość grupy karbonylowej, w celu umożliwienia szybkiej reakcji z katalizatorem prowadzącej do powstania pochodnej acyl-Co(III)

- wykazywać względnie wysoką stabilność w warunkach redukujących, co zminimalizuje wpływ reakcji ubocznych.

Moją główną inspiracją przy doborze modelowych grup aktywujących były pochodne standardowo stosowane w reakcjach tworzenia wiązania peptydowego.⁶⁵ Dodatkowym kryterium wyboru był potencjał redukcji $E_{pc} < -1.25$ V vs. SCE. Na tej podstawie zsyntezowałem szereg pochodnych kwasu benzoowego **285-290**, które następnie poddałem reakcji z akrylanem *n*-butylu (Schemat 3.4, Tabela 3.1).



Schemat 3.4. Badania modelowe nad doбором optymalnej grupy aktywującej.

Tabela 3.1. Wyniki badań modelowych nad doбором optymalnej grupy aktywującej.^a

Lp	Substrat	Wydajność 282 [%]
1	283	0
2	284	0
3	285	<5
4	286	0
5	287	43
6	288	<5
7	289	7
8	290	34

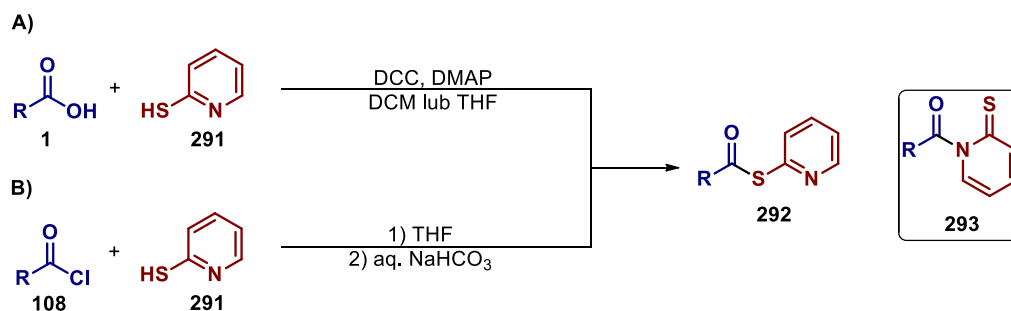
^aWarunki reakcji: pochodna acylowa (0.38 mmol, 1.5 ekw.), akrylan *n*-butylu (0.25 mmol, 1.0 ekw.), katalizator **280** (12.5 μmol, 5.0 mol%), Zn (1.50 mmol, 6.0 ekw.), NH₄Cl (0.75 mmol, 3.0 ekw.), MeCN (*c* = 0.1 M), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, źródło światła: białe LED.

Zgodnie z oczekiwaniami reaktywne pochodne: chlorek acylowy **283** oraz bezwodnik kwasowy **284** uległy ubocznej reakcji redukcji. Aktywne estry **285** i **288** okazały się niestabilne w warunkach reakcji prowadząc do mieszaniny produktów reduktywnego rozerwania wiązania N-O. Podobnie ester pentafluorofenylowy **286** był niereaktywny względem katalizatora. Natomiast tioester *S*-(2-naftyloxy) **289** dawał niewielkie ilości produktu, prawdopodobnie będącego efektem fotolitycznego rozerwania wiązania C-S.¹⁵⁹ Dużo lepszymi substratami okazały się tioestry **287** i **290** posiadające ubogie w elektrony pierścienie aromatyczne. Elektroakceptorowy wpływ podstawników w tych związkach

wpływa zarówno na wzrost elektrofilowości ugrupowania acylowego, jak i czyni część tioalanową lepszą grupą odchodzącą, co zwiększa reaktywność substratu względem nukleofilowego katalizatora.

Ze względu na niższą cenę i masę molową grupy aktywującej oraz łatwiejszą syntezę, zdecydowałem się na wybór tioestrów *S*-(2-pirydylowych) **292**, jako metody aktywacji kwasów karboksylowych.

Tioestry typu **292** są wykorzystywane w syntezie jako bardziej reaktywny odpowiednik amidów Weinreba,²⁰⁵ oraz jako partner elektrofilowy w katalizowanych metalami reakcjach sprzężenia krzyżowego.^{206,207} Brak natomiast w literaturze jakichkolwiek doniesień dotyczących ich potencjalnego zastosowania jako prekursorów rodników acylowych. Związki te mogą być syntezowane z kwasów karboksylowych i handlowo dostępnej 2-tiopirydyny (**291**) przy wykorzystaniu standardowych procedur stosowanych w syntezie estrów (ja jako preferowaną metodę wybrałem reakcję Steglicha) (Schemat 3.5 A). Jediną wadą tej metody jest konieczność oczyszczania produktu metodą chromatografii kolumnowej, ze względu na tworzenie się w reakcji niewielkich ilości ubocznego produktu *N*-acylowania **293**, o podobnej polarności do produktu głównego. Z drugiej strony, tioestry **292** mogą być otrzymywane bez konieczności stosowania oczyszczania chromatograficznego z odpowiednich chlorków acylowych według metody opracowanej przez Lindseyya (Schemat 3.5 B).²⁰⁸ Polega ona na kondensacji stechiometrycznych ilości chlorku acylowego **108** i 2-tiopirydyny (**291**) w THF jako rozpuszczalniku, co prowadzi do wytrącenia produktu **292** z mieszaniny reakcyjnej w postaci chlorowodoru. Odsączenie osadu, a następnie jego przemycie roztworem NaHCO₃, pozwala otrzymać analitycznie czysty tioester **292** z bardzo dobrą wydajnością (> 80%).

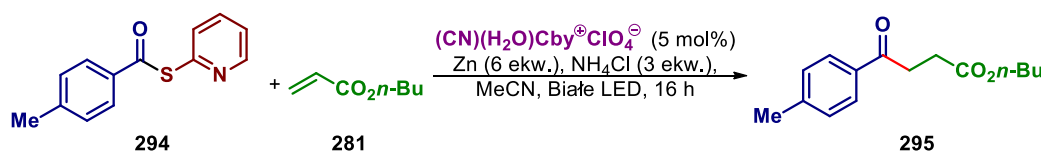


Schemat 3.5. Metody otrzymywania tioestrów *S*-(2-pirydylowych) (**292**).

W większości przypadków tioestry *S*-(2-pirydyłowe) są stabilne w temperaturze pokojowej. Wyjątkiem są pochodne zawierające w swojej strukturze grupy elektrofilowe mogące ulegać reakcji z atomem azotu pierścienia pirydyny (np. bromek alifatyczny) – powinny być one przechowywane w niskiej temperaturze (< -20 °C). Dodatkowo, mimo że związki te nie są bardzo wrażliwe na działanie wilgoci, z własnych obserwacji stwierdziłem, że przechowywanie ich przez dłuższy okres czasu (> 3 miesiące) w atmosferze powietrza prowadzi do częściowej hydrolizy. Dlatego najlepiej przechowywać tioestry **292** w atmosferze gazu ochronnego (np. Ar).

W celu potwierdzenia hipotezy, że reakcja z udziałem tioestrów *S*-(2-pirydylowych) przebiega w sposób katalityczny przeprowadziłem serię eksperymentów kontrolnych (Tabela 3.2). Zgodnie z oczekiwaniami reakcja nie zachodzi bez dodatku katalizatora (wiersz 1) oraz reduktora (wiersz 6). Brak źródła protonu – NH₄Cl prowadzi do wzrostu udziału reakcji ubocznych i drastycznego spadku wydajności (wiersz 7). Reakcja wymaga również naświetlania w celu umożliwienia homolitycznego rozerwania wiązania Co(III)-C (wiersz 2). Pomimo, że znane są przypadki procesów katalizowanych witaminą B₁₂ prowadzonych na drodze termicznej, badana reakcja nie zachodzi w podwyższonej temperaturze (60 °C) (wiersze 3, 4). Jest to związane ze znaczącym wzrostem szybkości ubocznej redukcji tioestru **294** w wyższych temperaturach. Dodatkowo, mimo wrażliwości formy Co(I) katalizatora na tlen, reakcja może być prowadzona w atmosferze powietrza, przy niewielkim spadku wydajności (wiersz 8). Świadczy to o dużej szybkości reakcji katalizatora z tioestrem **294**.

Tabela 3.2. Eksperymenty kontrolne.^a



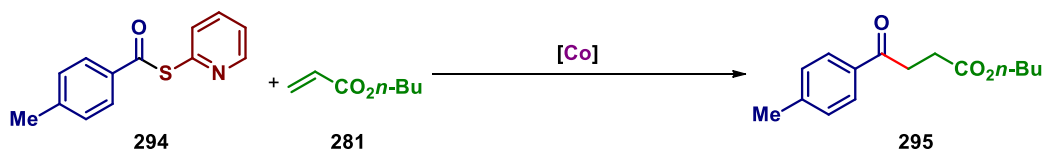
L.p.	Źródło światła	Temperatura	Zmiana w stosunku do warunków reakcji	Wydajność 295 [%]
1	Białe LED	temp. otoczenia ^b	bez dodatku katalizatora	0
2	-	temp. otoczenia	reakcja w ciemności	<5
3	-	60 °C	reakcja w ciemności	<5
4	Białe LED	60 °C	-	<5
5	Białe LED	temp. otoczenia	-	55
6	Białe LED	temp. otoczenia	bez dodatku Zn	0
7	Białe LED	temp. otoczenia	bez dodatku NH ₄ Cl	17
8	Białe LED	temp. otoczenia	reakcja w atmosferze powietrza	41

^aWarunki reakcji: tioester **294** (0.38 mmol, 1.5 ekw.), akrylan *n*-butylu (0.25 mmol, 1.0 ekw.), katalizator **280** (12.5 μmol, 5.0 mol%), Zn (1.50 mmol, 6.0 ekw.), NH₄Cl (0.75 mmol, 3.0 ekw.), MeCN (*c* = 0.1 M), 16 h, reakcja w atmosferze Ar. ^bTemp. 20-25 °C.

Powyższe eksperymenty potwierdziły hipotezę, że zachodząca reakcja jest katalizowana pochodną witaminy **280**. Wobec tych pozytywnych wyników przystąpiłem do etapu optymalizacji warunków reakcji.

3.2.3. Optymalizacja

W celu zoptymalizowania warunków reakcji modelowej (Schemat 3.6) zbadalem wpływ takich parametrów jak: typ rozpuszczalnika, stężenia reagentów, czas reakcji, stosunek ilościowy substratów, rodzaj i ilość katalizatora, ilość reduktora (Zn) i źródła protonu (NH₄Cl), oraz rodzaj źródła światła.



Schemat 3.6. Optymalizowana reakcja modelowa.

Wpływ rozpuszczalnika i stężenia reagentów

Tabela 3.3. Badanie wpływu rozpuszczalnika i stężenia reagentów na przebieg reakcji.^a

L.p.	Rozpuszczalnik	Stężenie 281 [M]	Wydajność 295 [%]
1	MeCN	0.10	55
2	bezwodny MeCN	0.10	54
3	THF	0.10	26
4	Aceton	0.10	38
5	DMF	0.10	<5
6	DCM	0.10	0
7	Toluen	0.10	0
8	MeOH	0.10	11
9	MeCN + 1 ekw. H ₂ O	0.10	56
10	MeCN + 10 ekw. H ₂ O	0.10	<5
11	MeCN	0.20	29
12	MeCN	0.05	48

^aWarunki reakcji: tioester **294** (0.38 mmol, 1.5 ekw.), akrylan *n*-butylu (0.25 mmol, 1.0 ekw.), katalizator **280** (12.5 μmol, 5.0 mol%), Zn (1.50 mmol, 6.0 ekw.), NH₄Cl (0.75 mmol, 3.0 ekw.), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C, źródło światła: białe LED.

Najlepszą wydajność otrzymałem prowadząc reakcję w MeCN (wiersz 1), przy czym reakcja toleruje niewielkie ilości wody i nie wymaga stosowania bezwodnego rozpuszczalnika (wiersze 2, 9). Większe ilości wody w mieszaninie reakcyjnej prowadzą do hydrolizy tioestru **294** (wiersz 10). Oprócz MeCN, reakcja może być prowadzona w THF lub acetonie, jednak zastosowanie tych rozpuszczalników prowadzi do znaczącego spadku wydajności (wiersze 3 i 4). Badany proces zachodzi słabo, bądź nie zachodzi, w takich rozpuszczalnikach jak DMF, DCM, toluen czy MeOH (wiersze 5-8). W przypadku MeOH jest to związane z uboczną reakcją metanolizy tioestru **294**, natomiast w toluenie z niską

rozpuszczalnością katalizatora **280**. Rozpuszczalniki chlorowcowane (DCM) wchodzą w reakcje uboczne z katalizatorem, co uniemożliwia zajście reakcji.

Najbardziej optymalnym stężeniem (w odniesieniu do akrylanu **281**) jest $c = 0.1$ M. Zarówno zatężanie jak i rozcieńczanie mieszaniny reakcyjnej prowadzi do spadku wydajności, przy czym efekt ten jest mniej znaczący przy rozcieńczaniu (wiersze 11, 12).

Wpływ czasu reakcji

Tabela 3.4. Optymalizacja czasu reakcji.^a

L.p.	Czas [h]	Wydajność 295 [%] ^b
1	3	16
2	6	34
3	16	55
4	18	59
5	24	54

^aWarunki reakcji: tioester **294** (0.38 mmol, 1.5 ekw.), akrylan *n*-butylu (0.25 mmol, 1.0 ekw.), katalizator **280** (12.5 μ mol, 5.0 mol%), Zn (1.50 mmol, 6.0 ekw.), NH₄Cl (0.75 mmol, 3.0 ekw.), MeCN ($c = 0.1$ M), reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C, źródło światła: białe LED.

Pełna konwersją substratów oberwuje się po ok. 16 h (wiersz 3). Na podstawie późniejszych badań zakresu stosowalności reakcji (rozdział 3.2.4) zaobserwowałem, że czas reakcji silnie zależy od typu zastosowanych substratów i waha się od 5 do 16 h. Dlatego, też prowadzenie jej przez 16 h (w skali 0.25 mmol) pozwala mieć pewność co do pełnej konwersji, niezależnie od użytych substratów. Dodatkowo, wydłużenie czasu nie wpływa w znaczący sposób na wydajność reakcji (wiersze 4, 5).

Wpływ stosunku ilościowego substratów

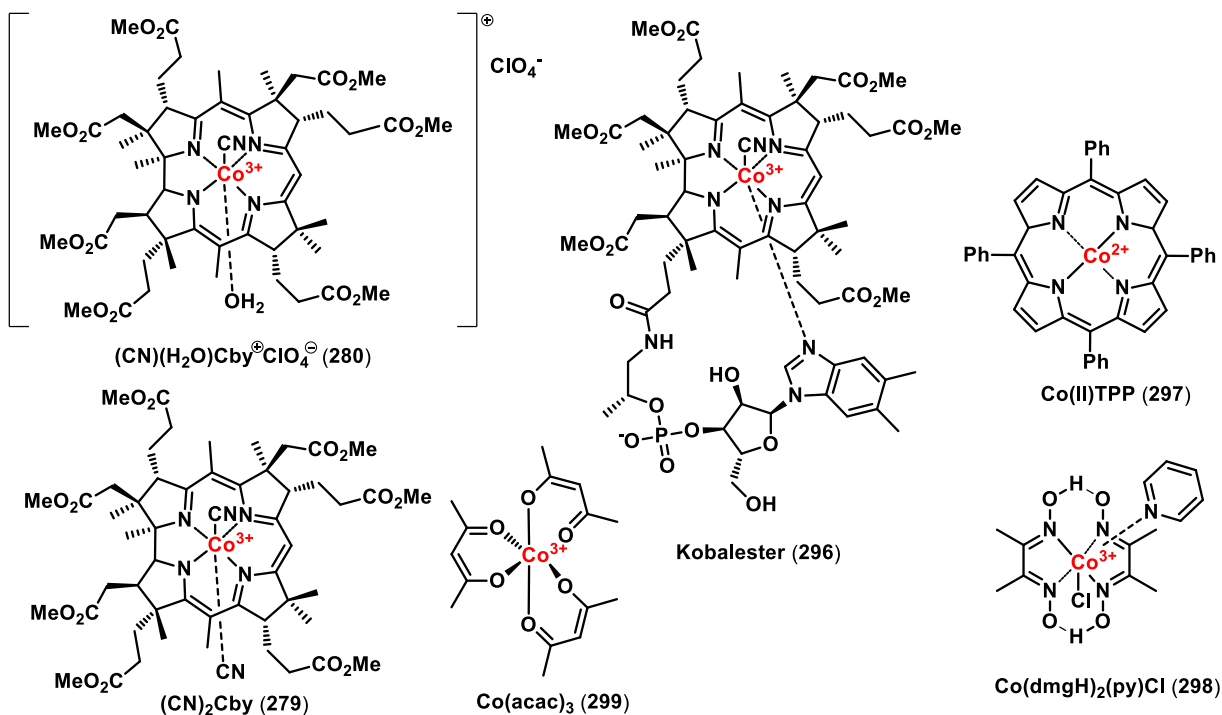
Tabela 3.5. Optymalizacja stosunku ilościowego substratów.^a

L.p.	Tioester 294 [mmol]	Alken 281 [mmol]	Stosunek 294 : 281	Wydajność 295 [%]
1	0.50	0.25	2.0 : 1.0	51
2	0.38	0.25	1.5 : 1.0	55
3	0.35	0.25	1.4 : 1.0	58
4	0.30	0.25	1.2 : 1.0	50
5	0.25	0.25	1.0 : 1.0	33
6	0.25	0.38	1.0 : 1.5	41
7	0.25	1.00	1.0 : 4.0	42

^aWarunki reakcji: katalizator **280** (12.5 μ mol, 5.0 mol%), Zn (1.50 mmol, 6.0 ekw.), NH₄Cl (0.75 mmol, 3.0 ekw.), MeCN ($c = 0.1$ M), 16h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C, źródło światła: białe LED.

Reakcja w optymalnych warunkach wymaga zastosowania niewielkiego nadmiaru tioestru **294** (1,4 ekw.) (wiersz 3). Ogólnie wyniki uzyskiwane przy zastosowaniu nadmiaru prekursora rodnika (wiersze 1-4) są lepsze od tych uzyskiwanych dla większej ilości akceptora (wiersze 6, 7). Wynika to z zachodzenia ubocznej reakcji przeniesienia atomu wodoru pomiędzy rodnikiem acylowym a cząsteczką rozpuszczalnika, prowadzącej do powstania aldehydu, i dalej na drodze redukcji do alkoholu. Nadmiar prekursora rodnika kompensuje wpływ tej reakcji ubocznej na wydajność procesu.

Wpływ katalizatora



Rysunek 3.3. Struktury badanych katalizatorów.

Tabela 3.6. Wpływ katalizatora na przebieg reakcji.^a

L.p.	Katalizator	Ilość katalizatora [mol%]	Wydajność 295 [%]
1	279	5,0	36
2	280	5,0	58
3	296	5,0	28
4	297	5,0	30
5	298	5,0	9
6	299	5,0	0
7	280	2,5	39
8	280	4,0	46
9	280	10,0	59

^aWarunki reakcji: tioester **294** (0,35 mmol, 1,4 ekw.), akrylan *n*-butylu (0,25 mmol, 1,0 ekw.), Zn (1,50 mmol, 6,0 ekw.), NH₄Cl (0,75 mmol, 3,0 ekw.), MeCN (*c* = 0,1 M), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C, źródło światła: Białe LED.

Najlepszymi katalizatorami w reakcji są porfirynoidowe kompleksy kobaltu (wiersze 1-4). Wynika to z faktu, że związki te posiadają zdolność do stabilizowania rodników w wyniku ustalającej się w roztworze równowagi pomiędzy wolną formą rodnika a kompleksem Co(III)-C.²⁰⁹ Wśród nich najbardziej efektywny okazał się katalizator **280** (wiersz 2). W przypadku serii pochodnych witaminy B₁₂ wynik ten można wyjaśnić na podstawie potencjałów redukcji katalizatorów: (redukcja do formy Co(I)) **279** $E_{pc} = -1.50$ V vs. Ag/AgCl; **280** $E_{pc} = -0,64$ V vs. Ag/AgCl; **296** $E_{pc} = -1,0$ V vs. Ag/AgCl.²¹⁰ Najłatwiejszy do zredukowania katalizator **280** wykazuje najlepsze właściwości katalityczne. Niższa wydajność przy zastosowaniu kompleksu kobaltu(II) z tetrafenyloporfiryną wynika z niskiej rozpuszczalności tego katalizatora w MeCN oraz ubocznej reakcji dysocjacji kompleksu, która nie ma miejsca w przypadku pochodnych witaminy B₁₂.

Wpływ ilości reduktora i źródła protonu

Tabela 3.7. Optymalizacja ilości Zn i NH₄Cl.^a

L.p.	Ilość Zn [ekw.]	Ilość NH ₄ Cl [ekw.]	Wydajność 295 [%]
1	6.0	3.0	58
2	6.0	1.5	49
3	6.0	6.0	19
4	1.5	3.0	23
5	3.0	3.0	62
6	12.0	3.0	39
7	3.0	1.5	85
8	1.5	1.0	29

^aWarunki reakcji: tioester **294** (0.35 mmol, 1,4 ekw.), akrylan *n*-butylu (0.25 mmol, 1,0 ekw.), katalizator **280** (12.5 μmol, 5.0 mol%), MeCN (*c* = 0.1 M), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C, źródło światła: białe LED.

Optymalizacja ilości Zn (3.0 ekw.) i NH₄Cl (1.5 ekw.) umożliwiła podniesienie wydajności reakcji do 85% (wiersz 7). Przy zastosowaniu tych reagentów i w obecności pochodnych witaminy B₁₂ akceptory Michaela ulegają ubocznej reakcji redukcji wiązania podwójnego (mechanizm tej reakcji nie jest do końca poznany). Optymalny dobór ilości reagentów pozwolił mi zminimalizować wpływ tego procesu, co przełożyło się na znaczący wzrost wydajności.

Wpływ światła

Tabela 3.8. Wpływ światła na wynik reakcji.^a

L.p.	Światło	Wydajność 295 [%]
1	Białe LED	85
2	Zielone LED ($\lambda_{\max} = 525$ nm)	36
3	Niebieskie LED ($\lambda_{\max} = 460$ nm)	87
4	Żarówka wolframowa 50W	51

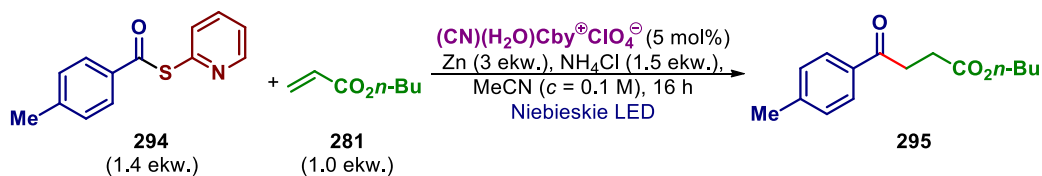
^aWarunki reakcji: tioester **294** (0.35 mmol, 1.4 ekw.), akrylan *n*-butylu (0.25 mmol, 1.0 ekw.), katalizator **280** (12.5 μ mol, 5.0 mol%), Zn (0.75 mmol, 3.0 ekw.), NH₄Cl (0.38 mmol, 1.5 ekw.), MeCN (*c* = 0.1 M), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C.

Zarówno przy zastosowaniu diod LED o barwie światła białej jak i niebieskiej reakcja zachodzi z optymalną wydajnością (wiersze 1, 3). W przypadku barwy światła zielonej zaobserwowałem spadek wydajności (wiersz 2). Jest to związane z niższą energią promieniowania w tym zakresie, co przekłada się na niższą efektywność etapu fotolizy wiązania Co-C. Reakcja może być również prowadzona przy zastosowaniu standardowej żarówki wolframowej (wiersz 4). W tym przypadku zaobserwowany spadek wydajności związany był z dużą ilością ciepła generowanego przez źródło światła, co prowadziło do przegrzania mieszaniny reakcyjnej i związanych z tym reakcji ubocznych.

Zdecydowałem się kontynuować badania stosując diody LED o barwie niebieskiej, ponieważ zastosowanie źródła światła o pojedynczym maksimum emisji, umożliwia podanie jego dokładniejszej charakterystyki co gwarantuje lepszą powtarzalność reakcji w innych laboratoriach. W przypadku diod LED o barwie białej, widmo emisji może się znacząco różnić w zależności od producenta, co mogłoby się przekładać na problemy z powtarzalnością reakcji.

Optymalne warunki reakcji

Podsumowując, przedstawione w tym rozdziale badania umożliwiły mi ustalenie optymalnych warunków reakcji, pozwalających na otrzymanie produktu **295** z wydajnością 87% (wydajność wyizolowanego produktu). Optymalne warunki reakcji zostały ujęte na schemacie 3.7.

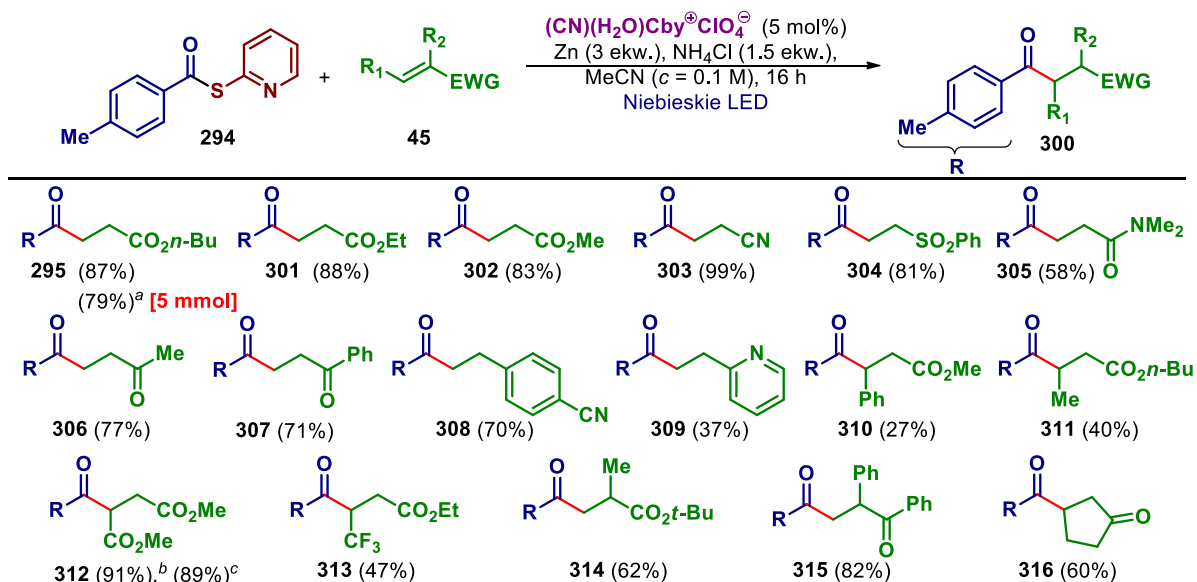


Schemat 3.7. Optymalne warunki reakcji.

3.2.4. Zakres stosowalności i ograniczenia reakcji

Akceptory Michaela

Stosując zoptymalizowane warunki reakcji zbadałem jej zakres stosowalności w odniesieniu do akceptorów Michaela (Schemat 3.8).



Schemat 3.8. Zakres stosowalności akceptorów Michaela. Warunki reakcji: tioester **294** (0.35 mmol, 1.4 ekw.), akceptor Michaela (0.25 mmol, 1.0 ekw.), katalizator **280** (12.5 μmol , 5.0 mol%), Zn (0.75 mmol, 3.0 ekw.), NH_4Cl (0.38 mmol, 1.5 ekw.), MeCN ($c = 0.1 \text{ M}$), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 $^\circ\text{C}$, źródło światła: niebieskie LED. Podane wydajności odnoszą się do wyizolowanych produktów. ^aReakcja w skali 5.0 mmol, czas reakcji 40 h. ^bProdukt otrzymany z fumaranu dimetylu. ^cProdukt otrzymany z maleinianu dimetylu.

Reakcja toleruje szeroki zakres ubogich w elektrony alkenów, takich jak estry (**295**, **301**, **302**, **310-314**), nityle (**303**), sulfony (**304**), amidy (**305**), czy ketony (**306**, **307**, **315**, **316**). Dodatkowo, nawet ubogie w elektrony styreny (**308**, **309**) okazały się wystarczająco dobrymi akceptorami rodnika.

Podstawienie wiązania podwójnego w pozycji α nie wpływa znacząco na wydajność reakcji (**314**, **315**), jednak β -podstawione akceptory Michaela prowadzą do produktów ze znacznie niższymi wydajnościami (**310**, **311**). W międzycząsteczkowych reakcjach rodnikowych efekty steryczne mają dużo mniejsze znaczenie niż w reakcjach jonowych, ponieważ rodniki zazwyczaj nie posiadają sfery koordynacyjnej utworzonej przez cząsteczki rozpuszczalnika. Dużo bardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem spadku wydajności w przypadku β -podstawionych alkenów jest obniżenie energii orbitalu LUMO związanego z donorowym efektem podstawnika w pozycji β (grupa alkilowa) (**311**), co przekłada się na spadek szybkości reakcji z rodnikiem i tym samym wzrost udziału reakcji ubocznych. W przypadku grupy aryłowej w pozycji β (**310**), rośnie udział orbitalu LUMO w pozycji α , co prowadzi do mieszaniny produktów α - i β -acylowania (produkt α -acylowania zaobserwowałem

na widmie ^1H NMR mieszaniny poreakcyjnej). Gdyby obserwowany wynik reakcji wywołany był efektami sterycznymi można by oczekiwać, że wszystkie β -podstawione substraty będą reagowały z niższą wydajnością. Jednak fumaran dimetylu (posiadający podstawnik w pozycji β) (przykład **312**) reaguje dając produkt z doskonałą wydajnością. W przypadku wprowadzenia grupy elektroakceptorowej w pozycji β następuje wzrost energii orbitalu LUMO, a tym samym wzrost szybkości reakcji. Pozostaje jeszcze kwestia wyjaśnienia dlaczego w przypadku substratów α -podstawionych efekt elektronowy podstawnika ma dużo mniejszy wpływ na wynik reakcji. W tym przypadku większa różnica energii pomiędzy orbitalami SOMO rodnika acylowego i LUMO akceptora Michaela kompensowana jest przez niższą energię kompleksu aktywnego rodnik-akceptor, związaną z powstawaniem bardziej stabilnego trzeciorzędowego rodnika.

Dla substratu posiadającego dwie różne grupy elektroakceptorowe (przykład **313**) powstaje mieszanina produktów α - i β -podstawienia, przy czym produkt **313** był produktem głównym reakcji.

Podobne wyniki reakcji uzyskane przy zastosowaniu zarówno fumaranu dimetylu jak i maleinianu dimetylu jako substratów (przykład **312**) wskazują, że geometria wiązania podwójnego w substracie nie ma wpływu na wynik reakcji.

Co istotne dla potencjalnego zastosowania metody, reakcja może być prowadzona w skali preparatywnej (5 mmol) (przykład **295**). Jedynym parametrem jaki wymagał zmiany przy 20-krotnym powiększeniu skali reakcji był czas (40 h).

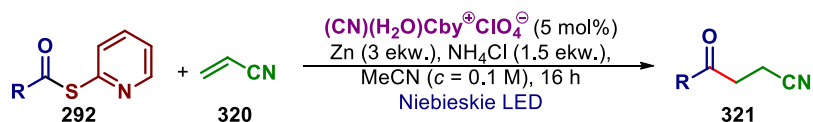
Opracowana przez mnie metoda ma również swoje ograniczenia (Rysunek 3.4). Ze względu na konieczność stosowania reduktora (Zn), substraty zawierające grupy funkcyjne podatne na redukcję np. aldehydy lub chlorki sulfonylowe, ulegają w warunkach reakcji redukcji, przez co nie zaobserwowałem powstawania produktu z ich udziałem. Dodatkowo, β,β -dipodstawione alkeny okazały się całkowicie niereaktywne w stosunku do rodników acylowych (brak konwersji substratu **319**).



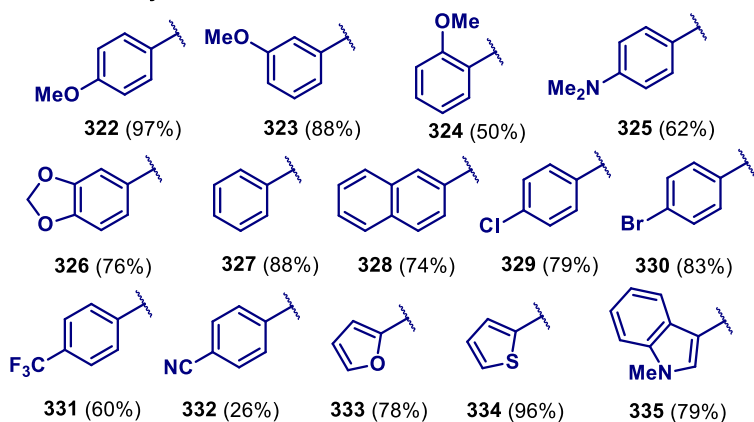
Rysunek 3.4. Ograniczenia reakcji (akceptory Michaela).

Tioestry *S*-(2-pirydyłowe)

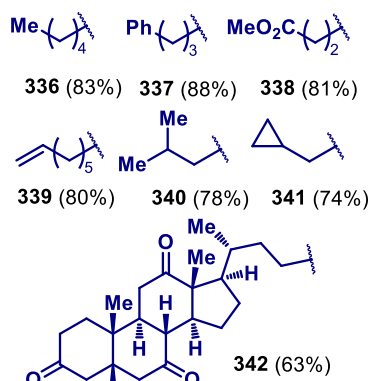
W kolejnym etapie badań sprawdziłem zakres stosowalności tioestrów **292**, stosując akrylonitryl (**320**) jako modelowy akceptor (Schemat 3.9). W tym celu zsyntezowałem serię tioestrów *S*-(2-pirydyłowych) z handlowo dostępnych kwasów karboksylowych lub chlorków acylowych (rozdział 5.3).



Pochodne arylowe



Pochodne alkilowe



Schemat 3.9. Zakres stosowalności tioestrów *S*-(2-pirydylowych). Warunki reakcji: tioester (0.35 mmol, 1.4 ekw.), akrylonitryl (**320**) (0.25 mmol, 1.0 ekw.), katalizator **280** (12.5 μ mol, 5.0 mol%), Zn (0.75 mmol, 3.0 ekw.), NH₄Cl (0.38 mmol, 1.5 ekw.), MeCN (*c* = 0.1 M), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C, źródło światła: niebieskie LED. Podane wydajności odnoszą się do wyizolowanych produktów.

Tioestry *S*-(2-pirydylowe) posiadające zarówno podstawniki arylowe (**322-331**), heteroarylowe (**333-335**) oraz pierwszorzędowe alkilowe (**336-342**) reagują z dobrymi wydajnościami. W przypadku *orto*-podstawionych pochodnych (**324**) wydajności reakcji są niższe w porównaniu z *para*- czy *meta*-podstawionymi. Wynika to prawdopodobnie z większego zatłoczenia sterycznego w obrębie grupy acylowej, co utrudnia atak nukleofilowy katalizatora.

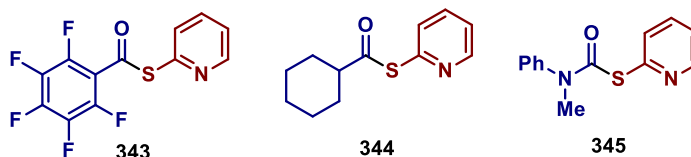
Reakcja toleruje również halogenki arylowe (**329, 330**). Jest to wynik o tyle istotny, że pochodne witaminy B₁₂ znane są jako efektywne katalizatory w reakcjach dehalogenowania (również halogenków arylowych).¹⁰ Na podstawie analizy GC-MS mieszaniny poreakcyjnej ustaliłem selektywność tej reakcji w odniesieniu do produktów (zawierającego halogen : dehalogenowanego) na > 98:2 (w obu przypadkach).

Podstawienie pierścienia grupami elektronodonorowymi nie prowadzi do znaczących zmian w wydajności reakcji (**322, 325, 326**), jednak podstawniki elektronoakceptorowe prowadzą do spadku wydajności (**331, 332**). Wynik ten wydał mi się intrygujący, ponieważ przewidywałem, że grupy wyciągające elektrony będą zwiększać elektrofilowość grupy acylowej, a tym samym ułatwiać reakcję pomiędzy substratem a katalizatorem. Dodatkowo, w literaturze brak jest informacji świadczącym o negatywnym wpływie tego typu podstawników na stabilność rodników acylowych. Odpowiedź przyniosły pomiary potencjałów redukcji tioestrów, wykonane metodą woltamperometrii cyklicznej. Dla zbadanej serii tioestrów podstawionych w pozycji *para* grupami: -Me, $E_{pc} = -1,77$ V (W = 99%); -CF₃, $E_{pc} = -1,49$ V (W = 60%); -CN, $E_{pc} = -1,36$ V (W = 26%) (wartości potencjałów podane względem elektrody referencyjnej Ag/AgCl), zmiany wartości potencjałów redukcji korelują z

otrzymaną wydajnością. Obserwowany spadek wydajności wraz ze wzrostem wartości potencjału redukcji wynika z większego udziału ubocznej redukcji tioestru w warunkach reakcji.

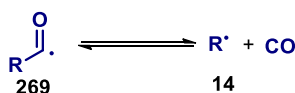
Dodatkowo, selektywna reakcja z substratem posiadającym nieaktywowane wiązanie podwójne (**339**) dowodzi przewidywanej wysokiej preferencji addycji do ubogich w elektrony alkenów.

Jak wspomniałem już wcześniej tioestry typu **292** posiadające silnie elektronoakceptorowe podstawniki przy pierścieniu aromatycznym ulegają redukcji w warunkach reakcji. Przykładowo substrat **343** ulega pełnej konwersji w ciągu 1 h, prowadząc wyłącznie do produktów redukcji (Schemat 3.5).



Rysunek 3.5. Ograniczenia reakcji (tioestry).

Ograniczeniem reakcji są również tioestry posiadające drugo- i trzeciorzędowe podstawniki alifatyczne przy grupie acylowej (przykład **344**). Wynika to z zachodzenia ubocznej reakcji dekarbonylowania rodnika acylowego, której udział rośnie wraz ze wzrostem stabilności powstającego rodnika alkilowego (Schemat 3.10).¹⁵⁸ W związku z tym reakcje zachodzące z udziałem tego typu rodników należą do rzadkości (zazwyczaj wymagają prowadzenia w atmosferze CO pod zwiększonym ciśnieniem).



Schemat 3.10. Równowaga reakcji dekarbonylowania rodników acylowych.

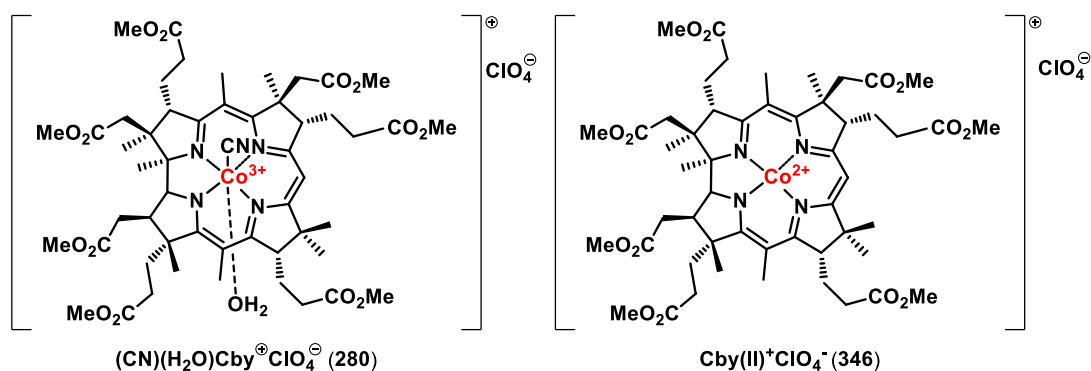
Ponadto tiokarbaminian **345** okazał się całkowicie niereaktywny w warunkach reakcji (brak konwersji). Wynika to z drastycznego spadku elektrofilowości grupy acylowej, związanego ze sprzężeniem z parą elektronową atomu azotu (podobnie jak w amidach). Przykładowo porównanie widm ¹³C NMR dla typowego tioestru *S*-(2-pirydylowego) i tiokarbaminianu **345** pozwala stwierdzić znaczne przesunięcie sygnału odpowiadającego atomowi C grupy acylowej (tioester – ok. 190 ppm, tiokarbaminian – 164 ppm). Świadczy to o dużo większej gęstości elektronowej w obrębie tej grupy w przypadku tiokarbaminianu.

3.2.5. Badania mechanistyczne

Rozpoczynając badania nad przedstawionym w tym rozdziale zagadnieniem założyłem, że reakcja zachodzi według typowego dla pochodnych witaminy B₁₂ cyklu katalitycznego (Schemat 3.2). W świetle braku jakiegokolwiek informacji literaturowych na temat mechanizmów reakcji tworzenia rodnika acylowego katalizowanych pochodnymi kobalaminy, uznałem że przeprowadzenie serii badań mechanistycznych nie tylko pozwoli na zweryfikowanie mojej hipotezy, ale może również dostarczyć cennych informacji na temat tego typu procesów.

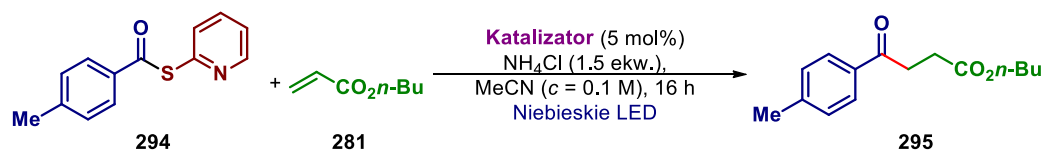
Identyfikacja aktywnej formy katalizatora

Jon kobaltu w pochodnych witaminy B₁₂ może występować na trzech stopniach utlenienia: +3, +2, i +1. Powszechnie uznaje się, że w większości reakcji aktywną formą katalizatora jest nukleofilowy kompleks Co(I). W celu potwierdzenia tego założenia wykonałem eksperymenty kontrolne z katalizatorem **280** na trzech różnych stopniach utlenienia. Zarówno forma Co(III), której używałem jako prekatalizatora w powyższych badaniach, jak i Co(II) **346** są stabilnymi związkami, które mogą zostać wydzielone, natomiast w celu wygenerowania formy Co(I) konieczne jest dodanie do roztworu **280** lub **346** reduktora.



Rysunek 3.6. Struktury stosowanych pochodnych kwasu koborynowego.

Tabela 3.9. Badanie wpływu stopnia utlenienia jonu kobaltu na wynik reakcji modelowej.^a



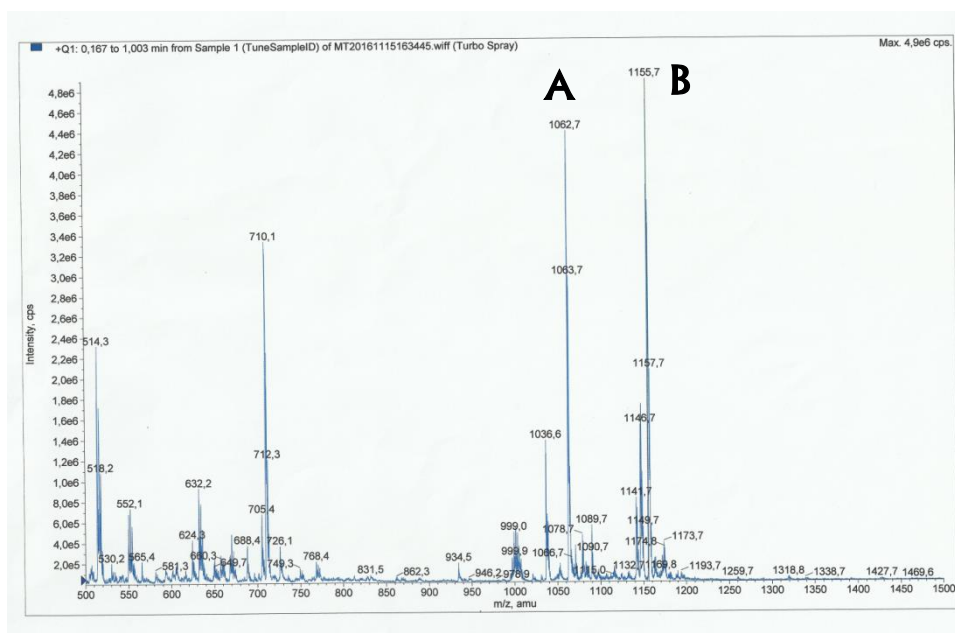
L.p.	Katalizator	Stopień utlenienia jonu Co	Wydajność 295 [%]
1	brak	-	0
2	280	+3	0
3	346	+2	0
4	280 + 3 ekw. Zn	+1 (<i>in situ</i>)	87

^aWarunki reakcji: tioester **294** (0.35 mmol, 1.4 ekw.), akrylan *n*-butylu (0.25 mmol, 1.0 ekw.), katalizator (12.5 μmol, 5.0 mol%), NH₄Cl (0.38 mmol, 1.5 ekw.), MeCN (*c* = 0.1 M), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C, źródło światła: niebieskie LED.

Jak wynika z danych zebranych w tabeli 3.9 powstanie produktu reakcji zaobserwowałem jedynie w warunkach pozwalających na tworzenie formy Co(I) katalizatora. Na tej podstawie stwierdziłem, że jest to aktywna forma katalizatora, która wchodzi w reakcję z tioestrem.

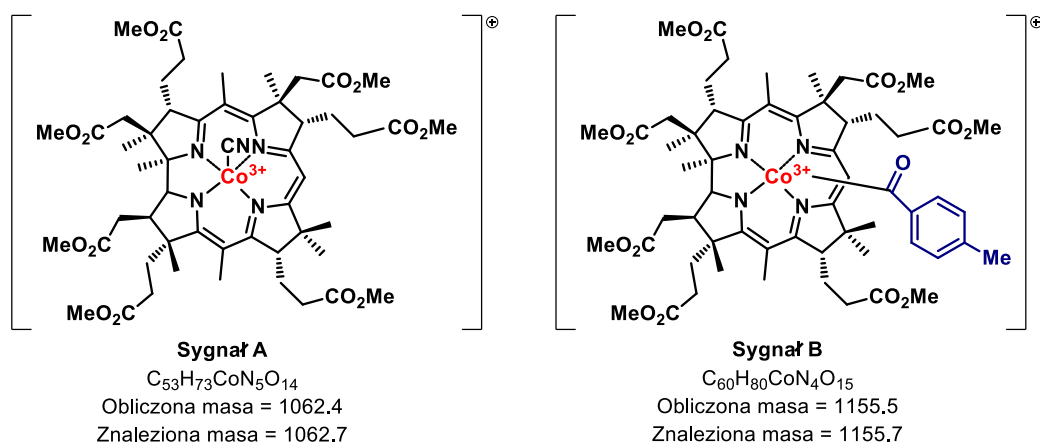
Badania metodą spektrometrii mas

Ogólny mechanizm reakcji katalizowanych pochodnymi witaminy B₁₂, zakłada powstawanie reaktywnych kompleksów posiadających wiązanie Co(III)-C, w tym przypadku kompleksu acyl-Co(III). Związki tego typu są niestabilne, co znacznie utrudnia ich identyfikację, jednakże powinny być na tyle stabilne, aby możliwa była ich detekcja metodą spektrometrii mas.



Rysunek 3.7. Widmo masowe mieszaniny reakcyjnej.

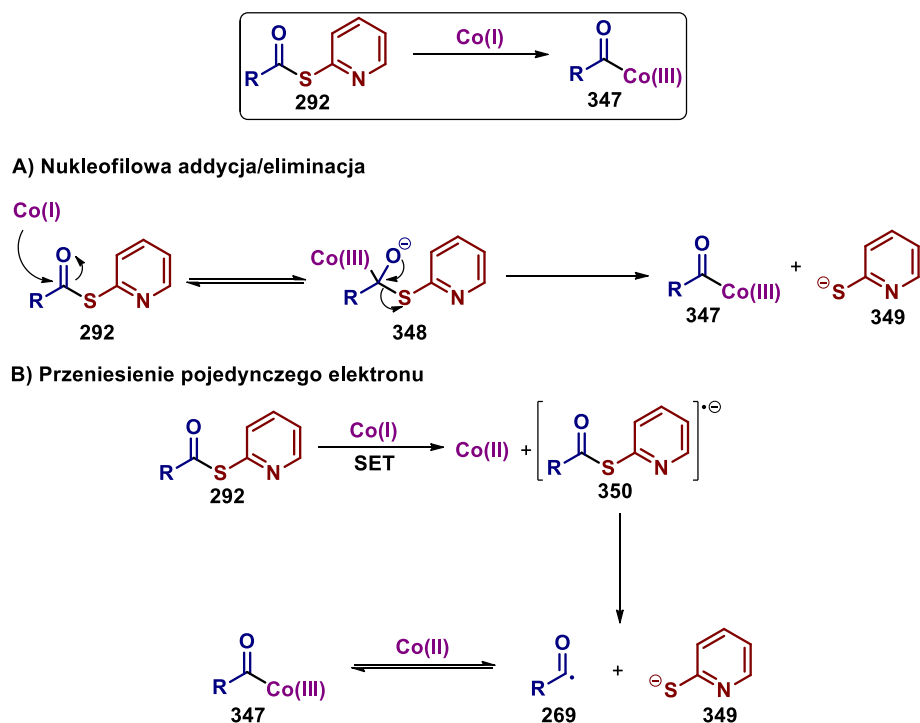
Analiza mieszaniny reakcyjnej metodą LRMS ESI(+) wskazuje na obecność dwóch głównych form katalizatora (sygnały **A** i **B**) (Rysunek 3.7). Sygnał **A** odpowiada masie katalizatora **280** bez H₂O jako liganda aksjalnego (*utrata labilnych ligandów aksjalnych w warunkach pomiaru MS jest charakterystyczna dla tego typu kompleksów*) (Rysunek 3.8 A). Sygnał **B** odpowiada acylowanej pochodnej katalizatora (Schemat 3.8 B), co jednoznacznie potwierdza hipotezę na temat powstawania kompleksu acyl-Co(III) w reakcji.



Rysunek 3.8. Struktury głównych form katalizatora w reakcji, zidentyfikowane na podstawie analizy MS.

Określenie mechanizmu etapu tworzenia kompleksu acyl-Co(III)

Zgodnie z założonym mechanizmem aktywna forma katalizatora Co(I) powinna reagować z tioestrem z utworzeniem pochodnej acyl-Co(III) **347** (Schemat 3.11). Niewiele jednak wiadomo na temat samego mechanizmu tego etapu. Ze względu na obecność pierścienia koryny, zajmującego wszystkie pozycje ekwatorialne w sferze koordynacyjnej atomu Co, pochodne witaminy B₁₂ nie mogą brać udziału w reakcjach oksydatywnej addycji. Tak więc, tego typu proces można wykluczyć. Można jednak rozważyć dwa inne równie prawdopodobne mechanizmy: nukleofilowej addycji/eliminacji (Schemat 3.11 A) oraz jednoelektronowej redukcji (Schemat 3.11 B).



Schemat 3.11. Możliwe mechanizmy etapu tworzenia kompleksu acyl-Co(III).

W przypadku A, atak nukleofilowy Co(I) na grupę acylową cząsteczki tioestru **292**, prowadzi do powstania tetraedrycznego produktu pośredniego **348**, który może ulec α -eliminacji tiolanu **349** (dobrej grupy odchodzącej) z utworzeniem kompleksu acyl-Co(III) **347**.

W przypadku B, jednoelektronowa redukcja tioestru **292** za pomocą formy Co(I) katalizatora prowadzi do powstania kompleksu Co(II) i anionorodnika **350**, który ulega fragmentacji do rodnika acylowego. Następnie w roztworze ustala się równowaga pomiędzy wolną formą rodnika, a kompleksem acyl-Co(III) **347** (przesuwana w stronę rodnika pod wpływem światła).

Ze względu na duże rozmiary kompleksu Co reakcja zachodząca według mechanizmu A powinna być bardzo wrażliwa na efekty steryczne (zwiększenie zatłoczenia sterycznego w produkcie pośrednim **348**, będzie przesuwac równowagę reakcji w stronę substratów). Taka zależność nie powinna być natomiast obserwowana w reakcji zachodzącej według mechanizmu B, gdzie przeniesienie elektronu będzie zachodzić na drodze utworzenia kompleksu donorowo-akceptorowego pomiędzy katalizatorem a pierścieniem pirydynowym tioestru. W przypadku B natomiast powinno się obserwować silną zależność pomiędzy potencjałem redukcji tioestru a wydajnością.

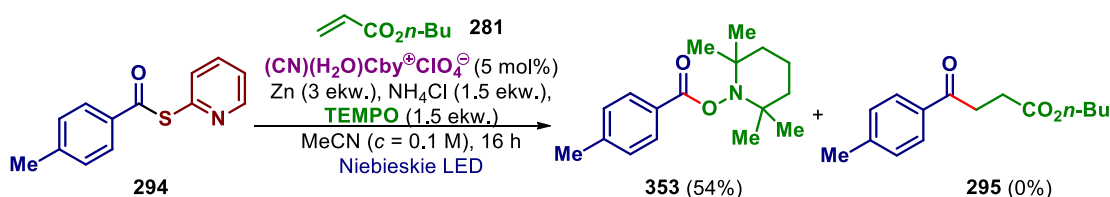
W celu weryfikacji mechanizmu tego etapu zaplanowałem eksperyment z zatłoczonym sterycznie tioestrem **351**, o potencjale redukcji zbliżonym do substratu modelowego **294** (Schemat 3.12). Całkowity brak konwersji tioestru w reakcji świadczy o silnej zależności reaktywności od efektów sterycznych, a zatem wskazuje na zachodzenie reakcji według mechanizmu A – nukleofilowej addycji/eliminacji.



Schemat 3.12. Eksperyment z zatłoczonym sterycznie tioestrem **351**.

Identyfikacja powstającego rodnika

Opracowanie badanej reakcji oparłem na założeniu dotyczącym tworzenia się rodnika acylowego na drodze homolitycznego rozerwania wiązania Co(III)-C. W celu określenia, czy reakcja rzeczywiście zachodzi z utworzeniem rodników i jakiego typu są to rodniki, przeprowadziłem eksperyment z dodatkiem pułapki rodnikowej (Schemat 3.13).

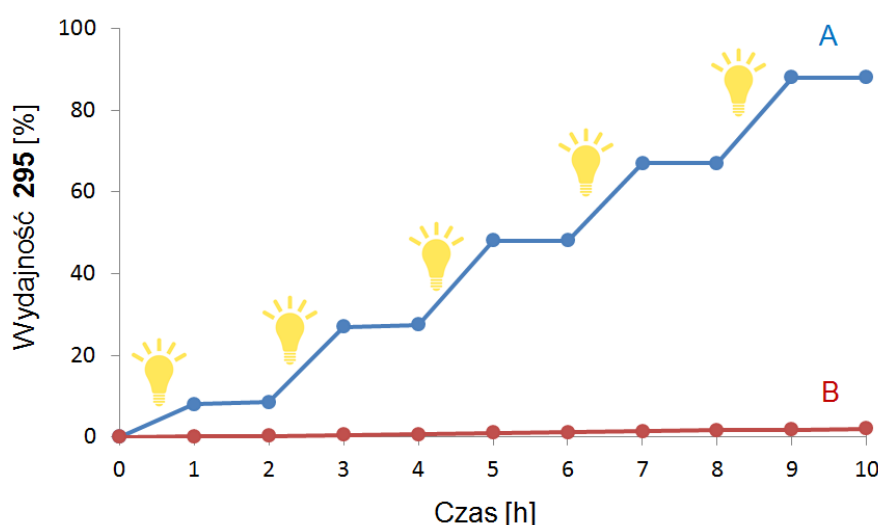


Schemat 3.13. Reakcja z dodatkiem pułapki rodnikowej – TEMPO.

Dodatek pułapki rodnikowej (TEMPO) do mieszaniny reakcyjnej spowodował inhibicję reakcji modelowej (brak produktu **295**), natomiast w reakcji tworzył się addukt TEMPO z rodnikiem acylowym **353**, który wyizolowałem z wydajnością 54%. Wynik tego eksperymentu potwierdza obecność rodników acylowych w mieszaninie reakcyjnej.

Potwierdzenie fotolitycznego mechanizmu dysocjacji wiązania Co-C

Homolityczne rozerwanie wiązania Co-C w alkilowych (i prawdopodobnie również acylowych) pochodnych witaminy B₁₂ może zachodzić zarówno na drodze foto- jak i termolitycznej. W celu potwierdzenia dominującego udziału mechanizmu fotolitycznego przeprowadziłem badania nad zależnością szybkości reakcji modelowej od naświetlania (Wykres 3.1).

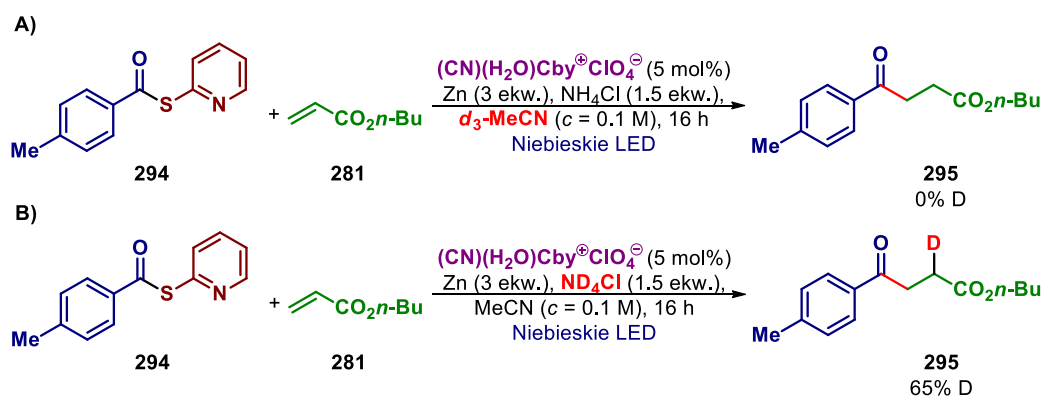


Wykres 3.1. (A) Reakcja prowadzona stosując naprzemienne okresy naświetlania/ciemności. (B) Reakcja kontrolna w ciemności.

Na podstawie przedstawionych wyników można zdecydowanie stwierdzić, że reakcja zachodzi prawie wyłącznie podczas okresów naświetlania. Wskazuje to na dominujący udział mechanizmu fotolitycznej dysocjacji wiązania Co-C w powstawaniu rodnika acylowego.

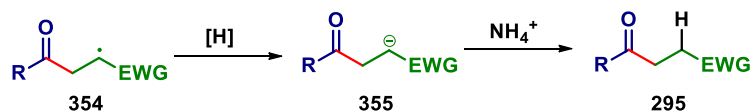
Eksperymenty z deuterowanymi reagentami

W badanej reakcji następuje przyłączenie atomu wodoru w pozycji α w cząsteczce akceptora Michaela. Jako, że reakcja prowadzona jest w warunkach redukujących, etap ten może zachodzić zarówno z udziałem rodnika jak i anionu w pozycji α . W celu weryfikacji tego etapu mechanizmu przeprowadziłem eksperymenty z deuterowanymi reagentami: *d*₃-MeCN (99,8 atom.% D) oraz ND₄Cl (98,0 atom.% D) (Schemat 3.14).



Schemat 3.14. Eksperymenty z deuterowanymi reagentami.

W przypadku zastosowania deuterowanego rozpuszczalnika nie zaobserwowałem na widmie ^1H NMR wbudowania atomu deuteru w strukturę cząsteczki produktu **295**, natomiast w przypadku zastosowania ND_4Cl stosunek produktów α -deuterowanego i niedeuterowanego wyniósł 65:35 (*powstanie produktu niedeuterowanego jest prawdopodobnie spowodowane obecnością śladowych ilości wody w zastosowanych reagentach*). Jako, że ND_4Cl jest dobrym źródłem deuteronu, prawdopodobny mechanizm wbudowania deuteru zakłada redukcję powstającego w pozycji α rodnika **354**, a następnie protonowanie powstałego karboanionu **355** (Schemat 3.15). W przypadku gdyby to rodnik brał udział w reakcji przeniesienia atomu wodoru, bardziej prawdopodobna byłaby reakcja z cząsteczką deuterowanego rozpuszczalnika niż z ND_4Cl .

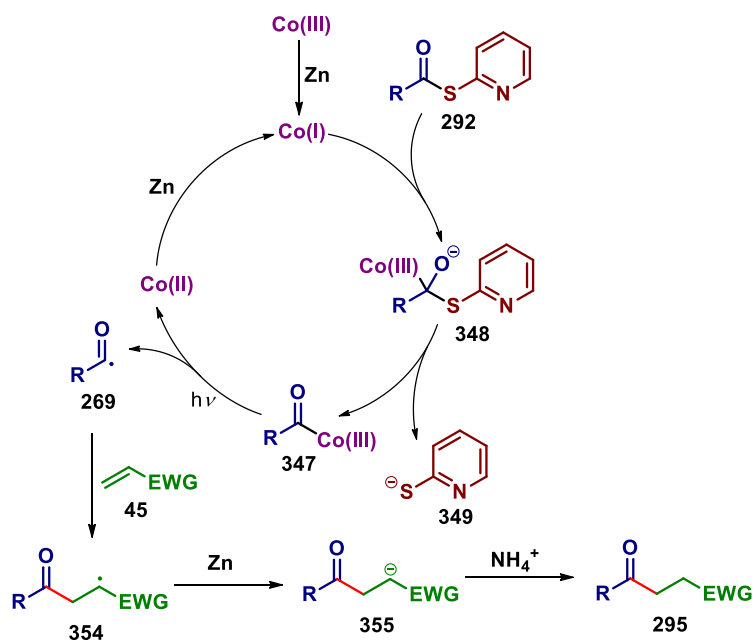


Schemat 3.15. Mechanizm etapu wbudowania atomu wodoru w strukturę produktu.

Mechanizm reakcji

Na podstawie wyników powyższych eksperymentów zaproponowałem poniższy mechanizm reakcji (Schemat 3.16).

Przedstawiony mechanizm zakłada, że po wstępnym etapie redukcji prekatalizatora do jego aktywnej formy Co(I) następuje addycja nukleofilowa jonu kobaltu do grupy acylowej tioestru z utworzeniem tetraedrycznego produktu pośredniego **348**. Eliminacja tiolanu **349** prowadzi do utworzenia kompleksu acyl- Co(III) **347**, który pod wpływem światła ulega homolitycznemu rozpadowi do rodnika acylowego i kompleksu Co(II) . Redukcja formy Co(II) do Co(I) zamyka cykl katalityczny. Powstały nukleofilowy rodnik acylowy ulega addycji do elektrofilowego alkenu (reakcja Giesego) z utworzeniem rodnika **354**, który następnie w warunkach reakcji ulga redukcji do stabilizowanego karboanionu **355**. Protonowanie karboanionu prowadzi do powstania produktu reakcji **295**.



Schemat 3.16. Proponowany mechanizm reakcji.

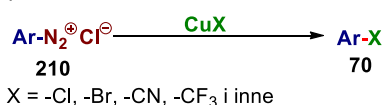
3.3. Katalizowane eozyną Y generowanie rodników alkilowych z soli pirydyniowych

3.3.1. Koncepcja badań

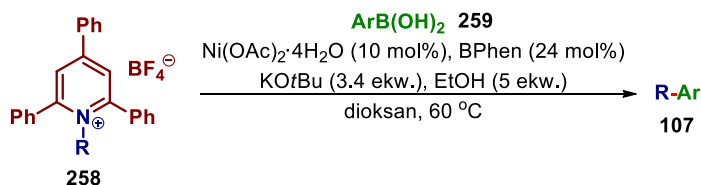
Aminy należą do najbardziej istotnych oraz najszerzej rozpowszechnionych grup funkcyjnych w chemii organicznej. W 1884 roku szwedzki chemik Traugott Sandmeyer odkrył, że przekształcenie grupy aminowej w sól diazoniową prowadzi do aktywacji wiązania C-N, co daje możliwość deaminatywnej funkcjonalizacji związków organicznych (Schemat 3.17 A).^{12,13} Reakcja ta zyskała olbrzymie znaczenie w syntezie organicznej oraz w przemyśle chemicznym, a sole diazoniowe po dziś dzień znajdują zastosowania w najnowszych metodach syntetycznych, takich jak np. sprzęgania katalizowane palladem²¹¹ czy chemia fotoredoks.²¹² Niestety, ze względu na niską stabilność alifatycznych soli diazoniowych, wyżej wymienione reakcje są ograniczone tylko do amin aromatycznych. W świetle wyjątkowego znaczenia reakcji Sandmeyera zadziwiający jest fakt, iż przez ponad 130 lat od jej odkrycia nie została zaprojektowana komplementarna reakcja pozwalająca na równie szerokie wykorzystanie amin alifatycznych w syntezie.

W 2017 roku Watson wykazała, że przekształcenie pierwszorzędowych amin alifatycznych w sole 2,4,6-trifenylpirydyniowe **258** (możliwe do uzyskania w wyniku kondensacji amin alifatycznych z handlowo dostępnymi solami piryliowymi) pozwala na aktywację wiązania C-N i wykorzystanie ich w reakcjach tworzenia wiązań C(sp)³-C(sp)² zachodzących według mechanizmu przeniesienia pojedynczego elektronu (Schemat 3.17 B).¹⁴ Niedługo później zespół Gloriusa zaprezentował zastosowanie tego podejścia w fotokatalitycznej reakcji Minisci'ego zachodzącej w obecności katalizatora irydowego (Schemat 3.17 C).¹⁵

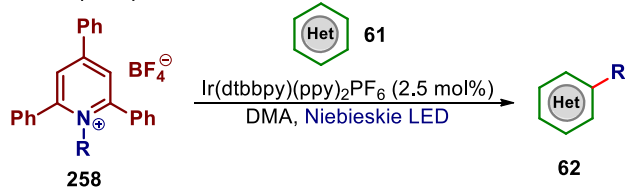
A) Sandmeyer (1884)



B) Watson (2017)



C) Glorius (2017)



Schemat 3.17. (A) Reakcja Sandmeyera. (B, C) Sole pirydyniowe w reakcjach tworzenia wiązań C-C.
99

W tym miejscu warto zaznaczyć, że w momencie rozpoczęcia opisanych w tym rozdziale badań prace Watson i Gloriusa stanowiły całość literatury dotyczącej zastosowania soli pirydyniowych jako prekursorów rodników alkilowych. Pozostałe prace opisane w rozdziale 2.6.3 wstępu literaturowego zostały opublikowane już po ukazaniu się wyników przedstawionych w niniejszej dysertacji.

Zainspirowany powyższymi pracami postanowiłem zbadać możliwość wykorzystania soli pirydyniowych jako prekursorów rodników alkilowych w reakcjach fotochemicznych, katalizowanych nietoksycznymi barwnikami organicznymi. Biorąc pod uwagę, że potencjał redukcji soli typu **258** ($E_{pc} \sim -1.0 \text{ V vs. Ag/AgCl}$)¹⁵ leży w zakresie dostępnym dla barwników ksantenowych (np. eozyina Y, róż bengalski), wysnułem hipotezę, że możliwe jest zastąpienie nimi stosowanych przez Gloriusa katalizatorów irydowych.

Ponadto, zamierzałem wykorzystać tak opracowaną metodę do zaprojektowania nowej, syntetycznie użytecznej reakcji. Na podstawie badań literaturowych doszedłem do wniosku, że w chemii organicznej brakuje reakcji pozwalających na syntezę podstawionych alkinów wychodząc z pierwszorzędowych amin alifatycznych. Biorąc pod uwagę szerokie zastosowania alkinów w chemii biomedycznej²¹³ oraz materiałowej,²¹⁴ a także to, że metodologia funkcjonalizacji alkinów jest obecnie zdominowana przez reakcje typu Sonogashiry,²¹⁵ uznałem, że podejście niewymagające stosowania metali może stanowić interesującą alternatywę.

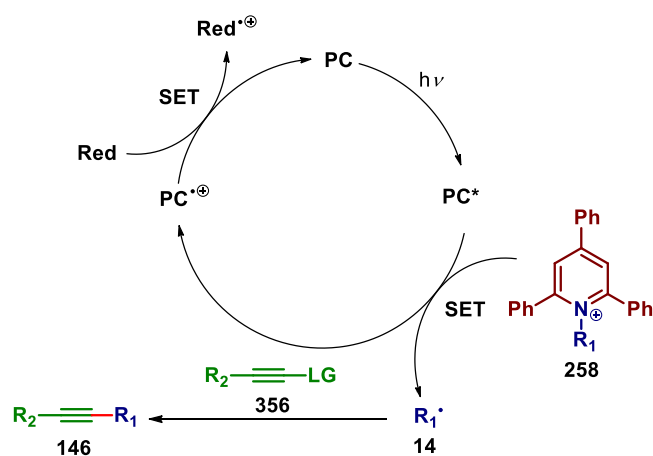
Podsumowując, na wstępie tej części badań założyłem, że możliwe jest opracowanie rodnikowej reakcji tworzenia wiązań $C(sp)^3-C(sp)$, wychodząc z soli pirydyniowych, przy zastosowaniu katalizy fotoredoks barwnikami organicznymi.

3.3.2. Badania modelowe

Badania modelowe rozpocząłem od sformułowania hipotetycznego mechanizmu reakcji (Schemat 3.18). Zgodnie z założeniem, fotokatalizator w stanie wzbudzonym powinien być zdolny do przeniesienia pojedynczego elektronu na cząsteczkę soli pirydyniowej **258**, co umożliwi tworzenie rodnika alkilowego. Aby proces ten był możliwy, powinna zostać spełniona zależność pomiędzy potencjałami redukcji fotokatalizatora oraz soli pirydyniowej: $E_{1/2}(PC^*/PC^+) < E_{pc}(\mathbf{258})$.

W kolejnym etapie rodnik powinien reagować z aktywowanym alkinem **356**, co będzie prowadzić do powstania produktu **146**. By ten etap mógł zajść, należy użyć odpowiedniej pochodnej alkinu, która będzie posiadała przy wiązaniu potrójnym grupę odchodzącą zdolną stabilizować rodnik. W literaturze można znaleźć przykłady kilku klas związków, które są stosowane w tego typu reakcjach, takich jak halogenki alkinyłowe,^{216,217} sulfony aryłowo-alkinyłowe,¹²⁷ oraz alkinyłowe pochodne benzdoksolu.²¹⁷

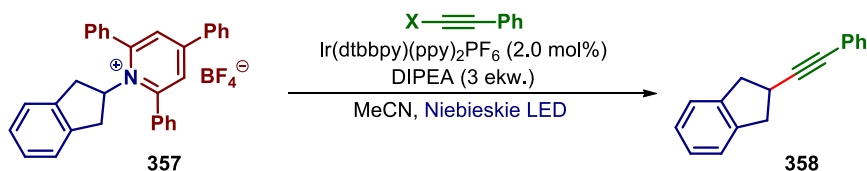
Dodatkowo, aby możliwe było zamknięcie cyklu katalitycznego, konieczny jest dodatek reduktora który będzie w stanie zredukować katalizator do jego wyjściowej formy. W reakcjach fotoredoks standardowo w tym celu stosowane są trzeciorzędowe aminy (trietyloamina, DIPEA).



Schemat 3.18. Schematyczne ujęcie hipotetycznego mechanizmu projektowanej reakcji.

W pierwszym etapie skupiłem się na wyborze odpowiedniej pochodnej fenyloacetyleny 359-362 (Tabela 3.10). W tym celu wykorzystałem warunki reakcji oparte na katalizatorze irydowym, który z powodzeniem zastosował Glorius,¹⁵ wraz z dodatkiem DIPEA jako reduktora.

Tabela 3.10. Wybór optymalnej pochodnej alkinu.^a



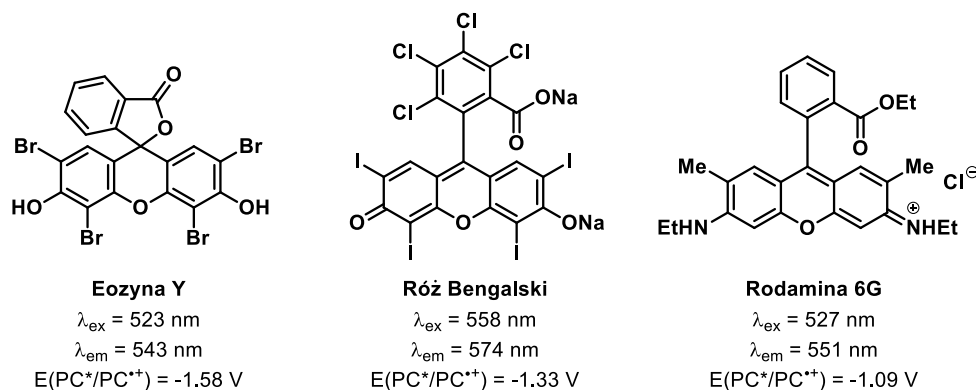
L.p.	Grupa opuszczająca (X)	Wydajność 358 [%] ^b
1	H (359)	0
2	Br (360)	19
3	Ts (361)	48
4	BI ^c (362)	0

^aWarunki reakcji: sól pirydyniowa **357** (0.10 mmol, 1.0 ekw.), alkin (0.12 mmol, 1.2 ekw.), fotokatalizator (2.0 μmol, 2.0 mol%), DIPEA (0.30 mmol, 3.0 ekw.), MeCN (*c* = 0.1 M), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C, źródło światła: niebieskie LED. ^bWydajność określona na podstawie GC. ^cBI = benzjodoksol.

Jak wynika z danych zebranych w tabeli 3.10, najlepszym akceptorem rodnika okazał się sulfon **361**, dlatego też postanowiłem kontynuować badania przy zastosowaniu alkinów posiadających podstawnik tosyłowy przy wiązaniu podwójnym. Bromek alkinylowy **360**, również okazał się reaktywny względem rodnika alkilowego w badanych warunkach, jednak prowadził do powstania produktu ze znacznie niższą wydajnością. Prawdopodobnie jest to wynikiem zarówno mniejszej stabilności atomowego bromu jako grupy odchodzącej (w porównaniu do rodnika tosyłowego), jak i

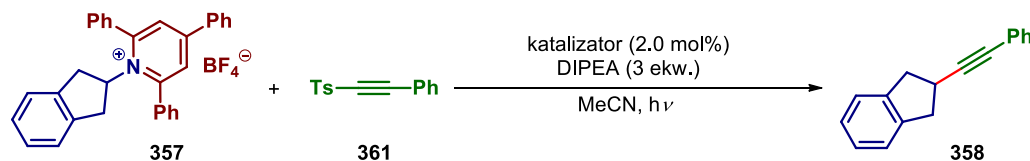
wyższej energii orbitalu LUMO w związku **361** w porównaniu do **360**, związanej z elektronoakceptorem efektem grupy tosylowej.

Dysponując oboma substratami postanowiłem przeprowadzić badania nad doбором optymalnego katalizatora. Głównym celem było zastąpienie katalizatorów metalicznych barwnikami organicznymi, dlatego też porównałem efektywność szeregu standardowo używanych organicznych fotokatalizatorów (Rysunek 3.9) z kompleksami metali w reakcji modelowej (Tabela 3.11).



Rysunek 3.9. Struktury zastosowanych barwników organicznych i ich właściwości fotofizyczne. (Wartości potencjałów podane w odniesieniu do SCE).⁴

Tabela 3.11. Wybór optymalnego katalizatora.^a

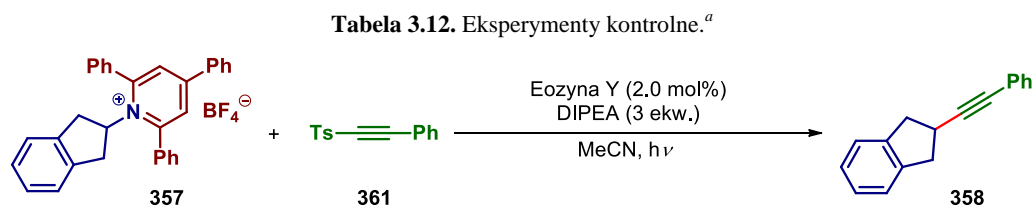


Lp.	Katalizator	Światło	Wydajność 358 [%] ^b
1	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O	Niebieskie LED ($\lambda_{\text{max}} = 460 \text{ nm}$)	44
2	Ir(ppy) ₃	Niebieskie LED ($\lambda_{\text{max}} = 460 \text{ nm}$)	25
3	Ir(dtbbpy)(ppy) ₂ PF ₆	Niebieskie LED ($\lambda_{\text{max}} = 460 \text{ nm}$)	48
4	Eozyna Y	Zielone LED ($\lambda_{\text{max}} = 525 \text{ nm}$)	47
5	Róż Bengalski	Zielone LED ($\lambda_{\text{max}} = 525 \text{ nm}$)	34
6	Rodamina 6G	Zielone LED ($\lambda_{\text{max}} = 525 \text{ nm}$)	0

^aWarunki reakcji: sól pirydyniowa **357** (0.10 mmol, 1.0 ekw.), alkin **361** (0.12 mmol, 1.2 ekw.), fotokatalizator (2.0 μmol , 2.0 mol%), DIPEA (0.30 mmol, 3.0 ekw.), MeCN ($c = 0.1 \text{ M}$), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C. ^bWydajność określona na podstawie GC.

Otrzymane wyniki potwierdziły moją hipotezę dotyczącą tego, że barwniki organiczne są w stanie katalizować reakcje z udziałem soli pirydyniowych równie dobrze jak kompleksy metali. W przypadku badanej serii barwników obserwuje się korelację pomiędzy wartością $E(\text{PC}^*/\text{PC}^{*\cdot})$ a wydajnością produktu **358** – im silniejszym reduktorem w stanie wzbudzonym jest fotokatalizator, tym reakcja zachodzi z większą efektywnością. Do dalszych badań wybrałem – eozynę Y (wiersz 4), która była najefektywniejszym katalizatorem ze wszystkich badanych barwników.

W celu potwierdzenia słuszności założenia, że badana reakcja zachodzi według mechanizmu fotoredoks przeprowadziłem serię eksperymentów kontrolnych (Tabela 3.12).



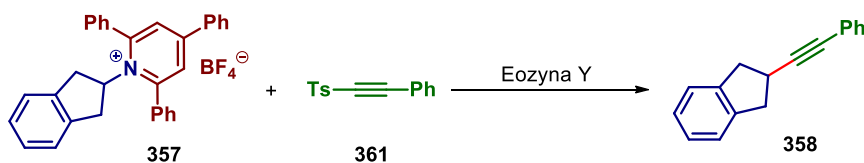
L.p.	Zmiana w warunkach reakcji	Wydajność 358 [%] ^b
1	-	47
2	reakcja w ciemności	0
3	reakcja bez katalizatora	0
4	reakcja bez reduktora (DIPEA)	0

^aWarunki reakcji: sól pirydyniowa **357** (0.10 mmol, 1.0 ekw.), alkin **361** (0.12 mmol, 1.2 ekw.), eozyna Y (2.0 μmol, 2.0 mol%), DIPEA (0.30 mmol, 3.0 ekw.), MeCN (*c* = 0.1 M), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C, źródło światła: zielone LED. ^bWydajność określona na podstawie GC.

Zgodnie z oczekiwaniami wszystkie elementy reakcji: katalizator, reduktor, światło są niezbędne do jej zajścia, co jest wstępnym potwierdzeniem, że jest to reakcja fotokatalityczna. Dysponując reakcją modelową w kolejnym etapie przystąpiłem do optymalizacji jej warunków.

3.3.3. Optymalizacja

W celu optymalizacji warunków reakcji modelowej (Schemat 3.19) zbadałem wpływ takich parametrów jak: rodzaj rozpuszczalnika, stężenia reagentów, ilość katalizatora, stosunek ilościowy substratów, wpływ rodzaju oraz ilości aminy (reduktora), długość fali światła.



Schemat 3.19. Optymalizowana reakcja modelowa.

Wpływ rozpuszczalnika i stężenia reagentów

Tabela 3.13. Badanie wpływu rozpuszczalnika i stężenia reagentów na przebieg reakcji.^a

L.p.	Rozpuszczalnik	Stężenie 357 [M]	Wydajność 358 [%] ^b
1	MeOH	0.10	58
2	bezwodny MeOH	0.10	55
3	THF	0.10	26
4	Aceton	0.10	53
5	DMF	0.10	28
6	DCM	0.10	45
7	MeCN	0.10	47
8	DCE	0.10	48
9	Dioksan	0.10	19
10	EtOAc	0.10	36
11	DMA	0.10	48
12	DMSO	0.10	18
13	MeOH	0.025	63
14	MeOH	0.033	68
15	MeOH	0.050	60
16	MeOH	0.20	40
17	MeOH	0.40	21
18	MeOH/H ₂ O (9:1)	0.033	61
19	MeOH/DCE (3:1)	0.033	67

^aWarunki reakcji: sól pirydyniowa **357** (0.10 mmol, 1.0 ekw.), alkin **361** (0.12 mmol, 1.2 ekw.), eozyna Y (2.0 μmol, 2.0 mol%), DIPEA (0.30 mmol, 3.0 ekw.), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C, źródło światła: zielone LED. ^bWydajność określona na podstawie GC.

Na podstawie otrzymanych wyników stwierdziłem, że reakcja zachodzi dobrze w większości stosowanych w praktyce laboratoryjnej rozpuszczalników, przy czym najwyższą wydajność produktu otrzymałem przy zastosowaniu MeOH (wiersze 1-12). Wyjątek stanowią etery (THF, dioksan) ze względu na niewielką rozpuszczalność soli pirydyniowej **357** w tego typu rozpuszczalnikach. Ponadto reakcja nie wykazuje dużej czułości na wodę (wiersze 1, 2, 18), co pozwala uniknąć konieczności stosowania bezwodnych rozpuszczalników.

Należy podkreślić, że reakcja zachodzi lepiej przy niższych stężeniach substratów (wiersze 13-17). Prawdopodobnie wiąże się to z ograniczoną rozpuszczalnością soli pirydyniowej **357** w MeOH. Ponieważ zaobserwowałem, że część soli pirydyniowych jest bardzo słabo rozpuszczalna w czystym MeOH, natomiast wszystkie z nich są bardzo dobrze rozpuszczalne w rozpuszczalnikach chlorowcowanych, zdecydowałem się na zastosowanie podwójnego układu rozpuszczalników

MeOH/DCE (3:1) (wiersz 19). Mimo podobnego efektu w przypadku użycia tańszego DCM, jako współrozpuszczalnik wybrałem DCE (1,2-dichloroetanu), ze względu na problemy z odgazowaniem mieszaniny rozpuszczalników związane z dużą lotnością DCM.

Wpływ rodzaju oraz ilości aminy (reduktora)

Tabela 3.14. Optymalizacja aminy^a

L.p.	Amina	Amount [equiv.]	Yield of 10 [%] ^b
1	DIPEA	2.0	58
2	NEt ₃	2.0	34
3	DABCO	2.0	0
4	DBU	2.0	0
5	4-Metoxy- <i>N,N</i> -dimetyloaniline	2.0	0
6	2,6-Lutydyna	2.0	0
7	<i>N</i> -Metylomorfolina	2.0	4
8	Trietanolamina	2.0	54
9	TMEDA	2.0	64
10	TMEDA	3.0	65
11	DIPEA	3.3	67
12	DIPEA	4.0	62

^aWarunki reakcji: sól pirydyniowa **357** (0.10 mmol, 1.0 ekw.), alkin **361** (0.12 mmol, 1.2 ekw.), eozyna Y (2.0 μmol, 2.0 mol%), MeOH/DCE (3:1) (*c* = 0.033 M), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C, źródło światła: zielone LED. ^bWydajność określona na podstawie GC.

Amina pełni w reakcji funkcję reduktora, pozwalającego na zamknięcie cyklu katalitycznego. Świadczy o tym silna zależność wyniku reakcji od potencjałów utleniania badanych amin i brak jakiegokolwiek korelacji z ich zasadowością. Reakcja może być prowadzona tylko przy zastosowaniu trzeciorzędowych amin alifatycznych (wiersze 1, 2, 9), co wynika z ich większej podatności na utlenienie do kationorodnika.²⁰³ Pomimo podobnych wyników uzyskanych przy użyciu DIPEA i TMEDA (wiersze 10, 11), zdecydowałem się na z zastosowanie tej pierwszej z uwagi na jej mniejszą nukleofilowość, a co za tym idzie mniejszy wpływ na ograniczenie zakresu stosowalności substratów z grupami elektrofilowymi.

Wpływ ilości katalizatora

Tabela 3.15. Optymalizacja ilości katalizatora – eozyny Y.^a

L.p.	Ilość eozyny Y [mol%]	Wydajność 358 [%] ^b
1	1.5	57
2	2.0	67
3	5.0	62

^aWarunki reakcji: sól pirydyniowa **357** (0.10 mmol, 1.0 ekw.), alkin **361** (0.12 mmol, 1.2 ekw.), DIPEA (0,3 mmol, 3.3 ekw.), MeOH/DCE (3:1) (*c* = 0.033 M), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C, źródło światła: zielone LED. ^bWydajność określona na podstawie GC.

W reakcji modelowej optymalna ilość katalizatora okazała się równa 2.0 mol% (wiersz 2). W toku późniejszego badania zakresu stosowalności reakcji zauważyłem, że w przypadku niektórych substratów ilość katalizatora może zostać zmniejszona do 0.5 mol%, bez zauważalnego spadku wydajności reakcji (rozdział 3.3.4).

Wpływ stosunku ilościowego substratów

Tabela 3.16. Optymalizacja stosunku ilościowego substratów.^a

L.p.	Ilość soli pirydyniowej 357 [mmol]	Ilość alkinu 361 [mmol]	Stosunek 357 : 361	Wydajność 358 [%] ^b
1	0.30	0.10	3.0 : 1.0	89
2	0.14	0.10	1.4 : 1.0	86
3	0.12	0.10	1.2 : 1.0	73
4	0.10	0.11	1.0 : 1.1	65
5	0.10	0.12	1.0 : 1.2	67
6	0.10	0.15	1.0 : 1.5	68
7	0.10	0.30	1.0 : 3.0	63

^aWarunki reakcji: eozyna Y (2.0 μmol, 2.0 mol%), DIPEA (0.33 mmol, 3.3 ekw.), MeOH/DCE (3:1) (*c* = 0.033 M), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C, źródło światła: zielone LED. ^bWydajność określona na podstawie GC.

Optymalną wydajność uzyskałem przy zastosowaniu niewielkiego nadmiaru soli pirydyniowej **357** w stosunku do alkinu **361** (wiersz 2). Konieczność zastosowania nadmiaru soli pirydyniowej wynika z zachodzenia ubocznej reakcji przeniesienia atomu wodoru z cząsteczki rozpuszczalnika na rodnik alkilowy, co prowadzi do powstania produktu deaminowania. Nadmiar prekursora rodnika pozwala skompensować wpływ tego procesu na wydajność reakcji.

Wpływ światła

Tabela 3.17. Wpływ światła na wynik reakcji.^a

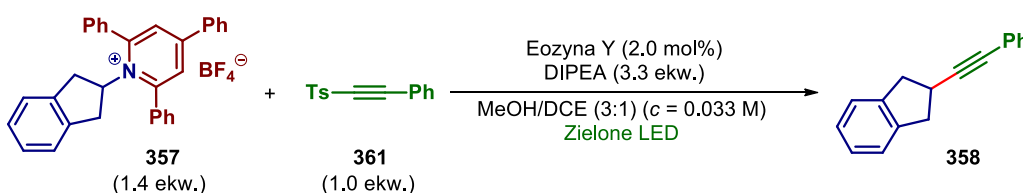
L.p.	Światło	Wydajność 295 [%]
1	Białe LED	83
2	Zielone LED ($\lambda_{\text{max}} = 525 \text{ nm}$)	72
3	Niebieskie LED ($\lambda_{\text{max}} = 460 \text{ nm}$)	86
4	Żarówka wolframowa 50W	42

^aWarunki reakcji: sól pirydyniowa **357** (0.14 mmol, 1.4 ekw.), alkin **361** (0.10 mmol, 1.0 ekw.), eozyna Y (2.0 μmol , 2.0 mol%), DIPEA (0.33 mmol, 3.3 ekw.), MeOH/DCE (3:1) ($c = 0.033 \text{ M}$), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C. ^bWydajność określona na podstawie GC.

Najlepsze wyniki uzyskałem zarówno przy użyciu diod LED o barwie światła zielonej jak i białej (wiersze 1, 3). Wiąże się to z faktem, iż maksimum absorpcji katalizatora leży w zakresie światła zielonego ($\lambda_{\text{max}} = 523 \text{ nm}$). Zmniejszenie wydajności przy zastosowaniu żarówki wolframowej wynika z problemu z odprowadzaniem ciepła z mieszaniny reakcyjnej.

Optymalne warunki reakcji

Na podstawie przedstawionych powyżej wyników określiłem optymalne warunki reakcji (Schemat 3.20). Dysponując zoptymalizowanymi warunkami dla reakcji modelowej w kolejnym etapie przystąpiłem do badania zakresu stosowalności metody pod kątem syntezy sfunkcjonalizowanych alkinów.



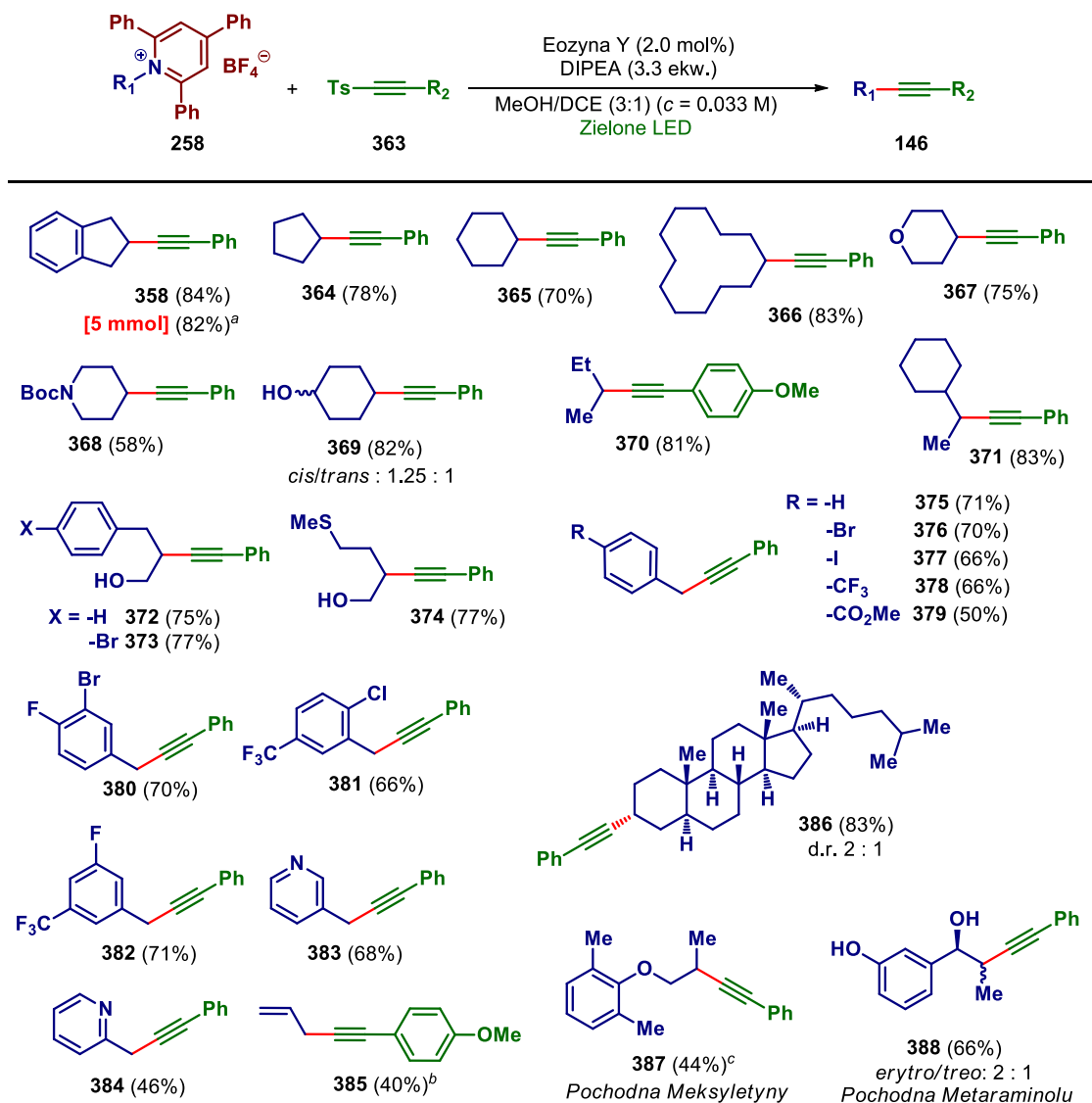
Schemat 3.20. Zoptymalizowane warunki reakcji.

3.3.4. Zakres stosowalności i ograniczenia reakcji

Sole pirydyniowe

W celu zbadania zakresu stosowalności reakcji pod kątem użycia soli 2,4,6-trifenylpirydyniowych, zsyntezowałem serię tych związków z amin pierwszorzędowych stosując metodę Katritzky'ego (rozdział 5.3), a następnie poddałem je reakcji z alkinem **361** (w kilku

przypadkach zastosowałem jego pochodną *p*-metoksyową, aby uniknąć problemów wynikających z wysokiej lotności produktów) (Schemat 3.21).



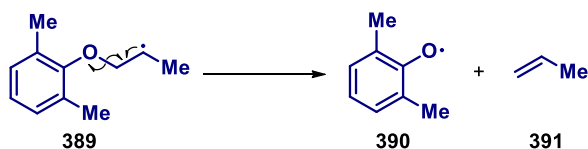
Schemat 3.21. Zakres stosowalności soli 2,4,6-trifenylopyrydyniowych. Warunki reakcji: sól pirydyniowa (0.35 mmol, 1.4 ekw.), alkin (0.25 mmol, 1.0 ekw.), eozyna Y (5.0 μ mol, 2.0 mol%), DIPEA (0.83 mmol, 3.3 ekw.), MeOH/DCE (3:1) (c = 0.033 M), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C, źródło światła: zielone LED. Dla pochodnych benzytowych: sól pirydyniowa (0.50 mmol, 2.0 ekw.), DIPEA (0.95 mmol, 3.8 ekw.). Podane wydajności odnoszą się do wyizolowanych produktów. ^aReakcja w skali 5.0 mmol, czas reakcji 40 h. ^bSól pirydyniowa (0.75 mmol, 3.0 ekw.), DIPEA (1.13 mmol, 4.5 ekw.). ^cSól pirydyniowa (0.25 mmol, 1.0 ekw.), alkin (1.25 mmol, 5.0 ekw.).

Reakcja zachodzi z wysokimi wydajnościami dla soli 2,4,6-trifenylopyrydyniowych podstawionych na atomie azotu grupami: drugorzędową alkiłową (364-374), benzyłową (374-384) oraz allilową (384). Ponadto, wykazuje ona wysoką chemoselektywność tolerując takie grupy funkcyjne jak: karbaminianową (368), niezabezpieczoną grupę hydroksylową (zarówno alkoholową jak i fenolową) (np. 372-374, 388), halogeny (w tym niekompatybilne w reakcjach katalizowanych kompleksami metali jodki aryłowe) (376-378), estry (379), zasadowy atom azotu (383, 384). Dodatkowo, możliwe

było otrzymanie produktów wychodząc z amin o znaczeniu farmaceutycznym: meksyletyny – leku przeciwartymicznego (**387**) oraz metaraminolu – stosowanego w leczeniu niedociśnienia tętniczego (**388**).

Podczas gdy zastosowanie *N*-alkilowych soli pirydyniowych nie wymagało dodatkowej optymalizacji, w przypadku pochodnych *N*-benzylowych konieczne okazało się zastosowanie większego nadmiaru substratu (2.0 ekw.), ze względu na reakcję uboczną dimeryzacji rodnika benzylowego.

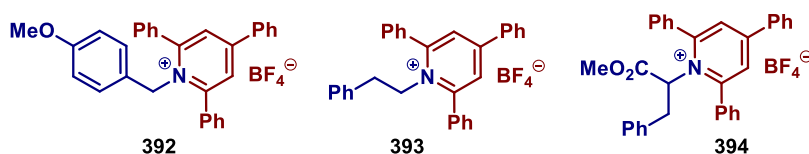
Ciekawym przypadkiem było również dobranie warunków dla reakcji z pochodną meksyletyny (produkt **387**). Ze względu na obecność ugrupowania eterowego w pozycji β względem powstającego rodnika **389**, preferencyjnie ulega on wewnątrzcząsteczkowej β -fragmentacji prowadzącej do powstania stabilnego rodnika 2,6-dimetylofenolanowego **390** i propenu (zaobserwowałem wydzielanie się gazu podczas reakcji) (Schemat 3.22). Problem ten udało mi się rozwiązać poprzez zastosowanie znacznego nadmiaru akceptora rodnika (5.0 ekw.), co zwiększa szanse zajścia reakcji międzycząsteczkowej prowadzącej do powstania pożądanego produktu **387**.



Schemat 3.22. Uboczna reakcja β -fragmentacji rodnika **389**.

Co równie istotne, byłem w stanie przeprowadzić reakcję w 20-krotnie większej skali (5 mmol), bez konieczności przeprowadzania dodatkowej optymalizacji, otrzymując produkt **358** z praktycznie identyczną wydajnością jak w skali 0.25 mmol. Przy zwiększaniu skali jedynym parametrem jaki ulega zmianie jest czas reakcji, który w większej skali wyniósł 40 h.

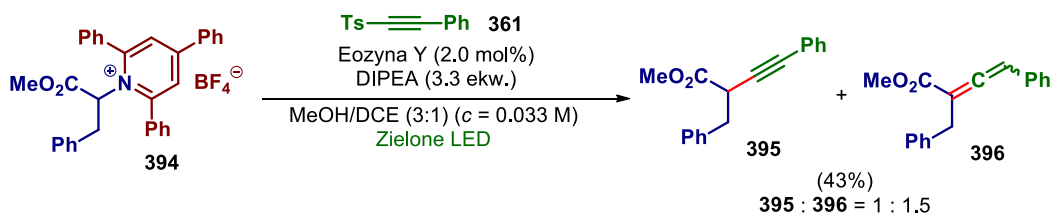
Podczas badania zakresu stosowalności soli pirydyniowych zidentyfikowałem kilka typów substratów, które nie reagowały w oczekiwany sposób (Rysunek 3.10). Pochodne *N*-benzylowe posiadające silnie elektrodonorowe podstawniki przy pierścieniu aromatycznym (**392**) ulegały w badanych warunkach szeregowi reakcji ubocznych nie prowadząc do powstania produktu. Jest to związane ze stabilizacją ładunku dodatniego na benzylowym atomie węgla, przez co związki te są bardzo podatne na reakcje z nawet słabymi nukleofilami. Jak zaobserwowałem, w roztworze MeOH pochodna **392** uległa natychmiastowej solwolizacji, natomiast próba przeprowadzenia reakcji w DCE zakończyła się powstaniem złożonej mieszaniny produktów (w tym reakcji substratu **392** z dodawaną do reakcji aminą – DIPEA).



Rysunek 3.10. Ograniczenia reakcji (sole pirydyniowe).

Najbardziej zaskakująca była dla mnie niska reaktywność pochodnych podstawionych na atomie azotu pierwszorzędową grupą alkilową (**393**) (<10% konwersji po 16 h), której przyczyna nie była dla mnie początkowo oczywista. Co prawda w pracy Gloriusa⁵ również nie ma przykładów zastosowania pierwszorzędowych pochodnych alkilowych, jednak nie wspomina przyczyny nieuwzględnienia tego typu związków w części pracy odnoszącej się do zakresu stosowalności reakcji. Dopiero szczegółowe badania mechanistyczne przyniosły wyjaśnienie tak dużej różnicy w wynikach otrzymanych z pochodnymi alkilowymi pierwszo- i drugorzędowymi. (Szczegółowe wyjaśnienie znajduje się w rozdziale dotyczącym badań mechanistycznych – 3.3.6).

Ponadto pochodne otrzymane z α -aminokwasów (**394**) reagowały dając niemożliwą do podzielenia metodami chromatograficznymi mieszaninę alkinu **395** oraz izomerycznych allenów **396** (Schemat 3.23). Wynika to z faktu, że powstający β,γ -nienasycony ester **395** w obecności zasady obecnej w warunkach reakcji ulega izomeryzacji tworząc termodynamiczną mieszaninę alkinu i allenu.



Schemat 3.23. Wynik reakcji z pochodną fenyloalaniny **395**.

Dodatkowym ograniczeniem, które nie wynika nie tyle z samej reakcji, co z braku możliwości syntezy substratów są zatłoczone sterycznie aminy (np. *t*-butyloamina). Ze względu na obecność podstawników w pozycjach 2 i 6 przy pierścieniu pirydyny, niemożliwe jest otrzymanie soli 2,4,6-trifenylopirydyniowych z amin tego typu.

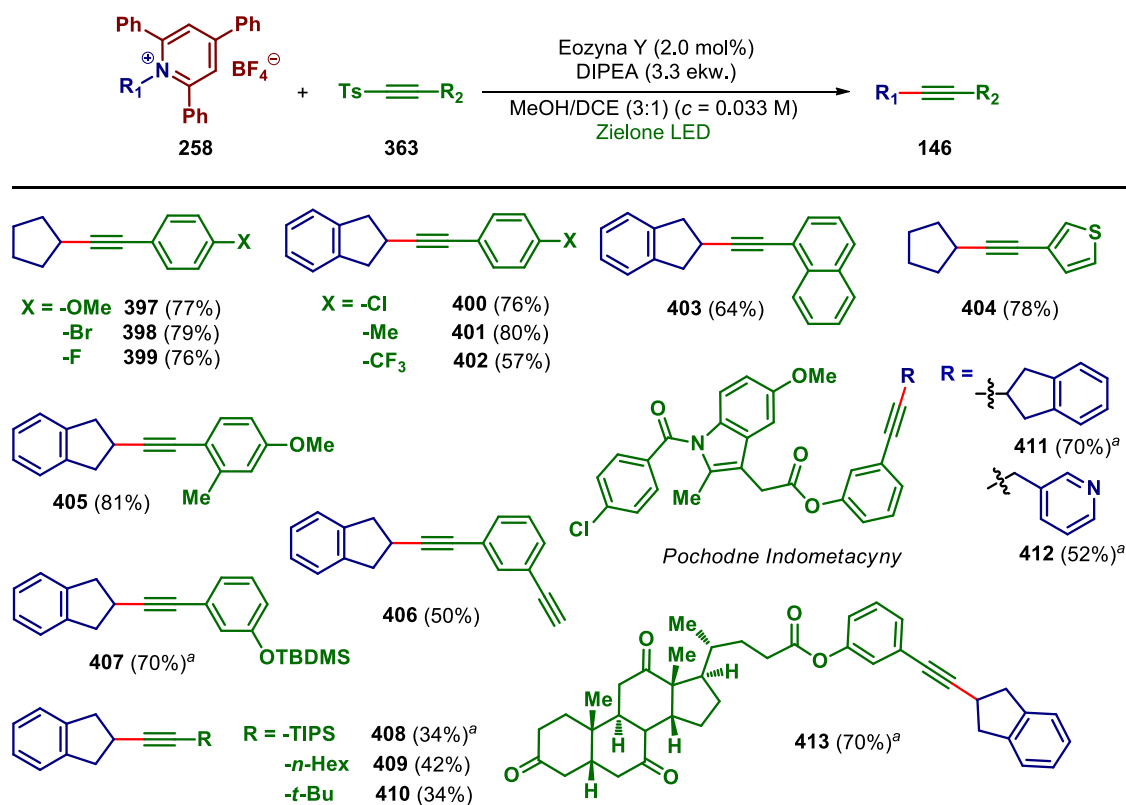
Alkiny

Kontynuując badania zakresu stosowalności reakcji, zsyntezowałem serię sulfonów alkinyloowo-*p*-toluילowych typu **363**, które następnie poddałem reakcji z solami pirydyniowymi w zoptymalizowanych warunkach (Schemat 3.24).

Pochodne aryłowe posiadające zarówno elektronodonorowe (**397**, **405**, **407**) jak i elektronoakceptorowe (**399**, **402**) podstawniki reagowały z bardzo dobrymi wydajnościami. Podobnie, wynik reakcji jest niezależny od pozycji (*orto*, *meta*, *para*) w jakiej podstawiony jest pierścień aryłowy. Ponadto preferencja reakcji względem zaktywowanych grupą sulfonową alkinów pozwala na regioselektywną funkcjonalizację w obecności terminalnych alkinów (**406**). Wykazałem również, że reakcja może zostać zastosowana w funkcjonalizacji złożonych cząsteczek (**411-413**).

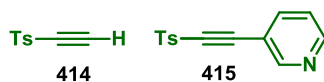
W przypadku alkinów posiadających podstawniki alkilowe (**409**, **410**) oraz silylowe (**408**) otrzymywane wydajności były znacząco niższe. Wiąże się to z faktem, że pochodne te w

przeciwieństwie do podstawionych arylen mają dużo mniejszą zdolność do stabilizacji powstającego rodnika winylowego. Ponadto, udział orbitalu LUMO w pozycjach α i β (względem podstawnika tosyłowego) w tych pochodnych jest dużo bardziej zbliżony niż w aryloalkinach, co prowadzi do reakcji ubocznej addycji Giesego (zaobserwowałem produkty uboczne mono- i diaddycji do wiązania potrójnego przy użyciu techniki GC-MS). W przypadku terminalnego alkinu **414** efekt ten jest dominujący, w związku z czym przejawia on jedynie reaktywność charakterystyczną dla akceptorów Michaela (Rysunek 3.10).



Schemat 3.24. Zakres stosowalności sulfonów alkinylo-*p*-toluylowych. Warunki reakcji: sól pirydyniowa (0.35 mmol, 1.4 ekw.), alkin (0.25 mmol, 1.0 ekw.), eozyna Y (5.0 μ mol, 2.0 mol%), DIPEA (0.83 mmol, 3.3 ekw.), MeOH/DCE (3:1) ($c = 0.033$ M), 16 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C, źródło światła: zielone LED. Podane wydajności odnoszą się do wyizolowanych produktów. ^aReakcja w DCE ($c = 0.033$ M).

Dodatkowo, ograniczeniem zastosowania reakcji wynikającym raczej ze stabilności sulfonów alkinylowych, są pochodne posiadające grupy nukleofilowe. Jak zaobserwowałem pochodna pirydyny **415**, przechowywana nawet w atmosferze gazu obojętnego w niskiej temperaturze (ok. -20 °C), ulegała polimeryzacji w ciągu kilku godzin. W warunkach reakcji prowadziła ona do powstania jedynie śladowych ilości produktu alkinylowania. Ta niska stabilność jest prawdopodobnie wynikiem międzycząsteczkowej addycji Michaela nukleofilowego atomu azotu pirydyny do elektrofilowego wiązania potrójnego sprzężonego z grupą sulfonylową.



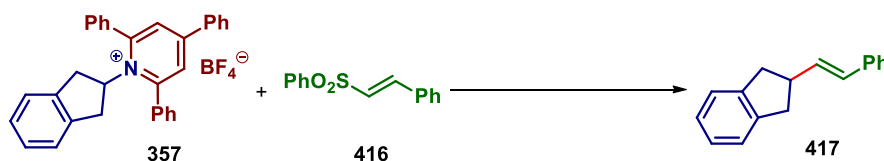
Rysunek 3.11. Ograniczenia reakcji (sulfony alkinyłowe).

3.3.5. Rozszerzenie zakresu stosowalności reakcji – synteza podstawionych alkenów

W celu wykazania, że opracowana metoda generowania rodników alkilowych nie jest ograniczona do reakcji z sulfonami alkinylowymi, postanowiłem rozszerzyć zakres stosowalności reakcji o inne SOMOfily. Na podstawie literatury stwierdziłem, że sulfony alkenylowe wykazują w reakcjach rodnikowych podobną reaktywność do pochodnych alkinylowych.^{218,219} W związku z tym uznałem, że zastosowanie ich jako substratów w opracowanych warunkach pozwoli na rozszerzenie zakresu metody o reakcje tworzenia wiązań $C(sp)^3-C(sp)^2$.

Zgodnie z moimi przewidywaniami reakcja modelowej soli pirydyniowej **357** z sulfonem alkenylo-phenylowym **416**, po krótkiej optymalizacji (Tabela 3.18) pozwoliła na otrzymanie alkenu **417** z wysoką wydajnością (71%). Ze względu na mniejszą reaktywność alkenu **416** (niż alkinów) w stosunku do powstającego rodnika, konieczne okazało się zastosowanie większego nadmiaru soli pirydyniowej (**357**) oraz wydłużenie czasu reakcji (40 h). Z drugiej strony możliwe było zmniejszenie ilości katalizatora (1.0 mol%) oraz DIPEA (2.5 ekw.).

Tabela 3.18. Optymalizacja reakcji deamintaywnego alkenylowania.^a

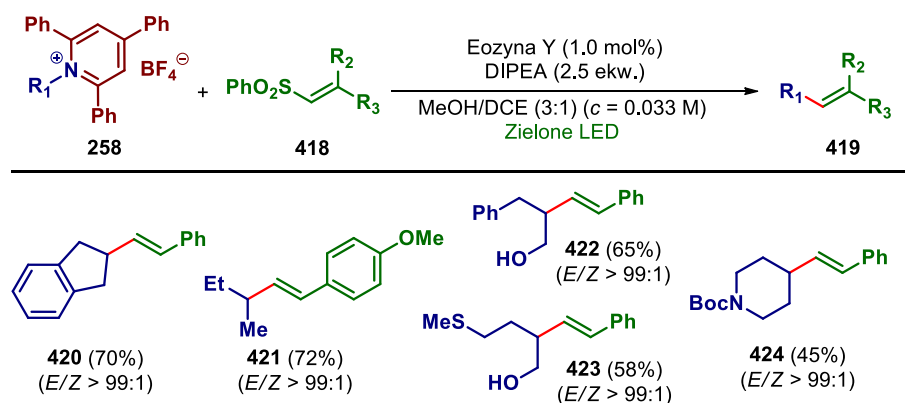


L.p.	Stosunek 357 : 416	Ilość kat. [mol%]	DIPEA [ekw.]	Czas [h]	Wydajność 417 [%] ^b
1	1.4 : 1.0	2.0	3.3	16	38
2	2.0 : 1.0	2.0	3.3	16	53
3	2.5 : 1.0	2.0	3.3	16	50
4	2.0 : 1.0	1.0	3.3	16	55
5	2.0 : 1.0	0.5	3.3	16	40
6	2.0 : 1.0	1.0	3.3	40	70
7	2.0 : 1.0	1.0	2.5	40	71
8	2.0 : 1.0	1.0	2.0	40	63

^aWarunki reakcji: skala – 0.1 mmol, katalizator - eozyna Y, MeOH/DCE (3:1) ($c = 0.033$ M), reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C, źródło światła: zielone LED. ^bWydajność określona na podstawie GC.

Sole pirydyniowe

Dysponując zestawem soli pirydyniowych zsyntezowanych w toku wcześniejszych badań, postanowiłem zbadać reaktywność kilku z nich względem modelowego sulfonu alkenylo-phenylowego **416** (Schemat 3.25).

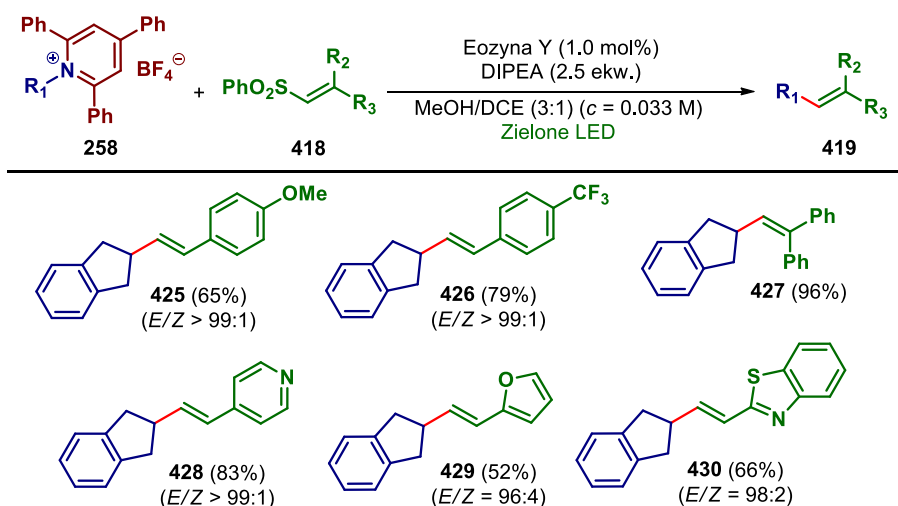


Schemat 3.25. Zakres stosowalności soli pirydyniowych w reakcji alkenylowania. Warunki reakcji: sól pirydyniowa (0.50 mmol, 2.0 ekw.), alken (0.25 mmol, 1.0 ekw.), eozyna Y (2.5 μ mol, 1.0 mol%), DIPEA (0.63 mmol, 2.5 ekw.), MeOH/DCE (3:1) (c = 0.033 M), 40 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 $^{\circ}$ C, źródło światła: zielone LED. Podane wydajności odnoszą się do wyizolowanych produktów. Stosunek izomerów *E* i *Z* określony na podstawie analizy GC mieszaniny reakcyjnej.

Reakcja zachodzi z dobrymi wydajnościami dla *N*-alkilowych soli pirydyniowych, prowadząc z doskonałą diastereoselektywnością do powstania (*E*)-alkenów (**420-424**) (Wyjaśnienie selektywności reakcji w rozdziale 3.3.6). Ze względu na niższą reaktywność sulfonów alkenylowych względem rodników, próby zastosowania *N*-benzylowych soli pirydyniowych jako substratów prowadziły do powstania jedynie produktów dimeryzacji rodnika (pochodnych bibenzylu). Pod względem zakresu stosowalności soli pirydyniowych reakcja ta jest komplementarna w stosunku do opublikowanej niedawno przez zespół Watson metody sprzęgania krzyżowego soli Katritzky'ego z alkenyłowymi estrami boronowymi, która ograniczona jest jedynie do pochodnych *N*-benzylowych.²²⁰

Alkeny

Alkeny arylo-alkilowe (**426-427**) posiadające przy pierścieniu aromatycznym zarówno podstawniki elektronodonorowe jak i elektronoakceptorowe mogą zostać otrzymane z wysokimi wydajnościami w badanej reakcji (Schemat 3.26). W przypadku podstawników elektronoakceptorowych zaobserwowałem wzrost wydajności, co wiąże się z większą elektrofilowością pozycji α alkenu (względem grupy sulfonowej). Doskonała wydajność w przypadku pochodnej difenyłowej **427**, pozwala sądzić, że stabilizacja powstającego rodnika bezyłowego, ma istotne znaczenie dla przebiegu reakcji. Dodatkowo reakcja jest kompatybilna z różnorodnymi pochodnymi heterocyklicznymi (**428-430**). Do ograniczeń reakcji należą alkeny podstawione jedynie łańcuchem alkilowym, które wykazują reaktywność charakterystyczną dla akceptorów Michaela i prowadzą jedynie do produktów addycji Gieseego.



Schemat 3.26. Zakres stosowalności sulfonów alkenylowych. Warunki reakcji: sól pirydyniowa (0.50 mmol, 2.0 ekw.), alken (0.25 mmol, 1.0 ekw.), eozyna Y (2.5 μ mol, 1.0 mol%), DIPEA (0.63 mmol, 2.5 ekw.), MeOH/DCE (3:1) ($c = 0.033$ M), 40 h, reakcja w atmosferze Ar, temp. 20-25 °C, źródło światła: zielone LED. Podane wydajności odnoszą się do wyizolowanych produktów. Stosunek izomerów *E* i *Z* określony na podstawie analizy GC mieszaniny reakcyjnej.

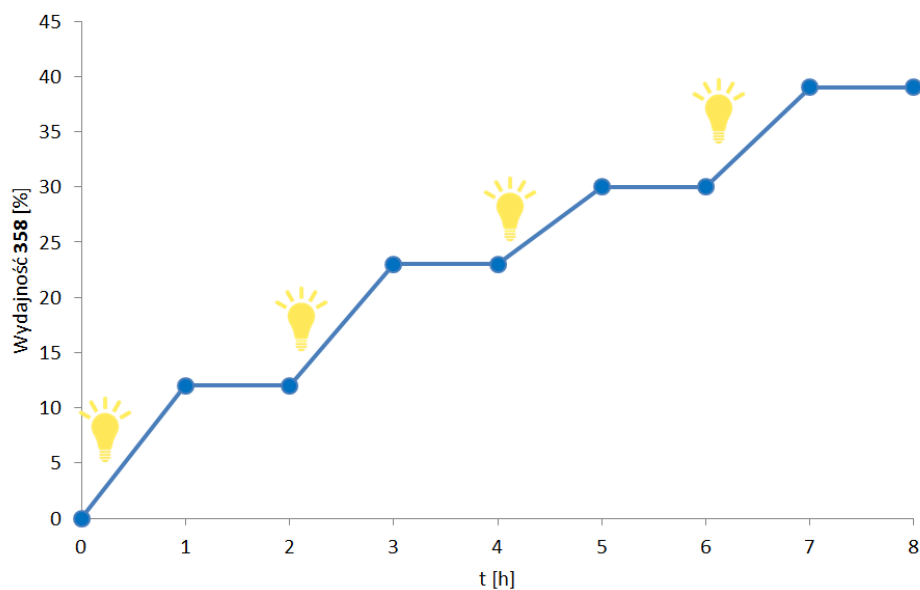
3.3.6. Badania mechanistyczne

W celu weryfikacji przyjętej hipotezy dotyczącej mechanizmu fotoredoks reakcji, oraz wyjaśnienia intrygujących wyników takich jak: różnica w reaktywności pomiędzy solami pirydyniowymi *N*-podstawionymi pierwszo- i drugorzędowymi grupami alkilowymi, i wysoka *E*-selektywność reakcji alkenylowania, przeprowadziłem serię eksperymentów mechanistycznych.

Wpływ światła na przebieg reakcji

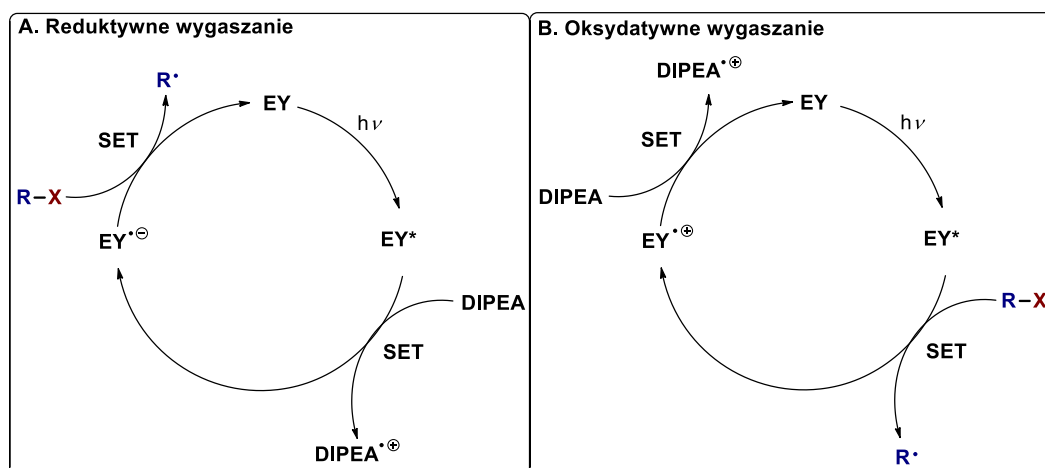
W celu potwierdzenia fotochemicznego mechanizmu reakcji przeprowadziłem pomiary kinetyki reakcji modelowej soli pirydyniowej **357** z alkinem **361** poddając ją naprzemiennym okresom naświetlania/reakcji w ciemności (wykres 3.2).

Powstawanie produktu **358** jedynie w okresach naświetlania potwierdza, że reakcja z całą pewnością zachodzi według mechanizmu fotochemicznego. Biorąc pod uwagę, że sole pirydyniowe są substratami redoks-aktywnymi można również założyć, że jest to mechanizm fotoredoks.



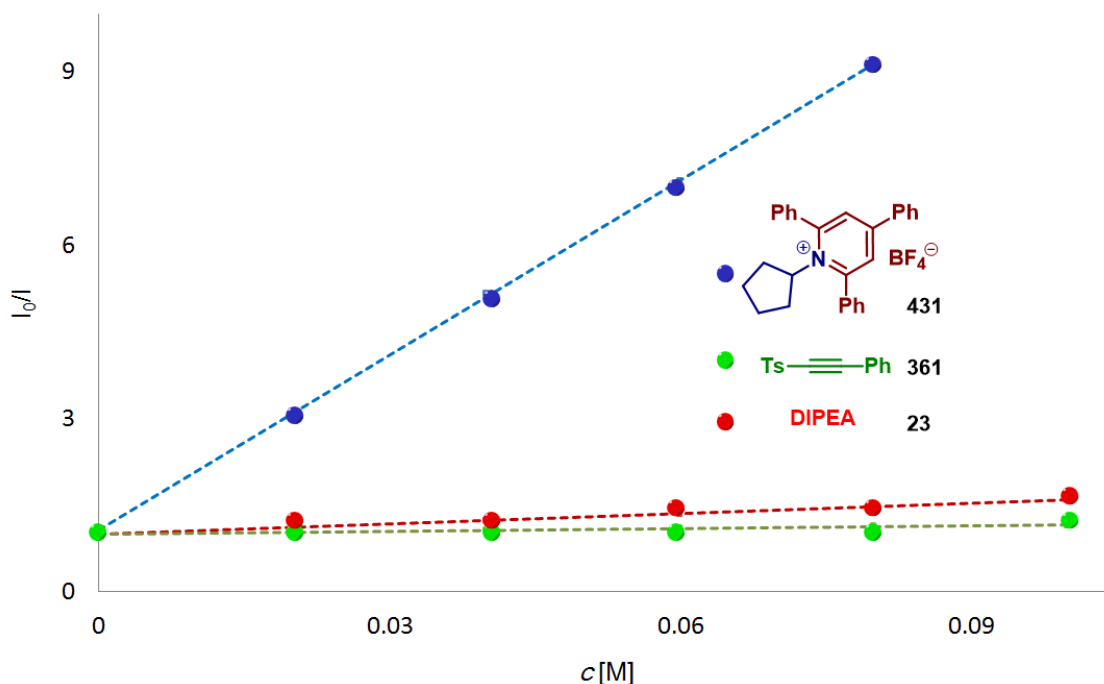
Wykres 3.2. Zależność szybkości reakcji od czasu (stosując okresy naprzemiennego naświetlania/ciemności).

Jako, że literaturowe wartości potencjałów elektrochemicznych eozyny Y $E(PC^*/PC^+) = -1.58$ V vs. SCE i $E(PC/PC^-) = -1.08$ V vs. SCE⁴ mają niższą wartość niż potencjał redukcji soli pirydyniowych $E_{pc} \sim -1.0$ V vs. SCE, można założyć, że reakcja z równym prawdopodobieństwem może zachodzić według mechanizm reduktywnego (Schemat 3.26 A) jak i oksydacyjnego wygaszania stanu wzbudzonego katalizatora (Schemat 3.26 B).



Schemat 3.26. Możliwe mechanizmy wygaszania stanu zbudzonego fotokatalizatora.

W celu ustalenia, który z mechanizmów dominuje w badanej reakcji przeprowadziłem badania wygaszania fluorescencji katalizatora w zależności od stężenia reagentów obecności reagentów (eksperyment Sterna-Volmera) (Wykres 3.3).



Wykres 3.3. Zależność wygaszania fluorescencji eozyny Y ($c = 2.0 \cdot 10^{-6}$ M) od stężenia reagentów w MeOH.

Na podstawie wzoru wiążącego stopień wygaszania fluorescencji fotokatalizatora ze stężeniem reagenta, można wyznaczyć stałą szybkości wygaszania (k_q):

$$\frac{I_0}{I} = k_q \cdot \tau \cdot c$$

gdzie, I_0 – intensywność emisji fluorescencji katalizatora (bez dodatku reagenta)

I – intensywność emisji fluorescencji katalizatora po dodatku reagenta

k_q – stała szybkości wygaszania emisji fluorescencji

τ – czas życia katalizatora w stanie wzbudzonym (dla eozyny Y w MeOH $\tau = 2.66$ ns)²²¹

c – stężenia reagenta

Poniżej przedstawiam obliczone wartości stałych wygaszania dla badanych reagentów:

Sól pirydyniowa **431**: $k_q = 3.8 \cdot 10^{10} \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$

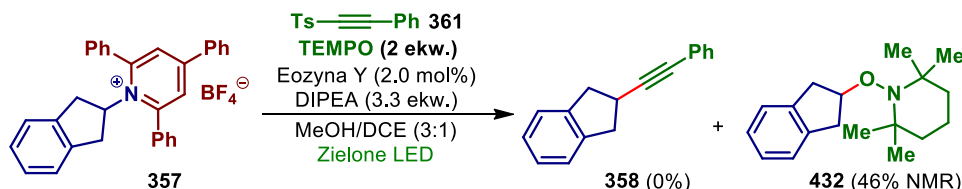
Alkin **361**: $k_q = 7.3 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$

DIPEA: $k_q = 2.3 \cdot 10^9 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$

Wartość stałej szybkości wygaszania dla soli pirydyniowej **431** jest o ponad rząd wielkości większa od obliczonych dla pozostałych reagentów wartości. Na tej podstawie można stwierdzić, że w reakcji dominuje mechanizm oksydacyjnego wygaszania (mechanizm B).

Potwierdzenie rodnikowego mechanizmu reakcji

W celu potwierdzenia założenia o rodnikowym mechanizmie reakcji przeprowadziłem dwa eksperymenty: reakcję modelową z dodatkiem pułapki rodnikowej (TEMPO) (Schemat 3.27) oraz reakcję z enancjomerycznie czystą solą pirydyniową **433** (Schemat 3.28).

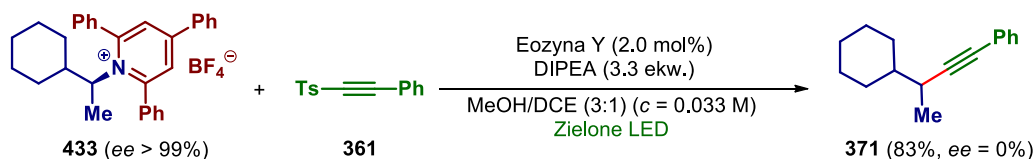


Schemat 3.27. Eksperyment z dodatkiem pułapki rodnikowej.

Zaobserwowałem, że dodatek pułapki rodnikowej (TEMPO) do mieszaniny reakcyjnej powoduje inhibicję powstawania produktu reakcji **358**, związaną z wychwytem rodnika przez TEMPO, co prowadzi do powstania adduktu **432**. Ze względu na trudności z wydzieleniem związku **432** określiłem wydajność jego powstawania na podstawie analizy widma ^1H NMR mieszaniny poreakcyjnej z dodatkiem wzorca wewnętrznego.

Rodniki wykazują dużą podatność na epimeryzację, co prowadzi do utraty informacji stereochemicznej w przypadku utworzenie rodnika na asymetrycznym atomie węgla chiralnego substratu. W związku z tym, otrzymanie mieszaniny racemicznej z enancjomerycznie czystego substratu może świadczyć o rodnikowym przebiegu reakcji.

Korzystając z metody syntezy soli pirydyniowych Katritzky'ego,¹⁹⁰ która zachodzi w sposób stereospecyficzny z zachowaniem konfiguracji chiralnego substratu, otrzymałem sól pirydyniową **433**, wychodząc z odpowiedniej handlowo dostępnej w postaci pojedynczego enancjomeru aminy. Badanie czystości optycznej powstałego (przy użyciu chiralnego HPLC) produktu **371** wykazało, że powstał on w postaci mieszaniny racemicznej.



Schemat 3.28. Eksperyment z enancjomerycznie czystą solą pirydyniową **433**.

Wyniki powyższych eksperymentów potwierdzają, że reakcja zachodzi z utworzeniem rodnika alkilowego.

Wyjaśnienie różnic w reaktywności N-alkilowych soli pirydyniowych

W toku badania zakresu stosowalności reakcji zauważyłem, że sole pirydyniowe posiadające drugorzędowy podstawnik alkilowy na atomie azotu reagują z dobrymi wydajnościami, natomiast substraty z podstawnikiem pierwszorzędowym alkilowym praktycznie nie ulegają konwersji. Przyczyna tej różnicy w reaktywności nie była dla mnie początkowo jasna, w związku z czym, w celu jej wyjaśnienia wykonałem serię porównawczych eksperymentów (pomiarów wygaszania fluorescencji katalizatora, elektrochemiczne oraz kinetyczne) dla zestawu pochodnych: drugorzędowej alkilowej, pierwszorzędowej alkilowej oraz benzylowej.

W pierwszej kolejności zmierzyłem wpływ rodzaju soli pirydyniowej na wygaszanie fluorescencji eoizyny Y (wykres 3.4), a następnie wyznaczyłem dla nich stałe szybkości wygaszania:

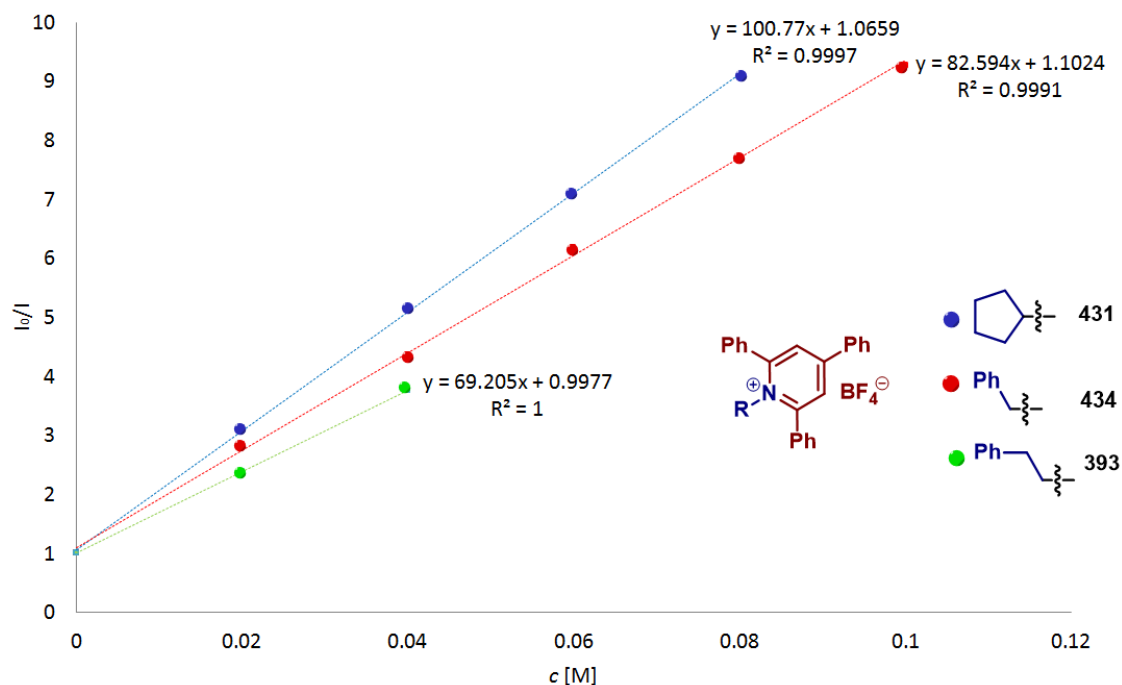
Pochodna N-cyklopentylowa **431**: $k_q = 3.8 \cdot 10^{10} \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$

Pochodna N-benzylowa **434**: $k_q = 3.1 \cdot 10^{10} \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$

Pochodna N-2-fenyletoylowa **393**: $k_q = 2.6 \cdot 10^{10} \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$

(Ze względu na niską rozpuszczalność soli pirydyniowej **393** w MeOH otrzymałem tylko dwa punkty eksperymentalne).

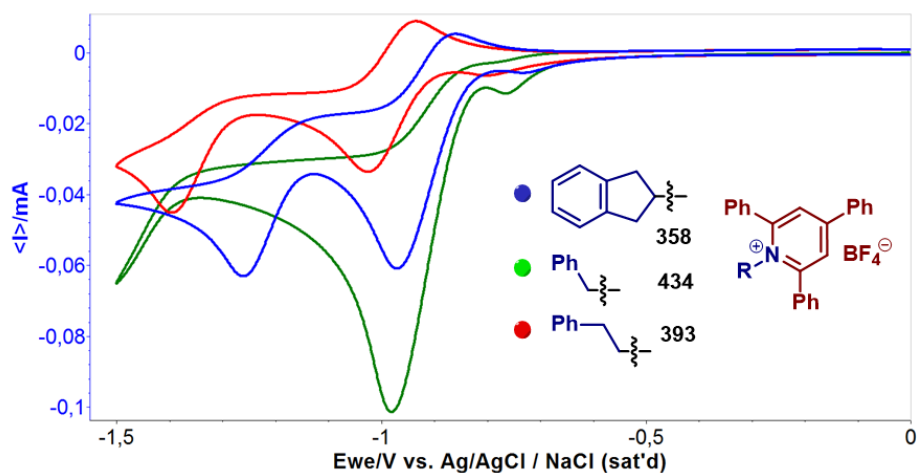
Niewielkie różnice w wartościach stałych wygaszania wykluczają możliwość, że pierwszorzędowe alkilowe pochodne nie biorą udziału w etapie przeniesienia pojedynczego elektronu ze wzbudzonej formy fotokatalizatora.



Wykres 3.4. Zależność wygaszania fluorescencji eoizyny Y ($c = 2.0 \cdot 10^{-6} \text{ M}$) od stężenia soli pirydyniowych w MeOH.

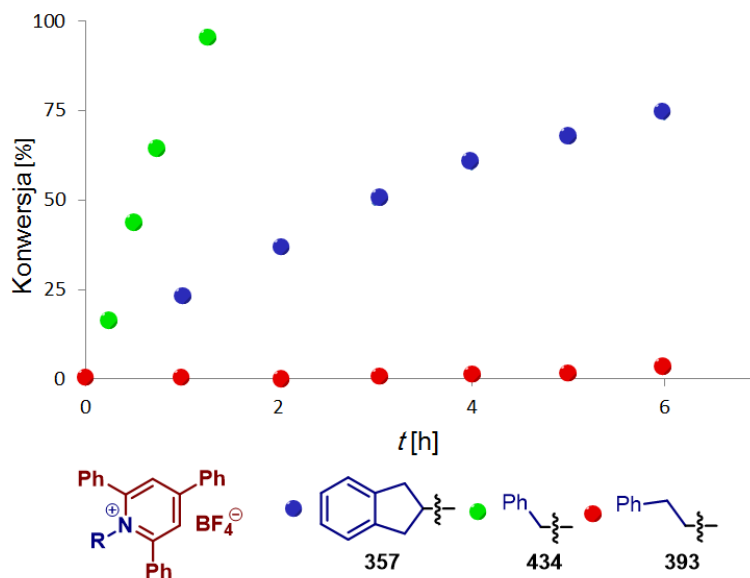
Na voltamperogramie pochodnych **357** (drugorzędowa grupa alkilowa), **434** (grupa benzylowa), **393** (pierwszorzędowa grupa alkilowa) obserwuje się kolejno: semi-odwracalny, nieodwracalny oraz

odwracalny sygnał odpowiadający jednoelektronowej redukcji. Na tej podstawie stwierdziłem, że odwracalność etapu redukcji silnie zależy od stabilności powstającego rodnika dihydropirydyniowego, a tym samym od trwałości rodnika alkilowego (im trwalszy rodnik alkilowy tym mniej stabilny rodnik dihydropirydyniowy z którego powstaje).



Wykres 3.5. Pomiar voltamperometrii cyklicznej dla soli pirydyniowych ($c = 10 \text{ mM}$) w bezwodnym MeOH.

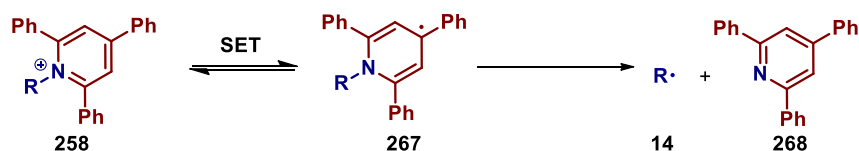
Ta zależność powinna się przekładać na kinetykę reakcji, dlatego aby potwierdzić powyższą hipotezę przeprowadziłem pomiary szybkości reakcji dla poszczególnych typów soli pirydyniowych (Wykres 3.6). Otrzymane wyniki potwierdziły przewidywaną prawidłowość – im bardziej stabilny jest tworzony rodnik, tym szybciej ulega konwersji sól pirydyniowa.



Wykres 3.6. Porównanie szybkości konwersji dla poszczególnych typów soli pirydyniowych.

Na podstawie otrzymanych wyników zaproponowałem poniższe wyjaśnienie dla różnic w reaktywności soli pirydyniowych (Schemat 3.29). W badanej reakcji sole pirydyniowe **258** ulegają

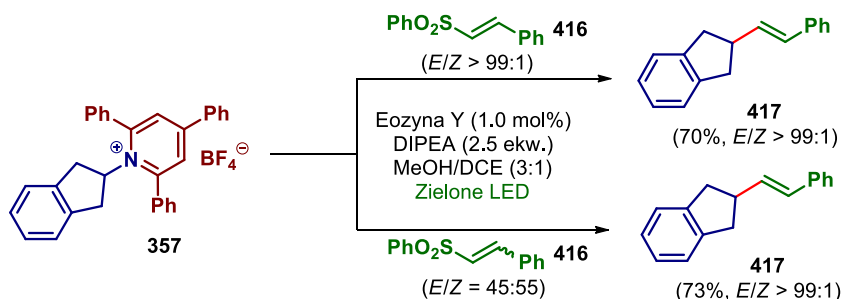
odwracalnemu etapowi jednoelektronowej redukcji, po którym następuje nieodwracalny etap fragmentacji rodnika dihydropirydyniowego **267**. Szybkość etapu fragmentacji jest silnie zależna od stabilności powstającego rodnika alkilowego **14**. Jak wynika z badań woltamperometrycznych dla substratów podstawionych pierwszorzędową grupą alkilową (np. **393**) szybkość utleniania rodnika **267** do wyjściowej soli pirydyniowej **258**, jest znacznie większa od szybkości fragmentacji (o czym świadczy całkowita odwracalność sygnału odpowiadającego redukcji). W wyniku tego substraty te reagują zbyt wolno by mogły zostać w efektywny sposób wykorzystane w reakcji.



Schemat 3.29. Wyjaśnienie różnic w szybkości reakcji dla odmiennych typów soli pirydyniowych.

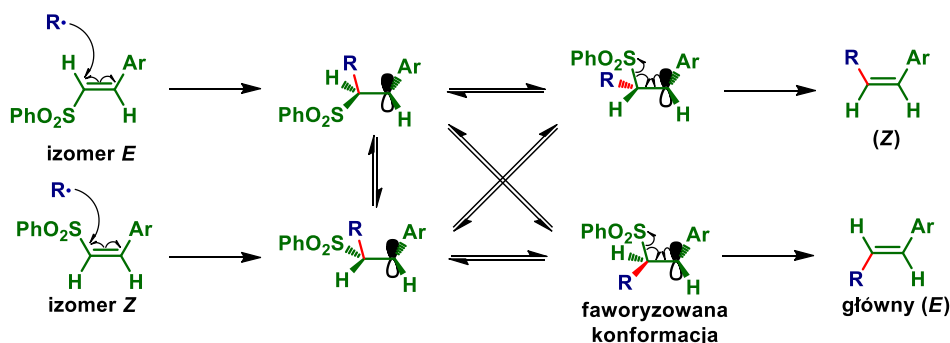
E-Selektywność reakcji alkenylowania

W przypadku reakcji tworzenia wiązania $C(sp)^3-C(sp)^2$ (rozdział 3.3.5) zaobserwowałem, że otrzymywane alkeny powstają z bardzo wysoką *E*-selektywnością. W celu określenia czy reakcja zachodzi według stereoselektywnego czy stereospecyficznego mechanizmu wykonałem eksperyment porównawczy przy zastosowaniu sulfonu alkenylowego **416** w formie czystego izomeru *E* oraz mieszaniny izomerów *E* i *Z* (Schemat 3.30).



Schemat 3.30. Eksperyment porównawczy z sulfonem alkenylowym **416**.

W przypadku obu reakcji otrzymałem identyczny wynik, co świadczy o stereoselektywnym przebiegu reakcji. Taki wynik stereochemiczny jest charakterystyczny dla reakcji przebiegających według rodnikowego mechanizmu addycji/eliminacji (Schemat 3.31).^{218,222,223}

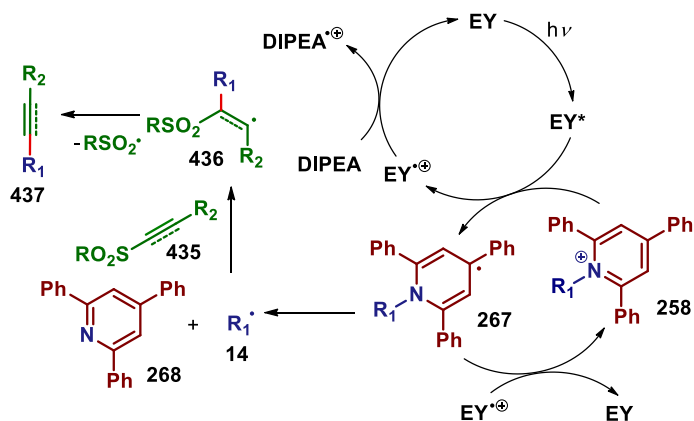


Schemat 3.31. Wyjaśnienie stereoselektywnego przebiegu reakcji.

Po addycji rodnika do wiązania podwójnego, w wyniku wolnej rotacji wokół wiązania C-C i epimeryzacji rodnika następuje utrata informacji stereochemicznej. Stereoselektywność reakcji jest determinowana na etapie β -eliminacji i zależy w dużym stopniu od czynników sterycznych oraz termodynamicznych (w większości przypadków tworzy się izomer *E*, który jest zarówno mniej zatłoczony sterycznie jak i stabilniejszy termodynamicznie od izomeru *Z*). (Schemat 3.30 obrazuje jedynie addycję rodnika od „górnej” strony wiązania podwójnego. Analogiczny schemat może zostać narysowany dla addycji od „dołu”).

Mechanizm

Na podstawie wyników powyższych eksperymentów zaproponowałem dla reakcji mechanizm przedstawiony na schemacie 3.32.



Schemat 3.32. Proponowany mechanizm badanej reakcji.

Mechanizm zakłada, że eozyna *Y* w stanie wzbudzonym redukuje sól pirydyniową **258** do rodnika dihydropirydynowego **267**. Na tym etapie możliwe jest zajście powrotnego transferu elektronu (*ang. back electron transfer*), który dominuje dla bardziej stabilnych rodników dihydropirydynowych. Mniej stabilne rodniki **267** ulegają fragmentacji do rodnika alkilowego **14** i 2,4,6-trifenylopirydyny (**268**). Następca addycja rodnika **14** do sulfonu alkinylowego (bądź alkenylowego) **435**, prowadzi do rodnika **436**, który ulega β -fragmentacji z utworzeniem produktu **433**. Cykl katalityczny zostaje zamknięty poprzez redukcję kationorodnika eozyny *Y* za pomocą DIPEA.

*„The trip has been long and the cost has been high... But nothing was ever attained easily.
A long tale, like a tall tower, must be built a stone at a time.”
Stephen King “The Dark Tower”*

4. Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszej pracy było opracowanie nowych fotokatalitycznych reakcji rodnikowych wykorzystujących aktywację inertnych grup funkcyjnych oraz łatwo dostępne i nietoksyczne katalizatory. **W efekcie przedstawionych w poprzednich rozdziałach badań, opracowałem dwie nowe metody generowania rodników: katalizowaną pochodnymi witaminy B₁₂ reakcję tworzenia rodników acylowych z tioestrów S-(2-pirydylowych), oraz katalizowaną eozyną Y fotokatalityczną reakcję pozwalającą na otrzymanie rodników alkilowych z soli 2,4,6-trifenylopirydyniowych.**

W pierwszej części pracy wykazałem, że tioestry S-(2-pirydyłowe) mogą być stosowane jako aktywne pochodne kwasów karboksylowych w reakcjach katalizowanych pochodnymi witaminy B₁₂. Opracowaną metodę wykorzystałem w indukowanej światłem reakcji acylowania ubogich w elektrony alkenów. Przeprowadzone przeze mnie badania mechanistyczne wykazały, że reakcja zachodzi poprzez kompleks acyl-Co(III), który pod wpływem promieniowania elektromagnetycznego ulega homolitycznej dysocjacji z utworzeniem rodnika acylowego.

W drugiej części pracy skupiłem się na generowaniu rodników alkilowych z pochodnych pierwszorzędowych amin alifatycznych – soli Katritzky’ego, przy wykorzystaniu taniego i nietoksycznego barwnika organicznego – eozyny Y. Następnie wykorzystałem tę metodę do opracowania reakcji tworzenia wiązań C(sp)³-C(sp) i C(sp)³-C(sp)², umożliwiającą zastosowanie nowego podejścia retrosyntetycznego opartego na rozerwaniu wiązania C(sp)³-N. Badania mechanistyczne potwierdziły fotokatalityczny mechanizm reakcji, oraz pozwoliły na wyjaśnienie różnic w reaktywności pomiędzy różnymi typami soli pirydyniowych.

Uważam, że moje badania przyczyniły się do poszerzenia wiedzy na temat fotochemicznych reakcji rodnikowych, a w szczególności katalizy pochodnymi witaminy B₁₂, oraz zastosowania soli pirydyniowych jako prekursorów rodników węglowych. Ponadto, co warte podkreślenia, zapoczątkowana niniejszymi badaniami tematyka jest kontynuowana w zespole XV IChO i stanowi inspirację dla kolejnych projektów.²²⁴⁻²²⁶

Za swoje największe osiągnięcie uważam wyniki badań nad zastosowaniami soli 2,4,6-trifenylopirydyniowych, które zyskały duże zainteresowanie środowiska naukowego (o czym świadczy 30 cytowań w ciągu pierwszego roku od opublikowania pracy). Dodatkowo, opracowane w ramach tej części badań metody, zostały zauważone, i są dalej rozwijane przez zespoły uznanych autoritetów m.in. Aggarwala¹⁹⁷ i Ruepinga.²²⁷ Biorąc pod uwagę szybki rozwój tej tematyki przewiduję, że reakcje soli pirydyniowych będą stanowić podstawę metodologii komplementarnej do klasycznych reakcji Sandmeyera.

*„There is something primal in chemistry, something that defies explication.
Either you feel it or you don't.”
Patrick Rothfuss “The Wise Man's Fear”*

5. Część eksperymentalna

5.1. Uwagi ogólne

- Handlowo dostępne odczynniki używane były bez dodatkowego oczyszczania.
- Przebieg reakcji monitorowany był przy użyciu chromatografii cienkowarstwowej (TLC) lub gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC-MS) na chromatografie Shimadzu GCMS-QP2010 SE z detektorem FID i kolumną Zebron ZB 5MSi.
- Chromatografia cienkowarstwowa wykonywana była na płytkach aluminiowych pokrytych warstwą żelu krzemionkowego 60F-254 (0.20 mm) (Merck).
- Chromatografia kolumnowa wykonywana była przy użyciu żelu krzemionkowego Merck Silica Gel 60 (230-400 mesh).
- Widma NMR rejestrowane były na aparatach Bruker 400 MHz, Bruker 500 MHz, oraz Varian 600 MHz. Przesunięcia chemiczne podane są w ppm z użyciem resztkowych sygnałów rozpuszczalników jako wzorców wewnętrznych (CHCl_3 – 7.26 ppm ^1H NMR, 77.16 ppm ^{13}C NMR; CH_3OD – 3.31 ppm ^1H NMR, 49.00 ppm ^{13}C NMR).
- Widma spektrometrii mas niskiej rozdzielczości (LRMS) rejestrowane były na aparacie Applied Biosystems API 365 przy wykorzystaniu techniki jonizacji ESI.
- Widma spektrometrii mas wysokiej rozdzielczości (HRMS) rejestrowane były na aparatach Waters AutoSpec Premier przy wykorzystaniu techniki jonizacji EI, oraz Waters SYNAPT G2-S HDMS przy wykorzystaniu techniki jonizacji ESI.
- Analizy elementarne wykonywane przy wykorzystaniu aparatu PERKIN-ELMER 240.
- Pomiar temperatury topnienia wykonywane były przy użyciu aparatu Marienfield MPM-H2.
- Wartości skręcalności optycznej zmierzone zostały na polarymetrze JASCO P-2000-Na w temperaturze 20 °C.
- Woltamperogramy zostały zarejestrowane przy wykorzystaniu potencjostatu Bio-Logic SP-50.
- Czystości optyczne określone były przy wykorzystaniu chiralnego HPLC na aparacie Knauer z detektorem PDA i kolumną Chiralpak ID 00CE-UD018.
- Pomiar fluorescencji wykonywane były przy użyciu fluorymetru Hitachi F-7000.
- Widma w podczerwieni zarejestrowano na spektrofotometrze Jasco V-670.
- Reakcje fotochemiczne prowadzone były przy użyciu fotoreaktorów skonstruowanych w zespole XV IChO (Rysunek 5.1).

➤ Jako źródło światła wykorzystywane były taśmy LED o poniższej charakterystyce:

Światło zielone: 10 mm taśma SMD5050 LED, 60 diod/m

Moc: 14.4 W/m

$\lambda_{\max} = 525 \text{ nm}$, 20 lm

Światło niebieskie: 8 mm taśma SMD3528 LED, 60 diod/m

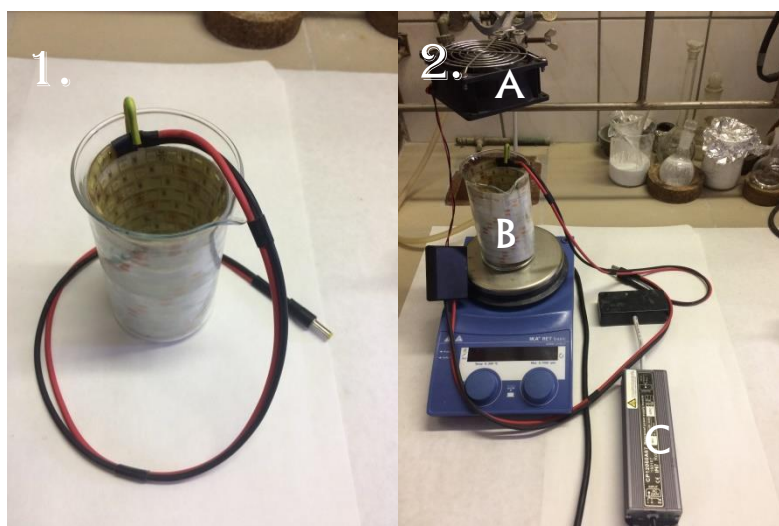
Moc: 4.8 W/m

$\lambda_{\max} = 460 \text{ nm}$, 4.5 lm

Światło białe: 8 mm taśma SMD3528 LED, 120 diod/m

Moc: 9.6 W/m

6500 K, 30 lm



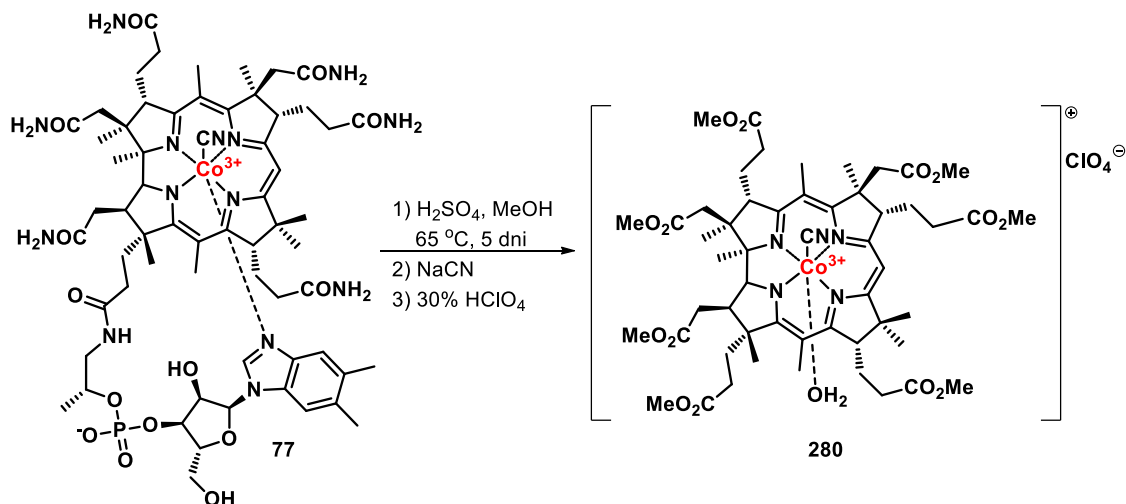
Rysunek 5.1. (1) Fotografia fotoreaktora. (2) Zestaw do prowadzenia fotoreakcji: **A** – wentylator, **B** – fotoreaktor, **C** – zasilacz.

5.2. Katalizowane pochodnymi witaminy B₁₂ generowanie rodników acylowych – opisy syntezy i charakterystyka nowych związków

5.2.1. Procedura aktywacji Zn

W zlewce o pojemności 250 ml umieszczono pył Zn (5.0 g), a następnie dodano 10% wodny roztwór HCl (50 ml). Powstałą zawiesinę mieszano bagietką przez 2-3 min, po czym odfiltrowano na lejku Schotta. Następnie, pył Zn przemyto kolejno wodą (50 ml), acetonem (50 ml), MeOH (50 ml) i Et₂O (50 ml). Otrzymany osad przeniesiono do moździerza i ucierano, aż do uzyskania postaci drobnego proszku, który osuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Zaktywowany pył Zn może być przechowywany w atmosferze Ar przez 4-5 tygodni.

5.2.2. Procedura syntezy estru heptametylowego kwasu akwa(cyjano)kobyrinowego (**280**)



Katalizator **280** został otrzymany według zmodyfikowanej procedury Werthemanna.²²⁸

Do roztworu witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy, **77**; 3.0 g, 2.2 mmol) w odgazowanym MeOH (380 ml) został ostrożnie dodany stężony H₂SO₄ (98% wodny roztwór; 12 ml), a otrzymana mieszanina była ogrzewana w temperaturze 65 °C, pod chłodnicą zwrotną, przez 5 dni. Po tym czasie mieszanina reakcyjna została zatężona do ¼ objętości i rozcieńczona wodą (200 ml). Roztwór został zobojętniony stałym NaHCO₃, a następnie dodano do niego NaCN (110 mg, 1.05 ekw.) (roztwór przybrał fioletowy kolor). (**Uwaga: Dodanie NaCN do niezobojętnionego roztworu doprowadziłoby do powstania silnie toksycznego HCN**). Następnie roztwór był ekstrahowany trzema porcjami DCM (500 ml, i 2 x 200 ml). Połączone fazy organiczne osuszono Na₂SO₄, odsączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii DCVC²²⁹ (żel krzemionkowy Merck 60-H) (gradient od 100:0 do 98:2, DCM/MeOH). (*W celu uniknięcia dysocjacji ligandów podczas oczyszczania chromatograficznego, na szczycie kolumny umieszczono kilka granulek NaCN*). Frakcja oczyszczonego produktu została rozpuszczona w DCM (50 ml) i przemyta 30% wodnym roztworem HClO₄ (30 ml) (roztwór przybrał czerwony kolor). Faza wodną wyekstrahowano DCM (50 ml), a połączone fazy organiczne przemyto wodą (30 ml), osuszono Na₂SO₄, przefiltrowano, i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 1.3 g (1.1 mmol) katalizatora **280** w postaci ciemnoczerwonych kryształów (**Wydajność = 50%**).

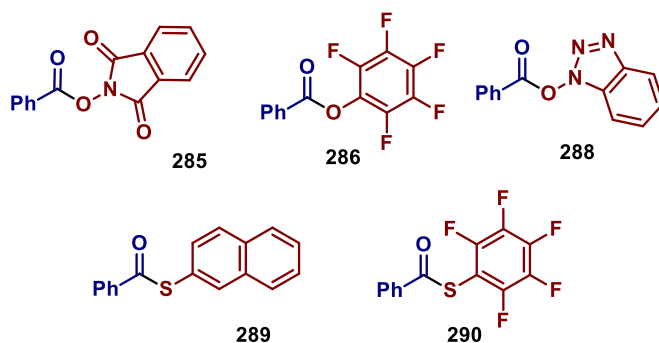
W roztworze katalizator **280** występuje w postaci diastereoizomerów (*A* i *B*) różniących się pozycją ligandów aksjalnych (w stosunku 7:3).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 6.36 (s, 0.7H, 1H_A), 6.29 (s, 0.3H, 1H_B), 4.28 (d, *J* = 10.8 Hz, 0.7H, 1H_A), 4.11-4.03 (m, 1.3H, 1H_A + 2H_B), 3.78 (s, 2.1H, 3H_A), 3.77 (s, 0.9H, 3H_B), 3.72 (s, 0.9H, 3H_B), 3.71 (s, 6H, 6H_A + 6H_B), 3.69 (s, 0.9H, 3H_B), 3.68 (s, 2.1H, 3H_A), 3.66 (s, 3.9H, 3H_A + 6H_B), 3.62 (s, 2.1H, 3H_A), 3.60 (s, 2.1H, 3H_A), 3.36 (t, *J* = 5.6 Hz, 0.3H, 1H_B), 3.29 (dd, *J* = 6.4, 4.7 Hz, 0.7H, 1H_A),

3.06-2.99 (m, 1H, 1H_A + 1H_B), 2.73-2.53 (m, 10H, 10H_A + 10H_B), 2.39-2.36 (m, 1H, 1H_A + 1H_B) 2.37 (s, 2.1H, 3H_A), 2.34 (s, 0.9H, 3H_B), 2.31 (s, 4H, 4H_A + 4H_B), 2.28-2.16 (m, 11H, 11H_A + 11H_B), 1.96-1.93 (m, 1H, 1H_A + 1H_B), 1.82-1.80 (m, 1H, 1H_A + 1H_B), 1.73 (s, 3H, 3H_A + 3H_B), 1.64 (s, 0.9H, 3H_B), 1.52 (s, 3H, 3H_A + 3H_B), 1.44 (s, 0.9H, 3H_B), 1.43 (s, 2.1H, 3H_A), 1.42 (s, 0.9H, 3H_B), 1.36 (s, 4.2H, 6H_A), 1.34 (s, 0.9H, 3H_B), 1.16 (s, 2.1H, 3H_A).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 178.74, 178.69, 178.3, 177.1, 176.5, 176.4, 174.20, 174.17, 174.1, 173.6, 173.3, 173.1, 172.89, 172.85, 172.2, 172.1, 171.8, 171.7, 170.9, 164.70, 164.67, 164.44, 164.37, 164.0, 163.2, 163.1, 106.5, 106.0, 105.7, 104.5, 95.0, 94.4, 85.5, 83.4, 76.2, 75.4, 59.2, 58.7, 57.5, 56.4, 55.4, 54.9, 54.3, 54.1, 52.6, 52.5, 52.41, 52.39, 52.1, 52.0, 51.94, 51.86, 51.76, 50.0, 49.3, 47.9, 47.7, 46.6, 45.9, 43.7, 43.6, 42.3, 41.7, 41.2, 40.0, 39.4, 33.9, 33.8, 33.3, 32.5, 31.83, 31.80, 31.7, 31.6, 31.5, 31.1, 30.79, 30.76, 30.0, 29.6, 26.7, 26.5, 25.9, 25.7, 25.4, 25.1, 24.1, 22.3, 20.6, 20.3, 19.6, 19.1, 18.5, 17.4, 17.3, 16.5, 16.3, 16.0, 15.8.

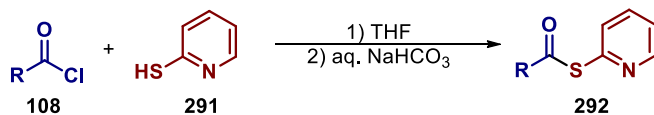
5.2.3. Synteza aktywnych estrów



Związki **285**,²³⁰ **286**,²³¹ **288**,²³² **289**,²³³ i **290**²³³ zostały przygotowane według procedur literaturowych.

5.2.4. Procedury syntezy tioestrów S-(2-pirydylowych)

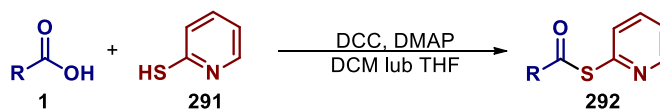
Procedura A



2-Tiopirydyna (0.55g, 5.0 mmol) została rozpuszczona w bezwodnym THF (10 ml), a następnie chlorek acylowy (5.0 mmol, 1.0 ekw.) został dodany przez septę strzykawką (*stałe chlorki acylowe dodawane były w postaci roztworów w bezwodnym THF*). Reakcja prowadzona była przez 1 h pod atmosferą Ar. Następnie wytrącony osad odfiltrowano i rozpuszczono w dwufazowej mieszaninie nasyconego wodnego roztworu NaHCO₃ i THF. Otrzymany roztwór przeniesiono do rozdzielacza, a następnie oddzielona faza organiczna została osuszona za pomocą Na₂SO₄, przefiltrowana i zatężona

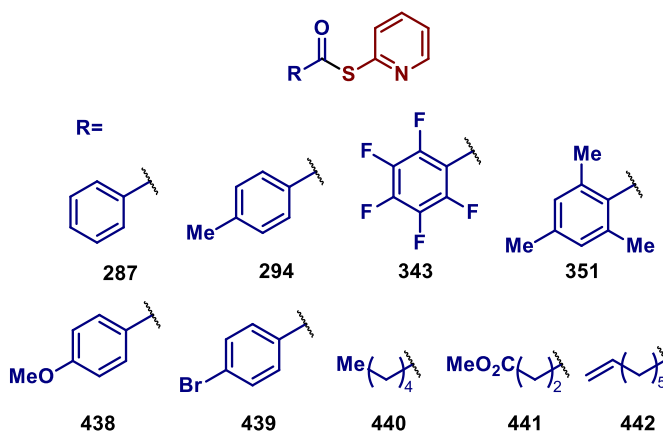
pod zmniejszonym ciśnieniem dając analitycznie czysty tioester *S*-(2-pirydylowy). W przypadkach, kiedy po odparowaniu rozpuszczalnika zamiast ciała stałego otrzymywano olej, był on rozpuszczany w niewielkiej ilości Et_2O , schładzany do $-20\text{ }^\circ\text{C}$, a następnie krystaliczny produkt był wytrącany heksanem.

Procedura B



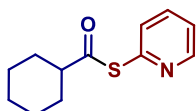
2-Tiopyrydyna (0.66 g, 6.0 mmol, 1.5 ekw.) i kwas karboksylowy (4.0 mmol) rozpuszczono w bezwodnym THF (lub DCM) (20 ml). Następnie, DMAP (25 mg, 0.2 mmol, 0.05 ekw.) i DCC (1.24 g, 6.0 mmol, 1.5 ekw.) zostały kolejno dodane i reakcja była prowadzona przez 12 h pod atmosferą argonu. Po tym czasie, wytrącony osad (dicykloheksylomocznik) odsączono, przemyto niewielką ilością używanego w reakcji rozpuszczalnika, a otrzymany filtrat zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt był oczyszczany metodą chromatografii kolumnowej lub przez rekrystalizację.

5.2.5. Charakterystyka tioestrów *S*-(2-pirydylowych)



Związki **287**,²³⁴ **294**,²³⁵ **343**,²⁰⁸ **351**,²³⁴ **438**,²⁰⁸ **439**,²⁰⁸ **440**,²³⁶ **441**²³⁶ i **442**²³⁷ zostały przygotowane według procedur literaturowych.

cykloheksylokarbotian *S*-(2-pirydyłu) (**344**)



Związek **344** został przygotowany według zmodyfikowanej procedury A. Do roztworu 2-tiopyrydyny (0.55 g, 5.0 mmol) w bezwodnym THF (10 ml) dodano chlorek cykloheksylokarbonylowy (0.67 ml,

5.0 mmol). Reakcję prowadzono przez 1 h w atmosferze Ar, a następnie mieszanina reakcyjna została zatężona pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt został rozpuszczony w DCM, przemyty nasyconym wodnym roztworem NaHCO₃ i wodą, osuszony za pomocą Na₂SO₄, przesączony i zatężony pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (25:75, DCM:heksan). Otrzymano 510 mg (2.3 mmol) związku **344** w postaci białych kryształów (**Wydajność = 46%**).

Temperatura topnienia: 89-90 °C

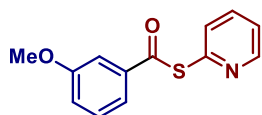
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.61 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (td, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dt, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.26 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 15.0, 7.5, 3.6 Hz, 1H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.36-1.21 (m, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 200.0, 152.0, 150.5, 137.1, 130.4, 123.4, 53.1, 29.6, 25.7, 25.6.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla C₁₂H₁₅NNaOS [M+Na]⁺: 244.0772, otrzymano: 244.0775.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₂H₁₅NOS: C 65.12, H 6.83, N 6.33, otrzymano: C 65.13, H 6.56, N 6.43.

3-metoksybenzenokarbonyl S-(2-pirydyli) (**443**)



Wychodząc z chlorku 3-metoksybenzoilu (0.70 ml, 5.0 mmol) związek **443** został otrzymany według procedury A w postaci żółtego oleju (960 mg, 4.0 mmol) (**Wydajność = 79%**).

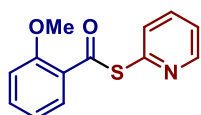
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.68 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.64 (dt, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (ddd, *J* = 7.3, 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 8.3, 2.6, 0.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 189.4, 160.0, 151.6, 150.7, 138.1, 137.3, 130.9, 130.0, 123.8, 120.5, 120.3, 112.0, 55.6.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla C₁₃H₁₁NNaO₂S [M+Na]⁺ 268.0408, otrzymano: 268.0406.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₃H₁₁NO₂S: C 63.65, H 4.52, N 5.71, otrzymano: C 63.65, H 4.49, N 5.86.

2-metoksybenzenokarbonyl S-(2-pirydyli) (**444**)



Wychodząc z chlorku 2-metoksybenzoilu (0.74 ml, 5.0 mmol) związek **444** został otrzymany według procedury A w postaci żółtego oleju (1.06 g, 4.4 mmol) (**Wydajność = 87%**).

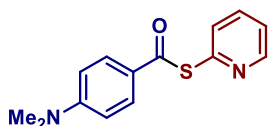
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.65 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.50 (dt, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J = 6.0, 4.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 3.95 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 188.4, 158.5, 152.7, 150.5, 137.0, 134.4, 130.9, 130.1, 126.4, 123.5, 120.7, 56.0.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NNaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 268.0408, otrzymano: 268.0407.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$: C 63.65, H 4.52, N 5.71, otrzymano: C 63.80, H 4.65, N 5.91.

4-(*N,N*-dimetyloamino)benzenokarbonyl *S*-(2-pirydyli) (**445**)



Związek **445** został otrzymany według procedury B wychodząc z kwasu 4-(*N,N*-dimetyloamino)benzoowego (0.66 g, 4.0 mmol). Produkt został oczyszczony przez dwukrotną rekrytalizację z mieszaniny THF/heksan. Otrzymano 560 mg (2.2 mmol) związku **445** w postaci białych kryształów (**Wydajność = 54%**).

Temperatura topnienia: 140-142 °C

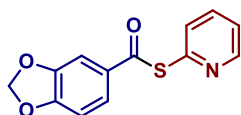
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.65 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.07 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 186.8, 154.2, 152.7, 150.4, 136.9, 131.0, 130.0, 124.0, 123.2, 110.9, 40.2.

HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}]^+$ 258.0827, otrzymano: 268.0821.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$: C 65.09, H 5.46, N 10.84, otrzymano: C 65.07, H 5.46, N 10.72.

3,4-metylenodiosybenzenokarbonyl *S*-(2-pirydyli) (**446**)



Związek **446** został otrzymany według procedury B wychodząc z kwasu piperonylowego (0.66 g, 4.0 mmol). Produkt był oczyszczany na drodze chromatografii kolumnowej (20:80, EtOAc:heksan), a następnie rekrytalizowany z mieszaniny THF/heksan. Otrzymano 590 mg (2.3 mmol) związku **446** w postaci białych kryształów (**Wydajność = 57%**).

Temperatura topnienia: 84-86 °C

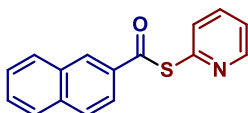
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.66 (dd, $J = 4.8$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.79-7.66 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.32 (ddd, $J = 7.2, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.06 (s, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 187.6, 152.6, 151.7, 150.6, 148.4, 137.2, 131.2, 131.0, 124.1, 123.7, 108.3, 107.6, 102.2.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NNaO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 282.0201, otrzymano: 282.0197.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$: C 60.22, H 3.50, N 5.40, otrzymano: C 60.23, H 3.55, N 5.36.

naftaleno-2-karbotian *S*-(2-pirydyli) (447)



Związek **447** został otrzymany według procedury B wychodząc z kwasu 2-naftoesowego (0.69 g, 4.0 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (10:40:50, EtOAc:DCM:heksan). Otrzymano 690 mg (2.6 mmol) związku **447** w postaci białych kryształów (**Wydajność = 65%**).

Temperatura topnienia: 80-81 °C

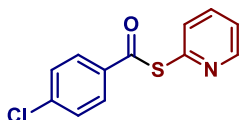
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.69 (dt, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.33 (ddd, $J = 5.7, 4.9, 2.8$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 189.4, 151.7, 150.7, 137.3, 136.2, 134.1, 132.6, 131.0, 129.8, 129.4, 128.93, 128.89, 128.0, 127.2, 123.8, 123.3.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NNaOS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 288.0459, otrzymano: 288.0452.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NOS}$: C 72.43, H 4.18, N 5.28, otrzymano: C 72.46, H 4.34, N 5.23.

4-chlorobenzenokarbotian *S*-(2-pirydyli) (448)



Związek **448** został otrzymany według procedury A wychodząc z chlorku 4-chlorobenzoilu (0.65 ml, 5.0 mmol). Produkt wytrącono heksanem z roztworu DCM w postaci białych kryształów (1.11 g, 4.5 mmol) (**Wydajność = 89%**).

Temperatura topnienia: 122-124 °C

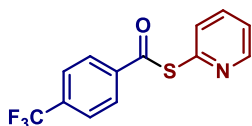
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.68 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.79 (dt, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.34 (ddd, $J = 7.4, 4.8, 1.2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 188.4, 151.1, 150.8, 140.5, 137.4, 135.1, 131.0, 129.3, 129.0, 123.9.

HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClNOS}$ $[\text{M}]^+$: 249.0015, otrzymano: 249.0025.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClNOS}$: C 57.72, H 3.23, N 5.61, otrzymano: C 57.52, H 3.34, N 5.64.

4-(trifluorometylo)benzenokarbotian *S*-(2-pirydyłu) (449)



Związek **449** został otrzymany według procedury A wychodząc z chlorku 4-(trifluorometylo)benzoilu (0.74 ml, 5.0 mmol). Produkt został wytrącono heksanem z roztworu DCM w postaci białych kryształów (1.23 g, 4.4 mmol) (**Wydajność = 87%**).

Temperatura topnienia: 110-112 °C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.69 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.83-7.72 (m, 4H), 7.37 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H).

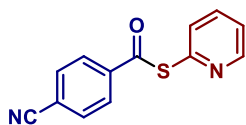
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 188.7, 150.9, 150.8, 139.6, 137.5, 135.3 (q, *J* = 32.8 Hz), 130.9, 128.1, 126.1 (q, *J* = 3.7 Hz), 124.1, 123.6 (q, *J* = 271.3 Hz).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -63.21.

HRMS (EI) obliczono dla C₁₃H₈F₃NOS [M]⁺: 283.0279, otrzymano: 283.0267.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₃H₈F₃NOS: C 55.12, H 2.85, N 4.94, otrzymano: C 55.15, H 2.70, N 4.91.

4-cyjanobenzenokarbotian *S*-(2-pirydyłu) (450)



Związek **450** został otrzymany według procedury B wychodząc z kwasu 4-cyjanobenzoesowego (0.59 ml, 4.0 mmol). Produkt oczyszczono przez dwukrotną krystalizację z mieszaniny THF/heksan. Otrzymano 540 mg (2.2 mmol) związku **450** w postaci jasnożółtych kryształów (**Wydajność = 54%**).

Temperatura topnienia: 141-142 °C

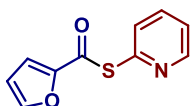
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.70 (ddd, *J* = 4.8, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.84-7.79 (m, 3H), 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 188.4, 150.9, 150.4, 139.9, 137.6, 132.8, 130.9, 128.1, 124.2, 117.8, 117.3.

HRMS (EI) obliczono dla C₁₃H₈N₂OS [M]⁺: 240.0357, otrzymano: 240.0352.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₃H₈N₂OS: C 64.98, H 3.36, N 11.66, otrzymano: C 64.79, H 3.31, N 11.70.

furano-2-karbotian *S*-(2-pirydyłu) (451)



Związek **451** został otrzymany według procedury B wychodząc z kwasu 2-furanokarboksylowego (0.44 g, 4.0 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (30:70, EtOAc:heksan). Otrzymano 560 mg (2.7 mmol) związku **451** w postaci białych kryształów (**Wydajność = 68%**).

Temperatura topnienia: 44-45 °C

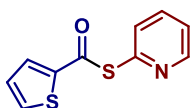
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.65 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.64 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 7.2, 4.8, 1.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 3.6, 0.8 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 177.7, 150.7, 150.6, 150.2, 146.9, 137.2, 130.8, 123.8, 117.0, 112.6.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla C₁₀H₇NNaO₂S [M+Na]⁺: 228.0095, otrzymano: 228.0091.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₀H₇NO₂S: C 58.52, H 3.44, N 6.82, otrzymano: C 58.73, H 3.29, N 6.88.

tiofeno-2-karbotian *S*-(2-pirydyłu) (452)



Związek **452** został otrzymany według procedury B wychodząc z kwasu 2-tiofenokarboksylowego (0.52 g, 4.0 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (25:75, EtOAc:heksan). Otrzymano 610 mg (2.8 mmol) związku **452** w postaci białych kryształów (**Wydajność = 69%**).

Temperatura topnienia: 51-52 °C

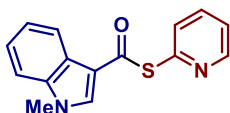
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.65 (dd, *J* = 4.8, 1.0 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J* = 3.8, 1.2 Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.68 (dt, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 181.1, 151.3, 150.6, 141.4, 137.3, 133.8, 132.2, 130.7, 128.2, 123.8.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla C₁₀H₇NNaOS₂ [M+Na]⁺: 243.9867, otrzymano: 243.9866.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₀H₇NOS₂: C 54.27, H 3.19, N 6.33, otrzymano: C 54.11, H 3.23, N 6.20.

1-metyloindolo-3-karbotian *S*-(2-pirydyłu) (453)



Związek **453** został otrzymany według procedury B wychodząc z kwasu 1-metyloindolo-3-karboksylowego (0.50 g, 3.0 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (25:75,

EtOAc:DCM). Otrzymano 370 mg (1.4 mmol) związku **453** w postaci białych kryształów (Wydajność = 46%).

Temperatura topnienia: 123-125 °C

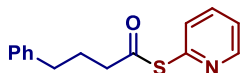
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.64 (ddd, *J* = 4.8, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.25-8.22 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 4H), 3.84 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 181.0, 152.4, 150.4, 137.5, 136.9, 135.3, 130.8, 125.8, 123.7, 123.2, 123.0, 122.1, 115.0, 110.0, 33.8.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla C₁₅H₁₂N₂NaOS [M+Na]⁺: 291.0568, otrzymano: 291.0562.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₅H₁₂N₂OS: C 67.14, H 4.51, N 10.44, otrzymano: C 67.07, H 4.32, N 10.62.

4-fenylobutanotian *S*-(2-pirydyli) (**454**)



Związek **454** został otrzymany według procedury B wychodząc z kwasu 4-fenylobutanowego (0.68 g, 4.0 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (30:70, EtOAc:heksan). Otrzymano 820 mg (3.2 mmol) związku **454** w postaci żółtego oleju (Wydajność = 80%).

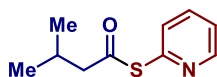
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.62 (dd, *J* = 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (td, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.21-7.17 (m, 3H), 2.71 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H), 2.06 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 196.4, 151.7, 150.5, 141.1, 137.2, 130.2, 128.61, 128.59, 126.2, 123.6, 43.5, 35.0, 26.9.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla C₁₅H₁₅NNaOS [M+Na]⁺: 280.0772, otrzymano: 280.0766.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₅H₁₅NOS: C 70.01, H 5.87, N 5.44, otrzymano: C 69.94, H 5.86, N 5.49.

3-metylobutanotian *S*-(2-pirydyli) (**455**)



Związek **455** został otrzymany według procedury B wychodząc z kwasu izowalerianowego (0.44 ml, 4.0 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (2.5:47.5:50, EtOAc:DCM:heksan). Otrzymano 380 mg (2.0 mmol) związku **455** w postaci żółtego oleju (Wydajność = 49%).

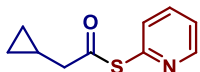
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.61 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.72 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.26 (ddd, *J* = 7.7, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 196.0, 152.0, 150.5, 137.1, 130.2, 123.5, 53.1, 26.6, 22.4.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $C_{10}H_{13}NNaOS$ $[M+Na]^+$: 218.0616, otrzymano: 218.0617.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $C_{10}H_{13}NOS$: C 61.50, H 6.71, N 7.17, otrzymano: C 61.65, H 6.73, N 7.35.

2-cyklopropyloetanotian *S*-(2-pirydyli) (**456**)



Związek **456** został otrzymany według procedury B wychodząc z kwasu cyklopropylooctowego (0.39 ml, 4.0 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (2.5:97.5, EtOAc:DCM). Otrzymano 590 mg (3.1 mmol) związku **456** w postaci żółtego oleju (**Wydajność = 77%**).

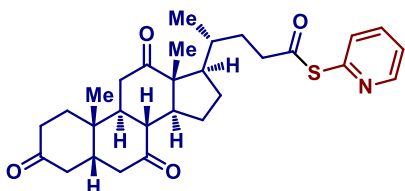
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.61 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.72 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.62 (dt, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.26 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.66-0.61 (m, 2H), 0.29-0.25 (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 196.4, 151.9, 150.5, 137.1, 130.3, 123.5, 49.1, 7.3, 5.0.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $C_{10}H_{12}NOS$ $[M+H]^+$: 194.0640, otrzymano: 194.0639.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $C_{10}H_{11}NOS$: C 62.15, H 5.74, N 7.25, otrzymano: C 62.13, H 5.92, N 7.19.

(4*R*)-4-((5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-dimetylo-3,7,12-triokso-1,2,4,5,6,8,9,11,14,15,16,17-dodekahydrocyklopenta[*a*]fenantren-17-yl)pentanokarbottian *S*-(2-pirydyli) (**457**)



Związek **457** został otrzymany według procedury B wychodząc z kwasu dehydrocholinowego (1.60 g, 4.0 mmol) i używając DCM jako rozpuszczalnika. Produkt oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej (20:80, EtOAc:DCM), a następnie krystalizowano z mieszaniny THF/heksan. Otrzymano 810 mg (1.6 mmol) związku **457** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 41%**).

Temperatura topnienia: związek ulega rozkładowi w temp. > 200 °C

$[\alpha]_D^{20} +29.2^\circ$ ($c = 0.98$ g/dm³, $CHCl_3$)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.61 (ddd, $J = 4.8, 1.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.72 (td, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.60 (dt, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.27 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.1$ Hz, 1H), 2.93-2.74 (m, 4H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.35-2.11 (m, 8H), 2.04-1.88 (m, 5H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.39-1.22 (m, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

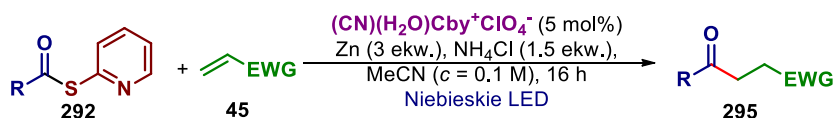
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 211.9, 209.0, 208.7, 196.9, 151.8, 150.5, 137.2, 130.2, 123.5, 57.0, 51.9, 49.1, 47.0, 45.74, 45.67, 45.1, 42.9, 41.6, 38.8, 36.6, 36.1, 35.5, 35.4, 31.0, 27.7, 25.2, 22.0, 18.8, 12.0.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NNaO}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 518.2341, otrzymano: 518.2334.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{S}$: C 70.27, H 7.52, N 2.83, otrzymano: C 70.46, H 7.61, N 2.98.

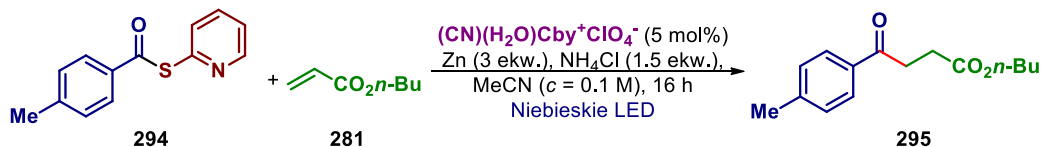
5.2.6. Procedura katalizowanej pochodnymi witaminy B₁₂ reakcji acylowania ubogich w elektrony alkenów

Procedura C



W probówce ze szlifem zaopatrzonej w element magnetyczny umieszczono zaktywowany pył Zn (50 mg, 0.75 mmol, 3.0 ekw.), NH_4Cl (20 mg, 3.8 mmol, 1.5 ekw.) oraz katalizator **280** (14.5 mg, 12.5 μmol , 5.0 mol%), a następnie dodano MeCN (2.5 ml). Probówkę zamknięto septą i otrzymaną mieszaninę odgazowano na płuczce ultradźwiękowej, a następnie kolejno dodano alken (0.25 mmol, 1.0 ekw.) oraz tioester (0.35 mmol, 1.4 ekw.). Naczynie reakcyjne umieszczono w fotoreaktorze i prowadzono reakcję przez 16 h, w atmosferze Ar, naświetlając roztwór światłem o barwie niebieskiej. Po zakończeniu reakcji do mieszaniny reakcyjnej dodano Et_2O i powstałą mieszaninę heterogeniczną przesączono przez watę. Otrzymany przesącz odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej.

Reprezentatywna procedura w skali preparatywnej

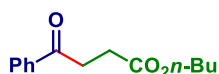


W kolbie Schlenka o objętości 100 ml zaopatrzonej w element magnetyczny umieszczono zaktywowany pył Zn (1.0 g, 15 mmol, 3.0 ekw.), NH_4Cl (0.4 g, 7.5 mmol, 1.5 ekw.) oraz katalizator **280** (290 mg, 0.25 mmol, 5.0 mol%), a następnie dodano MeCN (50 ml). Kolbę zamknięto septą i otrzymaną mieszaninę odgazowano na płuczce ultradźwiękowej, a następnie kolejno dodano akrylan *n*-butylu (**281**) (0.64 g, 5.0 mmol, 1.0 ekw.) oraz tioester **294** (1.60 g, 7.0 mmol, 1.4 ekw.). Naczynie reakcyjne umieszczono w fotoreaktorze i prowadzono reakcję przez 40 h, w atmosferze Ar, naświetlając roztwór światłem o barwie niebieskiej. Po zakończeniu reakcji do mieszaniny reakcyjnej dodano Et_2O i powstałą mieszaninę heterogeniczną przesączono przez watę. Otrzymany przesącz

odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a stałą pozostałość rozpuszczono ponownie w mieszaninie EtOAc:heksan (1:1) i przesączono przez krótkie złożo żelu krzemionkowego w celu oddzielenia katalizatora. Otrzymany przesącz odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a surowy produkt oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej (5:95, EtOAc:heksan). Otrzymano 940 mg (4.0 mmol) produktu **295** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 79%**).

5.2.7. Charakterystyka produktów reakcji acylowania ubogich w elektrony alkenów

4-fenyl-4-oksobutanian *n*-butylu (**282**)²³⁸

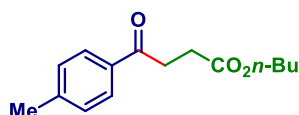


Związek **282** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylanu *n*-butylu (32 mg, 0.25 mmol) i tioestru **287** (76 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (10:90, EtOAc:heksan). Otrzymano 43 mg związku **282** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 73%**).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.00-7.97 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.31 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 198.2, 173.1, 136.8, 133.3, 128.7, 128.2, 64.7, 33.5, 30.8, 28.4, 19.3, 13.8.

4-(4-metylofenylo)-4-oksobutanian *n*-butylu (**295**)



Związek **295** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylanu *n*-butylu (32 mg, 0.25 mmol) i tioestru **294** (80 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (5:95, EtOAc:heksan). Otrzymano 54 mg związku **295** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 87%**).

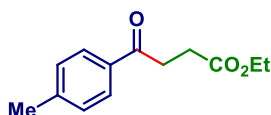
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.28 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 197.9, 173.2, 144.1, 134.4, 129.4, 128.3, 64.7, 33.4, 30.8, 28.5, 21.7, 19.2, 13.8.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla C₁₅H₂₀NaO₃ [M+Na]⁺: 271.1310, otrzymano: 271.1306.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₅H₂₀O₃: C 72.55, H 8.12, otrzymano: C 72.28, H 8.04.

4-(4-metylofenylo)-4-oksobutanian etylu (301)²³⁹

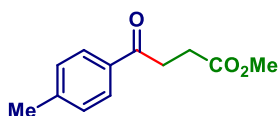


Związek **301** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylanu etylu (25 mg, 0.25 mmol) i tioestru **294** (80 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (10:90, EtOAc:heksan). Otrzymano 49 mg związku **301** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 88%**).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.28 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 197.8, 173.1, 144.1, 134.4, 129.4, 128.3, 60.7, 33.4, 28.5, 21.7, 14.3.

4-(4-metylofenylo)-4-oksobutanian metylu (302)²⁴⁰

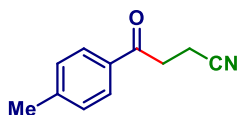


Związek **302** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylanu metylu (22 mg, 0.25 mmol) i tioestru **294** (80 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (15:85, EtOAc:heksan). Otrzymano 43 mg związku **302** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 83%**).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.29 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 197.8, 173.6, 144.1, 134.3, 129.4, 128.3, 51.9, 32.4, 28.2, 21.8.

4-(4-metylofenylo)-4-oksobutanonitryl (303)²⁴¹

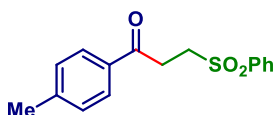


Związek **303** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **294** (80 mg, 0.35 mmol). Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (15:85, EtOAc:heksan). Otrzymano 43 mg związku **303** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 99%**).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 195.0, 145.0, 133.3, 129.6, 128.2, 119.4, 34.2, 21.8, 11.9.

3-(fenylosulfonylo)-1-(4-metylofenylo)propan-1-on (304)²⁴²

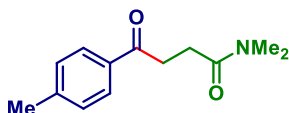


Związek **304** został otrzymany według procedury C wychodząc z sulfonu fenyloowo-winyloowego (42 mg, 0.25 mmol) i tioestru **294** (80 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (25:75, EtOAc:heksan). Otrzymano 59 mg związku **304** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 81%**).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.96-7.94 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 195.1, 144.9, 139.3, 134.0, 133.5, 129.61, 129.55, 128.3, 128.1, 51.3, 31.4, 21.8.

N,N-dimetylo-4-(4-metylofenylo)-4-oksobutanoamid (305)



Związek **305** został otrzymany według procedury C wychodząc z *N,N*-dimetyloakryloamidu (25 mg, 0.25 mmol) i tioestru **294** (80 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (40:60, EtOAc:heksan, a następnie 20:80, EtOAc:DCM). Otrzymano 32 mg związku **305** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 58%**).

Temperatura topnienia: 59-60 °C

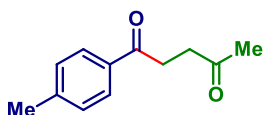
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.33 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.76 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 199.1, 171.9, 143.9, 134.6, 129.3, 128.4, 37.3, 35.7, 33.8, 27.4, 21.8.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla C₁₃H₁₇NNaO₂ [M+Na]⁺: 242.1157, otrzymano: 242.1154.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₃H₁₇NO₂: C 71.21, H 7.81, N 6.39, otrzymano: C 71.02, H 8.01, N 6.21.

1-(4-metylofenylo)pentano-1,4-dion (306)²⁴⁰

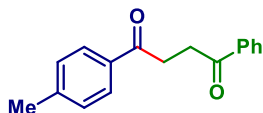


Związek **306** został otrzymany według procedury C wychodząc z ketonu metyloowo-winyloowego (18 mg, 0.25 mmol) i tioestru **294** (80 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (20:80, EtOAc:heksan). Otrzymano 37 mg związku **306** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 77%**).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 207.5, 198.2, 144.0, 134.3, 129.4, 128.3, 37.2, 32.4, 30.2, 21.7.

1-(4-metylofenylo)-4-fenylobutano-1,4-dion (307)²⁴³

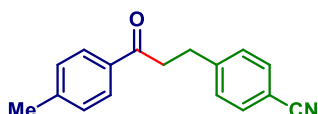


Związek **307** został otrzymany według procedury C wychodząc z ketonu fenylowo-winylowego (33 mg, 0.25 mmol) i tioestru **294** (80 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (12.5:87.5, EtOAc:heksan). Otrzymano 45 mg związku **307** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 71%**).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.05-8.02 (m, 2H), 7.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J = 1.8$ Hz, 4H), 2.41 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 198.9, 198.4, 144.0, 137.0, 134.5, 133.2, 129.4, 128.7, 128.4, 128.3, 32.8, 32.6, 21.8.

4-(3-(4-metylofenylo)-3-oksopropyl)beznitryl (308)²⁴⁴

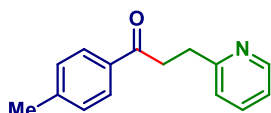


Związek **308** został otrzymany według procedury C wychodząc z 4-cyjanostyrenu (32 mg, 0.25 mmol) i tioestru **294** (80 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (15:85, EtOAc:heksan). Otrzymano 43 mg związku **308** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 70%**).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 198.0, 147.3, 144.3, 134.3, 132.4, 129.49, 129.45, 128.2, 119.1, 110.2, 39.4, 30.2, 21.8.

1-(4-metylofenylo)-3-(pirydyn-2-ylo)propan-1-on (309)²⁴⁵

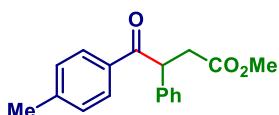


Związek **309** został otrzymany według procedury C wychodząc z 2-winylopirydyny (26 mg, 0.25 mmol) i tioestru **294** (80 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (25:75, EtOAc:heksan). Otrzymano 21 mg związku **309** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 37%**).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.51 (dd, $J = 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.57 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 3H), 7.09 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.0$ Hz, 1H), 3.47 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 199.0, 161.0, 149.3, 143.8, 136.4, 134.6, 129.3, 128.3, 123.4, 121.3, 37.9, 32.3, 21.7.

3-fenylo-4-(4-metylofenylo)-4-oksobutanian metylu (310)



Związek **310** został otrzymany według procedury C wychodząc z (*E*)-cynamonianu metylu (41 mg, 0.25 mmol) i tioestru **294** (80 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (10:90, EtOAc:heksan). Otrzymano 19 mg związku **310** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 27%**).

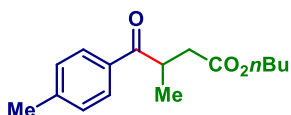
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.28-7.26 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 3H), 5.07 (dd, $J = 9.6, 5.1$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.37 (dd, $J = 16.9, 9.6$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 16.9, 5.1$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 198.3, 172.7, 143.9, 138.6, 133.8, 129.34, 129.29, 129.18, 128.3, 127.5, 51.9, 49.6, 38.5, 21.7.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 305.1154, otrzymano: 305.1149.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C 76.57, H 6.43, otrzymano: C 76.51, H 6.64.

4-(4-metylofenylo)-3-metylo-4-oksobutanian *n*-butylu (311)



Związek **311** został otrzymany według procedury C wychodząc z krotonianu *n*-butylu (36 mg, 0.25 mmol) i tioestru **294** (80 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (7.5:92.5, EtOAc:heksan). Otrzymano 26 mg związku **311** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 40%**).

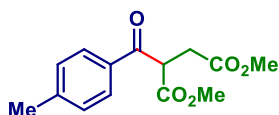
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.04 (td, $J = 6.7, 1.8$ Hz, 2H), 3.95-3.89 (m, 1H), 2.94 (dd, $J = 16.6, 8.2$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 16.6, 5.9$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.37-1.26 (m, 2H), 1.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 202.5, 172.6, 144.0, 133.6, 129.5, 128.7, 64.6, 37.8, 37.2, 30.7, 21.7, 19.2, 18.1, 13.8.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 285.1467, otrzymano: 285.1460.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C 73.25, H 8.45, otrzymano: C 73.29, H 8.56.

2-(4-metylobenzoilo)butanodionian dimetylu (312)



Związek **312** został otrzymany według procedury C wychodząc z fumaranu dimetylu (36 mg, 0.25 mmol) i tioestru **294** (80 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (7.5:92.5, EtOAc:heksan). Otrzymano 60 mg związku **312** w postaci jasnożółtego oleju (**Wydajność** = **91%**).

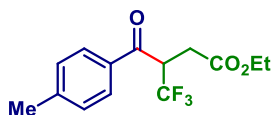
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.670 (s, 3H), 3.665 (s, 3H), 3.05 (dd, $J = 7.2, 4.6$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 193.6, 171.9, 169.4, 133.4, 129.6, 129.2, 52.9, 52.2, 49.3, 33.2, 21.8.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 287.0895, otrzymano: 287.0894.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$: C 63.63, H 6.10, otrzymano: C 63.70, H 6.02.

4,4,4-trifluoro-3-(4-metylobenzoilo)butanian etylu (313)



Związek **313** został otrzymany według procedury C wychodząc z 4,4,4-trifluorokrotonianu etylu (42 mg, 0.25 mmol) i tioestru **294** (80 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (7.5:92.5, EtOAc:heksan). Otrzymano 34 mg związku **313** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność** = **47%**).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.69 (dq, $J = 17.0, 8.5, 3.5$ Hz, 1H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.34 (dd, $J = 17.4, 10.7$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 17.4, 3.5$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

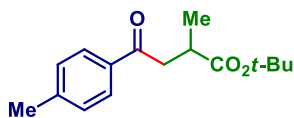
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 192.6, 170.5, 145.3, 134.1, 129.7, 129.2, 125.9, 123.1, 61.5, 45.6 (q, $J = 26.2$ Hz), 31.6 (q, $J = 2.4$ Hz), 21.8, 14.1.

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz) δ -66.42.

HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 288.0973, otrzymano: 288.0979.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3$: C 58.33, H 5.24, otrzymano: C 58.53, H 5.21.

4-(4-metylofenylo)-2-metylo-4-oksobutanian *tert*-butylu (314)



Związek **314** został otrzymany według procedury C wychodząc z metakrylanu *tert*-butylu (36 mg, 0.25 mmol) i tioestru **294** (80 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii

kolumnowej (7.5:92.5, EtOAc:heksan). Otrzymano 41 mg związku **314** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 62%**).

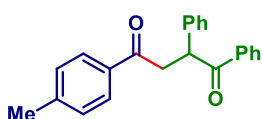
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.38 (dd, $J = 17.2$, 7.6 Hz, 1H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.91 (dd, $J = 17.2$, 5.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 198.0, 175.4, 143.9, 134.6, 129.3, 128.3, 80.3, 42.0, 36.2, 28.1, 21.7, 17.5.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 285.1467, otrzymano: 285.1462.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C 73.25, H 8.45, otrzymano: C 73.07, H 8.43.

1,2-difenylo-4-(4-metylofenylo)butano-1,4-dion (**315**)²⁴⁶

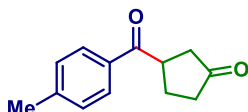


Związek **315** został otrzymany według procedury C wychodząc z 1,2-difenyloprop-2-en-1-onu (52 mg, 0.25 mmol) i tioestru **294** (80 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (15:85, EtOAc:heksan). Otrzymano 68 mg związku **315** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 82%**).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.03 (dd, $J = 8.3$, 1.2 Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 3H), 5.32 (dd, $J = 10.0$, 3.7 Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 17.9$, 10.0 Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 17.9$, 3.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 199.1, 197.8, 144.1, 138.9, 136.7, 134.2, 132.9, 129.4, 129.3, 129.0, 128.6, 128.39, 128.36, 127.4, 48.8, 43.9, 21.8.

3-(4-metylobenzoilo)cyklopentanon (**316**)



Związek **316** został otrzymany według procedury C wychodząc z cyklopent-2-en-1-onu (21 mg, 0.25 mmol) i tioestru **294** (80 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (20:80, EtOAc:heksan). Otrzymano 30 mg związku **316** w postaci jasnożółtego oleju (**Wydajność = 60%**).

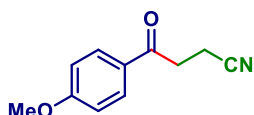
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.13-4.06 (m, 1H), 2.69 (dd, $J = 18.4$, 7.9 Hz, 1H), 2.47-2.25 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 217.1, 199.9, 144.6, 133.3, 129.7, 128.7, 43.1, 41.2, 37.5, 27.2, 21.8.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 225.0891, otrzymano: 225.0889.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C 77.20, H 6.98, otrzymano: C 77.18, H 6.96.

4-(4-metoksyfenylo)-4-oksobutanonitryl (**322**)²⁴¹

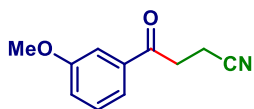


Związek **322** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **438** (86 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (20:80, EtOAc:heksan). Otrzymano 46 mg związku **322** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 97%**).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 193.9, 164.2, 130.4, 128.9, 119.5, 114.1, 55.7, 34.0, 12.0.

4-(3-metoksyfenylo)-4-oksobutanonitryl (**323**)



Związek **323** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **443** (86 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (20:80, EtOAc:heksan). Otrzymano 42 mg związku **323** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 88%**).

Temperatura topnienia: 53-54 °C

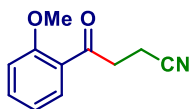
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.51-7.45 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 8.2, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 195.3, 160.1, 137.1, 130.0, 120.6, 120.4, 119.3, 112.4, 55.6, 34.5, 11.9.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla C₁₁H₁₁NNaO₂ [*M*+Na]⁺: 212.0687, otrzymano: 212.0681.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₁H₁₁NO₂: C 69.83, H 5.86, N 7.40, otrzymano: C 69.67, H 5.76, N 7.34.

4-(2-metoksyfenylo)-4-oksobutanonitryl (**324**)²⁴⁷

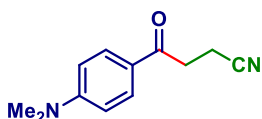


Związek **324** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **444** (86 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (20:80, EtOAc:heksan). Otrzymano 24 mg związku **324** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 50%**).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.82 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 8.4, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 196.8, 159.4, 134.7, 130.9, 126.2, 121.0, 119.8, 111.8, 55.7, 39.5, 12.2.

4-(4-(*N,N*-dimetyloamino)fenylo)-4-oksobutanonitryl (**325**)



Związek **325** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **445** (90 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 0:100 do 1:99, EtOAc:DCM). Otrzymano 32 mg związku **325** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 62%**).

Temperatura topnienia: 130-131 °C

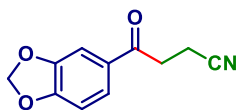
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.83 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 193.1, 153.9, 130.3, 123.7, 119.8, 110.8, 40.1, 33.5, 12.1.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla C₁₂H₁₄N₂NaO [M+Na]⁺: 225.1004, otrzymano: 225.0998.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₂H₁₄N₂O: C 71.26, H 6.98, N 13.85, otrzymano: C 71.12, H 6.86, N 13.70.

4-(benzo[*d*][1,3]dioksol-5-ilo)-4-oksobutanonitryl (**326**)



Związek **326** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **446** (91 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (25:75, EtOAc:heksan). Otrzymano 39 mg związku **326** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 76%**).

Temperatura topnienia: 91-92 °C

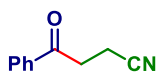
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.53 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 193.4, 152.5, 148.6, 130.6, 124.6, 119.4, 108.2, 107.8, 102.2, 34.1, 12.0.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla C₁₁H₉NNaO₃ [M+Na]⁺: 226.0480, otrzymano: 226.0478.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₁H₉NO₃: C 65.02, H 4.46, N 6.89, otrzymano: C 64.80, H 4.32, N 6.76.

4-fenyl-4-oksobutanonitryl (**327**)²⁴¹

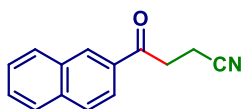


Związek **327** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **287** (76 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (15:85, EtOAc:heksan). Otrzymano 35 mg związku **327** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 88%**).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.95 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 195.4, 135.8, 134.0, 129.0, 128.1, 119.3, 34.4, 11.9.

4-(naftalen-2-yl)-4-oksobutanonitryl (**328**)



Związek **328** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **447** (93 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (20:80, EtOAc:heksan). Otrzymano 39 mg związku **328** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 74%**).

Temperatura topnienia: 115-116 °C

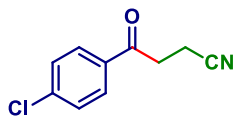
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 2H), 3.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 195.3, 135.9, 133.0, 132.5, 130.0, 129.7, 129.0, 128.9, 127.9, 127.2, 123.5, 119.4, 34.4, 12.0.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla C₁₄H₁₁NNaO [M+Na]⁺: 232.0738, otrzymano: 232.0740.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₄H₁₁NO: C 80.36, H 5.30, N 6.69, otrzymano: C 80.15, H 5.30, N 6.55.

4-(4-chlorofenyl)-4-oksobutanonitryl (**329**)²⁴¹

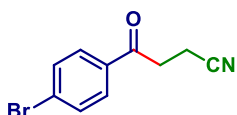


Związek **329** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **448** (87 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (20:80, EtOAc:heksan). Otrzymano 38 mg związku **329** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 79%**).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 194.3, 140.6, 134.1, 129.5, 129.3, 119.1, 34.4, 11.9.

4-(4-bromofenilo)-4-oksobutanonitryl (330)²⁴¹

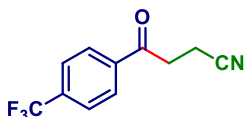


Związek **330** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **439** (103 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (20:80, EtOAc:heksan). Otrzymano 49 mg związku **330** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 83%**).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 194.5, 134.4, 132.3, 129.6, 129.3, 119.1, 34.4, 11.9.

4-(4-(trifluorometylo)fenilo)-4-oksobutanonitryl (331)



Związek **331** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **449** (99 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (15:85, EtOAc:heksan). Otrzymano 34 mg związku **331** w postaci jasnożółtego ciała stałego (**Wydajność = 60%**).

Temperatura topnienia: 79-80 °C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H).

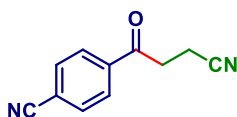
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 194.6, 138.3, 135.3 (q, *J* = 32.9 Hz), 128.5, 126.1 (q, *J* = 3.6 Hz), 123.5 (q, *J* = 272.9 Hz), 119.0, 34.7, 11.9.

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -63.27.

HRMS (EI) obliczono dla C₁₁H₈F₃NO [M]⁺: 227.0558, otrzymano: 227.0567.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₁H₈F₃NO: C 58.15, H 3.55, N 6.17, otrzymano: C 58.25, H 3.52, N 6.10.

4-(3-cyjanopropanoilo)benzonitryl (332)²⁴¹

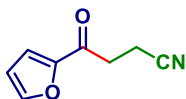


Związek **332** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **450** (84 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (25:75, EtOAc:heksan). Otrzymano 12 mg związku **332** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 26%**).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 194.2, 138.6, 132.9, 128.6, 118.8, 117.7, 117.4, 34.8, 11.9.

4-(furan-2-yl)-4-oksobutanonitryl (**333**)²⁴⁸

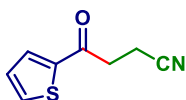


Związek **333** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **451** (72 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (25:75, EtOAc:heksan). Otrzymano 29 mg związku **333** w postaci jasnożółtego ciała stałego (**Wydajność = 78%**).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.60 (dd, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 3.6, 0.7$ Hz, 1H), 3.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 184.6, 151.9, 147.0, 119.0, 117.8, 112.7, 33.9, 11.4.

4-okso-4-(tiofen-2-yl)butanonitryl (**334**)



Związek **334** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **452** (77 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (20:80, EtOAc:heksan). Otrzymano 40 mg związku **334** w postaci jasnobrązowego ciała stałego (**Wydajność = 96%**).

Temperatura topnienia: 51-52 °C

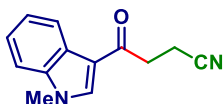
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.74 (dd, $J = 3.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 5.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 5.0, 3.8$ Hz, 1H), 3.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 188.3, 142.6, 134.6, 132.6, 128.5, 119.1, 34.7, 11.8.

HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_8\text{H}_7\text{NOS}$ $[\text{M}]^+$: 165.0248, otrzymano: 165.0247.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_8\text{H}_7\text{NOS}$: C 58.16, H 4.27, N 8.48, otrzymano: C 58.32, H 4.17, N 8.38.

4-(1-metylo-1*H*-indol-3-ilo)-4-oksobutanonitryl (**335**)²⁴⁹

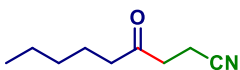


Związek **335** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **453** (94 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (20:80, EtOAc:heksan). Otrzymano 42 mg związku **335** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 79%**).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.32-8.29 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 189.8, 137.6, 135.5, 126.1, 123.8, 123.0, 122.4, 119.8, 115.5, 110.0, 34.8, 33.7, 12.0.

4-oksononanonitryl (**336**)²⁵⁰

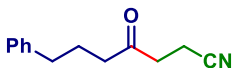


Związek **336** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **440** (73 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (20:80, EtOAc:heksan). Otrzymano 32 mg związku **336** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 83%**).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 206.4, 119.1, 42.6, 37.8, 31.6, 23.5, 22.5, 13.9, 11.5.

7-fenyl-4-oksoheptanonitryl (**337**)



Związek **337** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **454** (90 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (20:80, EtOAc:heksan). Otrzymano 44 mg związku **337** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 88%**).

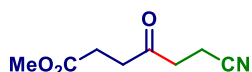
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30-7.25 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 2.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 205.9, 141.2, 128.5, 126.2, 119.1, 41.6, 37.8, 35.0, 25.0, 11.4.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla C₁₃H₁₅NNaO [M+Na]⁺: 224.1051, otrzymano: 224.1050.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₈H₇NOS: C 77.58, H 7.51, N 6.96, otrzymano: C 77.50, H 7.50, N 6.92.

6-cyjano-4-oksoheksanian metylu (338)²⁵¹

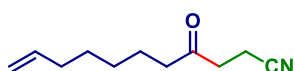


Związek **338** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **441** (79 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (30:70, EtOAc:heksan). Otrzymano 34 mg związku **338** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 81%**).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.65 (s, 3H), 2.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 4H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 204.5, 172.9, 119.0, 52.0, 37.9, 36.8, 27.8, 11.4.

4-oksoundek-10-enonitryl (339)



Związek **339** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **442** (82 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (20:80, EtOAc:heksan). Otrzymano 36 mg związku **339** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 80%**).

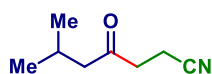
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.77 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 4.98 (ddd, *J* = 17.0, 3.6, 1.6 Hz, 1H), 4.92 (ddt, *J* = 10.2, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.42-1.35 (m, 2H), 1.33-1.24 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 206.3, 138.7, 119.1, 114.6, 42.5, 37.8, 33.6, 28.64, 28.62, 23.6, 11.5.

HRMS (ESI-TOF) obliczono dla C₁₁H₁₇NNaO [M+Na]⁺: 202.1208, otrzymano: 202.1208.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₁H₁₇NO: C 73.70, H 9.56, N 7.81, otrzymano: C 73.81, H 9.73, N 7.92.

6-metylo-4-oksoheptanonitryl (340)



Związek **340** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **455** (68 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (20:80, EtOAc:heksan). Otrzymano 27 mg związku **340** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 78%**).

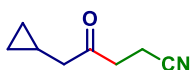
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 206.0, 119.1, 51.5, 38.4, 24.9, 22.6, 11.5.

HRMS (EI) obliczono dla C₈H₁₃NO [M]⁺: 139.0997, otrzymano: 139.0998.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₈H₁₃NO: C 69.03, H 9.41, N 10.06, otrzymano: C 68.80, H 9.64, N 9.94.

5-cyklopropylo-4-oksopentanonitryl (341)



Związek **341** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **456** (68 mg, 0.35 mmol). Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (20:80, EtOAc:heksan). Otrzymano 26 mg związku **341** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność** = **74%**).

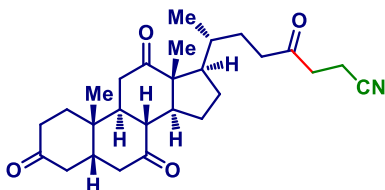
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.32 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.02-0.92 (m, 1H), 0.61-0.56 (m, 2H), 0.14 (q, $J = 4.8$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 206.2, 119.2, 47.8, 37.4, 11.4, 6.4, 4.7.

HRMS (EI) obliczono dla $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$ $[\text{M}]^+$: 137.0841, otrzymano: 137.0836.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$: C 70.04, H 8.08, N 10.21, otrzymano: C 70.11, H 8.13, N 10.13.

(7R)-4-((5S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-10,13-dimetylo-3,7,12-triokso-1,2,4,5,6,8,9,11,14,15,16,17-dodekahydrocyklopenta[a]fenantren-17-yl)-4-oksooktanonitryl (342)



Związek **342** został otrzymany według procedury C wychodząc z akrylonitrylu (13 mg, 0.25 mmol) i tioestru **457** (173 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (20:80, EtOAc:DCM). Otrzymano 69 mg związku **342** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność** = **63%**).

Temperatura topnienia: związek ulega rozkładowi w temp. > 200 °C

$[\alpha]_D^{20} +10.7^\circ$ ($c = 1.01$ mg/ml, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.91-2.76 (m, 5H), 2.54 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.49-2.06 (m, 10H), 2.02-1.90 (m, 4H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.58 (td, $J = 14.4, 4.7$ Hz, 1H), 1.39-1.21 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 212.0, 209.0, 208.7, 206.5, 119.1, 56.9, 51.8, 49.0, 46.8, 45.58, 45.56, 45.0, 42.8, 39.5, 38.7, 37.8, 36.5, 36.1, 35.34, 35.29, 29.1, 27.7, 25.2, 21.9, 18.8, 11.9, 11.4.

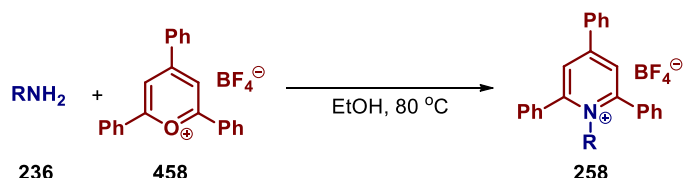
HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 462.2620, otrzymano: 462.2613.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_4$: C 73.77, H 8.48, N 3.19, otrzymano: C 73.87, H 8.32, N 3.41.

5.3. Katalizowane eozyną Y generowanie rodników alkilowych z soli pirydyniowych – opisy syntezy i charakterystyka nowych związków

5.3.1. Procedury syntezy soli 2,4,6-trifenylopirydyniowych

Procedura D

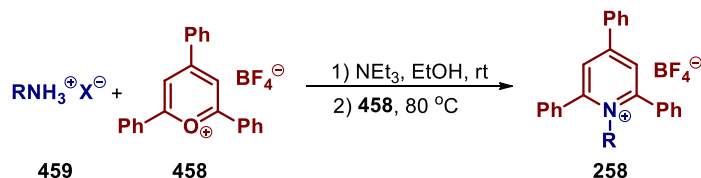


Sole 2,4,6-trifenylopirydyniowe **258** otrzymywane były korzystając ze zmodyfikowanej procedury Katritzky'ego.¹⁹⁰

Do zawiesiny tetrafluoroboranu 2,4,6-trifenylopiryliowego²⁵² (**458**) (1.98 g, 5.0 mmol, 1.0 ekw.) w EtOH (5.0 ml) została dodana pierwszorzędowa amina alifatyczna (6.0 mmol, 1.2 ekw.), a następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewano temperaturze 85-90 °C pod chłodnicą zwrotną, przez 4 h. Po tym czasie, mieszanina reakcyjna została schłodzona do temperatury pokojowej i rozcieńczona Et₂O (15 ml). Wytrącony osad odsączono, przemyto Et₂O i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50 °C. Otrzymano analitycznie czystą sól 2,4,6-trifenylopirydyniową.

- W przypadkach kiedy osad nie uległ wytrąceniu po dodaniu Et₂O, powstałą mieszaninę schładzano do -20 °C i przechowywano w tej temperaturze, w celu zapoczątkowania krystalizacji. Wytrącony osad został odsączony, przemyty schłodzonym Et₂O i wysuszony pod zmniejszonym ciśnieniem.
- W przypadkach kiedy osad nie uległ wytrąceniu nawet po długotrwałym przechowywaniu mieszaniny poreakcyjnej w obniżonej temperaturze, roztwór był zatężony pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie produkt oczyszczany metodą chromatografii kolumnowej (układ aceton/DCM).

Procedura E

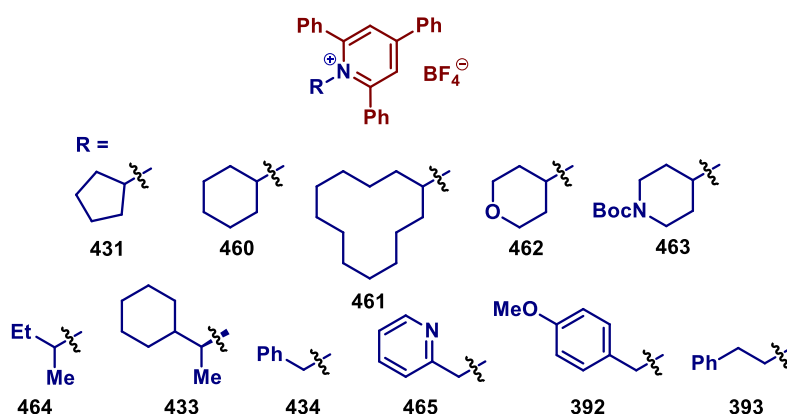


Do zawiesiny soli amoniowej (6.0 mmol, 1.2 ekw.) w EtOH (5,0 ml) dodano trietyloaminę (1.0 ml, 7.5 mmol, 1.5 ekw.), a następnie tak powstały roztwór mieszano przez 30 min w temperaturze pokojowej. Po tym czasie, dodano tetrafluoroboran 2,4,6-trifenylopiryliowy (**458**) (1.98 g, 5.0 mmol, 1.0 ekw.) i mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 85-90 °C pod chłodnicą zwrotną, przez 4 h.

Mieszanie reakcyjną schłodzono do temperatury pokojowej i rozcieńczono Et₂O (15 ml). Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą, Et₂O i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50 °C. Otrzymano analitycznie czystą sól 2,4,6-trifenylopirydyniową.

W przypadkach kiedy osad nie uległ wytrąceniu po dodaniu Et₂O postępowano analogicznie jak opisano w procedurze D.

5.3.2. Charakterystyka soli 2,4,6-trifenylopirydyniowych



Związki **392**,²⁵³ **393**,¹⁴ **431**,¹⁵ **433**,²⁵⁴ **434**,¹⁹⁰ **460**,¹⁴ **461**,¹⁵ **462**,¹⁵ **463**,¹⁴ **464**,¹⁵ i **465**²⁵⁵ zostały przygotowane według procedur literaturowych.

tetrafluoroboran 1-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-2,4,6-trifenylopirydyn-1-owy (**357**)



Wychodząc z tetrafluoroboranu 2,4,6-trifenylopirydyniowego (3.96 g, 10.0 mmol) i 2-aminoindanu (1.56 ml, 12.0 mmol) związek **357** został otrzymany według procedury D w postaci białych kryształów (3.58 g) (**Wydajność = 70%**).

Temperatura topnienia: związek ulega rozkładowi w temp. > 200 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 2H), 7.70-7.66 (m, 6H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 6H), 6.92 (dd, *J* = 5.3, 3.1 Hz, 2H), 6.74 (dd, *J* = 5.3, 3.1 Hz, 2H), 5.64 (tt, *J* = 10.7, 4.3 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 18.5, 4.3 Hz, 2H), 3.37 (dd, *J* = 18.5, 10.7 Hz, 2H).

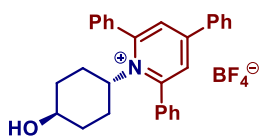
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.8, 155.3, 139.3, 134.2, 133.5, 132.0, 130.7, 129.7, 129.6, 128.7, 128.4, 128.3, 126.8, 124.1, 67.7, 41.7.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -153.09 (¹¹BF₄), -153.14 (¹⁰BF₄).

HRMS (ESI) [M-BF₄]⁺ obliczono dla C₃₂H₂₆N: 424.2065, otrzymano: 424.2064.

FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3065, 1621, 1562, 1056, 767, 745, 704 cm⁻¹.

tetrafluoroboran *trans*-4-hydroksyocykloheksylo-2,4,6-trifenylopirydyn-1-iowy (466)



Zgodnie z procedurą D produkt **466** został otrzymany z tetrafluoroboranu 2,4,6-trifenylopiryliowego (1.20 g, 3.0 mmol) i *trans*-4-aminocykloheksanolu (420 mg, 3.6 mmol). Produkt oczyszczono na drodze krystalizacji z roztworu CHCl₃. Otrzymano 1.08 g związku **466** w postaci białych kryształów (Wydajność = 73%).

Temperatura topnienia: związek ulega rozkładowi w temp. > 200 °C

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (s, 2H), 8.01 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.77-7.67 (m, 10H), 7.63-7.57 (m, 3H), 4.65 (tt, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 2.94 (tt, *J* = 10.8, 4.2 Hz, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 0.75 (m, 2H).

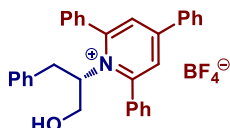
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 159.0, 156.3, 135.4, 134.8, 133.5, 132.2, 130.9, 130.5, 130.1, 129.5, 128.7, 72.1, 69.2, 35.7, 32.1.

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -154.51 (¹¹BF₄), -154.56 (¹⁰BF₄).

HRMS (ESI) [M-BF₄]⁺ obliczono dla C₂₉H₂₈NO: 406.2171, otrzymano: 406.2166.

FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3537, 3061, 2940, 2861, 1621, 1563, 1058, 768, 705 cm⁻¹.

tetrafluoroboran (*S*)-1-(3-fenylo-1-hydroksypropan-2-ylo)-2,4,6-trifenylopirydyn-1-iowy (467)



Wychodząc z tetrafluoroboranu 2,4,6-trifenylopiryliowego (0.80 g, 2.0 mmol) i (*S*)-fenyloalaninolu (360 mg, 2.4 mmol) związek **467** otrzymano w postaci białych kryształów (0.89 g) według procedury D (Wydajność = 84%).

Temperatura topnienia: związek ulega rozkładowi w temp. > 200 °C

[α]_D²⁰ = -150.2° (*c* = 4.20 mg/ml, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.72 (m, 6H), 7.55-7.47 (m, 10H), 7.14-7.06 (m, 4H), 6.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 5.41-5.34 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.52 (dd, *J* = 10.1, 4.3 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 13.7, 6.0 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 13.7, 8.4 Hz, 1H).

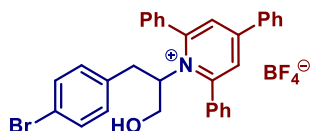
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.1, 135.7, 133.6, 133.4 (br), 132.3, 131.1 (br), 130.1, 129.7, 129.04, 129.02, 128.9, 128.5, 128.2, 127.4, 73.2, 62.4, 38.4. (Brak jednego sygnału ze względu na poszerzenie sygnałów w rejonie aromatycznym).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -152.76 (¹¹BF₄), -152.81 (¹⁰BF₄).

HRMS (ESI) [M-BF₄]⁺ obliczono dla C₃₂H₂₈NO: 442.2171, otrzymano: 442.2165.

FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3520, 3062, 1618, 1560, 1060, 766, 702 cm⁻¹.

tetrafluoroboran 1-(1-(4-(bromofenylo)-3-hydroksypropan-2-ylo)-2,4,6-trifenylopirydyn-1-iowy (468)



Zgodnie z procedurą D produkt **468** został otrzymany z tetrafluoroboranu 2,4,6-trifenylopiryliowego (1.20 g, 3.0 mmol) i 4-bromofenyloalaninolu (824 mg, 3.6 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 1:99 do 40:60, aceton:DCM). Otrzymano 0.87 g związku **468** w postaci białych kryształów (**Wydajność = 48%**).

Temperatura topnienia: 122-124 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.73 (m, 7H), 7.57-7.46 (m, 10H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.37-5.29 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.25 (dd, *J* = 14.2, 5.5 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 14.2, 8.7 Hz, 1H).

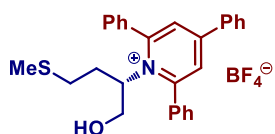
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.3, 135.1, 133.8, 133.6 (br), 132.3, 132.0, 131.2 (br), 130.4, 130.3 (br), 129.8, 129.2 (br), 128.4, 121.4, 72.7, 62.3, 38.1. (*Brak dwóch sygnałów ze względu na poszerzenie sygnałów w rejonie aromatycznym*).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -152.60 (¹¹BF₄), -152.66 (¹⁰BF₄).

HRMS (ESI) [M-BF₄]⁺ obliczono dla C₃₂H₂₇BrNO: 520.1276, otrzymano: 520.1276.

FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3518, 3062, 2926, 1619, 1562, 1059, 766, 703 cm⁻¹.

tetrafluoroboran (S)-1-(1-hydroksy-4-(metylotio)butan-2-ylo)-2,4,6-trifenylopirydyn-1-iowy (469)



Wychodząc z tetrafluoroboranu 2,4,6-trifenylopiryliowego (0.80 g, 2.0 mmol) i (S)-metioninolu (330 mg, 2.4 mmol) otrzymano związek **469** w postaci białych kryształów (0.85 g) według procedury D (**Wydajność = 83%**).

Temperatura topnienia: 180-181 °C

[α]_D²⁰ = -35.1° (*c* = 4.30 mg/ml, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89-7.72 (m, 7H), 7.57-7.45 (m, 10H), 5.35-5.28 (m, 1H), 3.69-3.57 (m, 3H), 2.20-2.07 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.56-1.48 (s, 1H).

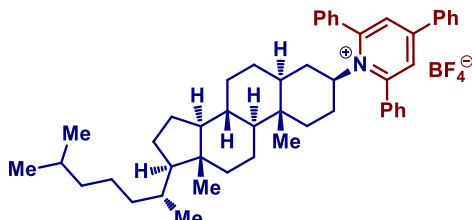
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.3, 133.8, 132.3, 131.2, 131.1 (br), 130.3 (br), 129.8, 129.2 (br), 128.4, 70.7, 63.1, 31.9, 31.0, 15.5. (*Brak dwóch sygnałów ze względu na poszerzenie sygnałów w rejonie aromatycznym*).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -152.68 ($^{11}\text{BF}_4$), -152.74 ($^{10}\text{BF}_4$).

HRMS (ESI) $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$ obliczono dla $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NOS}$: 426.1892, otrzymano: 426.1874.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3520, 3062, 2918, 1619, 1561, 1060, 766, 702 cm^{-1} .

tetrafluoroboran 1-((3*S*,5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-dimetylo-17-((*R*)-6-metyloheptan-2-ylo)heksadekahydro-1*H*-cyklopenta[*a*]fenantren-3-ylo)-2,4,6-trifenylpirydyn-1-iowy (**470**)



Do roztworu 5- α -cholestan-3-onu (0.77 g, 2.0 mmol) w EtOH (20 ml) zostały dodane chlorowodorek hydroksyloaminy (0.42 g, 6.0 mmol, 3.0 ekw.) i octan sodu (0.49 g, 6.0 mmol, 3.0 ekw.). Powstałą zawiesinę mieszano przez 16 h w temperaturze pokojowej. Po tym czasie, mieszaninę reakcyjną zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem, a uzyskaną stałą pozostałość rozpuszczono w DCM i przemyto wodą. Frakcję organiczną osuszono Na_2SO_4 , przesączono i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy oksym.

Otrzymany oksym rozpuszczono w bezwodnym THF (20 ml), schłodzono do temperatury 0 °C, a następnie do tak otrzymanego roztworu ostrożnie dodano LiAlH_4 (0.53 g, 14.0 mmol, 7.0 ekw.). Powstała zawiesina była mieszana w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną przez 30 h w atmosferze Ar. Po tym czasie, do mieszaniny reakcyjnej dodano po kropli MeOH, a następnie odsączono wytrącony osad. Przesącz rozcieńczono DCM i przemyto nasyconym wodnym roztworem K_2CO_3 . Faza organiczna została osuszona nad Na_2SO_4 , przesączona i zateżona pod zmniejszonym ciśnieniem dając surowy 3 β -amino-5 α -cholestan.

Zgodnie z procedurą D otrzymano produkt **470** wychodząc z tetrafluoroboranu 2,4,6-trifenylpiryliowego (0.60 g, 1.5 mmol) i surowego 3 β -amino-5 α -cholestanu (770 mg, 2.0 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 1:99 do 20:80, aceton:DCM). Otrzymano 0.40 g pojedynczego enancjomeru związku **470** w postaci jasnoróżowych kryształów (Wydajność = 35% po 3 etapach).

Temperatura topnienia: 153-155 °C

$[\alpha]_D^{20} = +20.3^\circ$ ($c = 4.0$ mg/ml, CHCl_3)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.81-7.74 (m, 8H), 7.62-7.45 (m, 10H), 4.71-4.65 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 4H), 1.55-1.43 (m, 4H), 1.29-1.21 (m, 5H), 1.16-1.04 (m, 6H), 0.98-0.92 (m, 5H), 0.85-0.83 (m, 9H), 0.66 (ddd, $J = 25.2, 12.9, 4.0$ Hz, 1H), 0.57-0.54 (m, 1H), 0.53 (s, 3H), 0.45-0.40 (m, 1H), 0.34 (td, $J = 12.1, 4.0$ Hz, 1H), 0.10 (s, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 156.3, 154.2, 133.2, 131.0, 129.9, 128.7, 128.2 (br), 128.0 (br), 127.4, 70.8, 55.4, 55.3, 52.4, 46.3, 41.6, 38.9, 38.6, 37.2, 35.3, 34.9, 34.6, 34.3, 33.7, 30.6, 27.7, 27.3, 27.1,

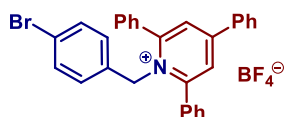
23.2, 23.0, 21.9, 21.7, 20.0, 17.8, 11.0, 10.8. (Brak trzech sygnałów ze względu na poszerzenie sygnałów w rejonie aromatycznym).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -153.20 ($^{11}\text{BF}_4$), -153.25 ($^{10}\text{BF}_4$).

HRMS (ESI) $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$ obliczono dla $\text{C}_{50}\text{H}_{64}\text{N}$: 678.5039, otrzymano: 678.5051.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3062, 2930, 2866, 1622, 1563, 1057, 766, 704 cm^{-1} .

tetrafluoroboran 1-(4-bromobenzyl)-2,4,6-trifenylopyrydyn-1-owy (471)



Wychodząc z tetrafluoroboranu 2,4,6-trifenylopyryliowego (1.58 g, 4.0 mmol) i chlorowodoru 4-bromobenzylamoniowego (1.07 g, 4.8 mmol) otrzymano związek **471** w postaci białych kryształów (1.72 g) według procedury E (Wydajność = 76%).

Temperatura topnienia: 144-147 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (s, 2H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 4H), 7.59-7.46 (m, 9H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.73 (s, 2H).

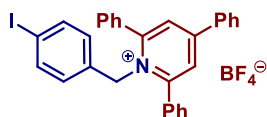
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.6, 156.7, 133.9, 133.2, 132.8, 132.6, 132.1, 131.3, 130.0, 129.4, 129.2, 128.3, 128.1, 126.8, 122.5, 57.8.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -152.72 ($^{11}\text{BF}_4$), -152.77 ($^{10}\text{BF}_4$).

HRMS (ESI) $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$ obliczono dla $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{BrN}$: 476.1014, otrzymano: 476.1017.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3062, 1622, 1563, 1056, 766, 702 cm^{-1} .

tetrafluoroboran 1-(4-jodobenzyl)-2,4,6-trifenylopyrydyn-1-owy (472)



Wychodząc z tetrafluoroboranu 2,4,6-trifenylopyryliowego (0.80 g, 2.0 mmol) i 4-jodobenzylaminy (560 mg, 2.4 mmol) otrzymano związek **472** w postaci białych kryształów (0.92 g) według procedury D (Wydajność = 75%).

Temperatura topnienia: 148-150 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 2H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 4H), 7.60-7.43 (m, 11H), 6.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.72 (s, 2H).

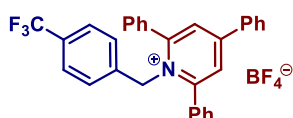
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.6, 156.7, 138.0, 133.85, 133.83, 132.8, 132.6, 131.2, 129.9, 129.4, 129.2, 128.3, 128.2, 126.8, 94.0, 57.9.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -152.98 ($^{11}\text{BF}_4$), -153.03 ($^{10}\text{BF}_4$).

HRMS (ESI) $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$ obliczono dla $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{IN}$: 524.0875, otrzymano: 524.0875.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3061, 1622, 1563, 1057, 767, 701 cm^{-1} .

tetrafluoroboran 2,4,6-trifenylo-1-(4-(trifluorometylo)benzylo)pirydyn-1-iowy (473)



Wychodząc z tetrafluoroboranu 2,4,6-trifenylopiryliowego (1.19 g, 3.0 mmol) i 4-(trifluorometylo)benzyloaminy (0.51 ml, 3.6 mmol) otrzymano związek **473** w postaci białych kryształów (1.33 g) według procedury D (**Wydajność = 80%**).

Temperatura topnienia: 130-132 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.59-7.43 (m, 9H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.83 (s, 2H).

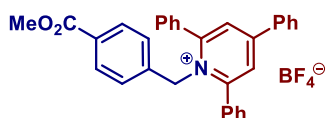
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.7, 157.0, 138.1, 132.8, 132.7, 131.4, 130.7 (q, *J* = 33 Hz), 130.2, 130.0, 129.5, 129.3, 128.5, 127.01, 126.97, 126.0 (q, *J* = 3.6 Hz), 123.8 (q, *J* = 272 Hz), 57.9.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.8 (CF₃), -152.70 (¹¹BF₄), -152.75 (¹⁰BF₄).

HRMS (ESI) [M-BF₄]⁺ obliczono dla C₃₁H₂₃F₃N: 466.1783, otrzymano: 466.1784.

FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3064, 1622, 1563, 1327, 1166, 1123, 1066, 766, 702 cm⁻¹.

tetrafluoroboran 1-(4-(metoksykarbonylo)benzylo)-2,4,6-trifenylopirydyn-1-iowy (474)



Wychodząc z tetrafluoroboranu 2,4,6-trifenylopiryliowego (1.19 g, 3.0 mmol) i chlorowodoru 4-(metoksykarbonylo)benzyloamoniowego (730 mg, 3.6 mmol) otrzymano związek **474** w postaci jasnobrązowych kryształów (1.30 g) według procedury E (**Wydajność = 80%**).

Temperatura topnienia: 57-58 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 2H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65-7.44 (m, 13H), 6.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.83 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

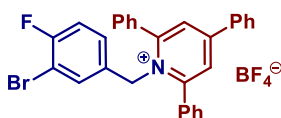
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 157.7, 156.8, 139.0, 133.8, 132.7, 132.6, 131.3, 130.2, 130.1, 129.9, 129.4, 129.2, 128.4, 126.8, 126.3, 58.0, 52.4.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -152.94 (¹¹BF₄), -153.00 (¹⁰BF₄).

HRMS (ESI) [M-BF₄]⁺ obliczono dla C₃₂H₂₆NO₂: 456.1964, otrzymano: 456.1948.

FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3064, 2952, 1719, 1622, 1563, 1283, 1110, 1057, 761, 702 cm⁻¹.

tetrafluoroboran 1-(3-bromo-4-fluorobenzyl)-2,4,6-trifenylopirydyn-1-owy (475)



Wychodząc z tetrafluoroboranu 2,4,6-trifenylopiryliowego (0.80 g, 2.0 mmol) i 3-bromo-4-fluorobenzylaminy (480 mg, 2.4 mmol) otrzymano związek **475** w postaci białych kryształów (1.07 g) według procedury D (**Wydajność = 92%**).

Temperatura topnienia: 171-173 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 7.58-7.50 (m, 9H), 6.88 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.52-6.48 (m, 2H), 5.74 (s, 2H).

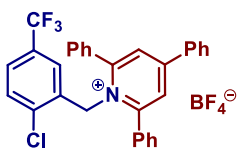
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.9 (d, *J* = 250 Hz), 157.4, 156.8, 133.8, 132.8, 132.6, 132.2, 131.3, 131.2 (d, *J* = 3.8 Hz), 129.9, 129.5, 129.3, 128.3, 127.6 (d, *J* = 7.7 Hz), 126.8, 117.2 (d, *J* = 22.7 Hz), 109.3 (d, *J* = 21.5 Hz), 57.1.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -106.53 (Ar-F), -152.68 (¹¹BF₄), -152.74 (¹⁰BF₄).

HRMS (ESI) [M-BF₄]⁺ obliczono dla C₃₀H₂₂BrFN: 494.0920, otrzymano: 494.0914.

FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3062, 1612, 1562, 1496, 1248, 1056, 766, 701 cm⁻¹.

tetrafluoroboran 1-(2-chloro-5-(trifluorometylo)benzyl)-2,4,6-trifenylopirydyn-1-owy (476)



Wychodząc z tetrafluoroboranu 2,4,6-trifenylopiryliowego (0.80 g, 2.0 mmol) i 2-chloro-5-(trifluorometylo)benzylaminy (0.38 ml, 2.4 mmol) otrzymano związek **476** w postaci białych kryształów (1.02 g) według procedury D (**Wydajność = 87%**).

Temperatura topnienia: 140-142 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 2H), 7.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.70-7.68 (m, 4H), 7.60-7.48 (m, 9H), 7.53-7.33 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.93 (s, 2H).

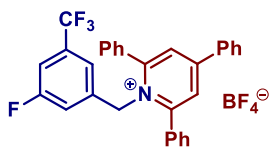
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.3, 156.8, 136.4, 133.5, 132.84, 132.82, 132.5, 131.6, 130.6, 130.0, 129.7 (q, *J* = 34.0 Hz), 129.6, 129.2, 128.3, 127.4 (q, *J* = 4.0 Hz), 126.6 (q, *J* = 4.0 Hz), 126.4, 123.0 (q, *J* = 272 Hz), 58.0.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.66 (CF₃), -152.66 (¹¹BF₄), -152.71 (¹⁰BF₄).

HRMS (ESI) [M-BF₄]⁺ obliczono dla C₃₁H₂₂ClF₃N: 500.1393, otrzymano: 500.1394.

FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3065, 1620, 1559, 1330, 1173, 1130, 1083, 1056, 765, 700 cm⁻¹.

tetrafluoroboran 1-(3-fluoro-5-(trifluorometylo)benzyl)-2,4,6-trifenilopirydyn-1-iowy (477)



Wychodząc z tetrafluoroboranu 2,4,6-trifenilopiryliowego (0.80 g, 2.0 mmol) i 2-chloro-5-(trifluorometylo)benzylaminy (0.35 ml, 2.4 mmol) otrzymano związek **477** w postaci białych kryształów (0.97 g) według procedury D (**Wydajność = 85%**).

Temperatura topnienia: 120-121 °C

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 2H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.69-7.67 (m, 4H), 7.64-7.51 (m, 9H), 7.15-7.13 (m, 1H), 6.46-6.43 (m, 2H), 5.88 (s, 2H).

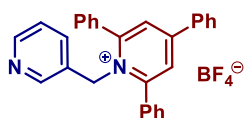
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 162.5 (d, $J = 252$ Hz), 157.5, 157.1, 137.5 (d, $J = 7.5$ Hz), 133.6, 133.0 (qd, $J = 33.8, 8.0$ Hz), 132.7, 132.6, 131.4, 129.9, 129.5, 129.2, 128.4, 126.8, 122.6 (qd, $J = 273, 3.1$ Hz), 119.8 (dq, $J = 3.8, 0.7$ Hz), 117.5 (d, $J = 22.9$ Hz), 112.9 (dq, $J = 25.0, 4.0$ Hz), 57.2.

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -63.0 (CF_3), -108.35 (Ar-F), -152.79 ($^{11}\text{BF}_4$), -152.84 ($^{10}\text{BF}_4$).

HRMS (ESI) $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$ obliczono dla $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}$: 484.1688, otrzymano: 484.1683.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3063, 1622, 1562, 1458, 1355, 1234, 1173, 1131, 1057, 766, 700 cm^{-1} .

tetrafluoroboran 2,4,6-trifenilo-1-(pirydyn-3-ylometylo)pirydyn-1-iowy (478)²⁵⁵



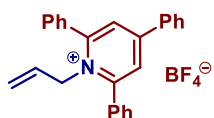
Zgodnie z procedurą D otrzymano produkt **478** z tetrafluoroboranu 2,4,6-trifenilopiryliowego (1.20 g, 3.0 mmol) i 3-pikoliloaminy (0.37 ml, 3.6 mmol). Produkt został oczyszczony na drodze krystalizacji z roztworu aceton/ Et_2O . Otrzymano 1.25 g związku **478** w postaci jasnobrązowych kryształów (**Wydajność = 86%**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 4H), 7.61-7.49 (m, 9H), 7.04 (dd, $J = 7.6, 5.0$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J = 7.6, 1.9, 0.8$ Hz, 1H), 5.85 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 157.0, 149.6, 147.6, 134.6, 133.8, 132.7, 132.6, 131.4, 130.0, 129.6, 129.2, 128.3, 126.9, 123.8, 56.1.

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -152.53 ($^{11}\text{BF}_4$), -152.58 ($^{10}\text{BF}_4$).

tetrafluoroboran 1-allilo-2,4,6-trifenylopirydyn-1-iowy (479)²⁵⁶



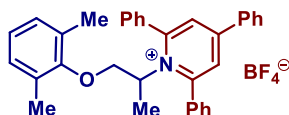
Wychodząc z tetrafluoroboranu 2,4,6-trifenylopiryliowego (1.20 g, 3.0 mmol) i alliloaminy (0.27 ml, 3.6 mmol) otrzymano związek **479** w postaci jasnoróżowych kryształów (0.98 g) według procedury D (**Wydajność = 75%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 2H), 7.77-7.75 (m, 6H), 7.58-7.51 (m, 9H), 5.59-5.51 (m, 1H), 5.11-5.08 (m, 3H), 4.53 (dt, *J* = 17.1, 2.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.2, 156.3, 134.1, 132.7, 132.3, 131.2, 130.5, 129.9, 129.3, 129.2, 128.3, 126.8, 120.2, 57.2.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -153.38 (¹¹BF₄), -153.43 (¹⁰BF₄).

tetrafluoroboran 1-(1-(2,6-dimetylofenoksy)propan-2-ylo)-2,4,6-trifenylopirydyn-1-iowy (480)



Zgodnie z procedurą E otrzymano produkt **480** z tetrafluoroboranu 2,4,6-trifenylopiryliowego (0.80 g, 2.0 mmol) i chlorowodoru meksyletyny (470 mg, 2.4 mmol). Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 2:98 do 30:70, aceton:DCM). Otrzymano 0.65 g związku **480** w postaci jasnożółtych kryształów (**Wydajność = 58%**).

Temperatura topnienia: 133-135 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81-7.70 (m, 8H), 7.61-7.42 (m, 9H), 6.92-6.86 (m, 3H), 5.46 (ddd, *J* = 7.2, 7.1, 6.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 9.8, 6.4 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 9.8, 7.1 Hz, 1H), 1.92 (s, 6H), 1.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

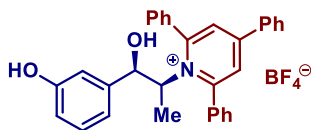
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.8, 154.4, 134.1, 133.8, 133.7, 132.1, 131.1, 130.1, 129.7, 129.4 (br), 129.3, 129.0 (br), 128.4, 124.6, 73.6, 63.4, 19.4, 16.3. (*Brak jednego sygnału ze względu na poszerzenie sygnałów w rejonie aromatycznym*).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -153.00 (¹¹BF₄), -153.05 (¹⁰BF₄).

HRMS (ESI) [M-BF₄]⁺ obliczono dla C₃₄H₃₂NO: 470.2484, otrzymano: 470.2476.

FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3061, 2952, 1621, 1562, 1199, 1056, 768, 703 cm⁻¹.

tetrafluoroboran 1-((1*R*,2*S*)-1-(3-hydroksyfenylo)-1-hydroksypropan-2-ylo)-2,4,6-trifenylu pirydyn-1-iowy (481)



Do zawiesiny winianu metraminolu (760 mg, 2.4 mmol, 1.2 ekw.) w EtOH (5.0 ml) dodano trietyloaminę (1.0 ml, 7.5 mmol, 1.5 ekw.), a następnie powstały roztwór mieszano przez 30 min w temperaturze pokojowej. Po tym czasie, dodano tetrafluoroboran 2,4,6-trifenylopiryliowy (**458**) (0.80 g, 2.0 mmol, 1.0 ekw.) i mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej przez 24 h. Mieszanina reakcyjna została zatężona pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt zoczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 1:2:97 do 20:10:70, aceton/EtOAc/DCM). Otrzymano 0.50 g związku **481** w postaci jasnożółtych kryształów (**Wydajność = 46%**).

Temperatura topnienia: 147-149 °C

$[\alpha]_D^{20} = +191.6^\circ$ ($c = 4.10 \text{ g/dm}^3$, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 2H), 7.92-7.88 (m, 3H), 7.71-7.56 (m, 11H), 7.00 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.71-6.69 (m, 1H), 6.37-6.35 (m, 2H), 5.07 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ 158.9, 156.8, 142.7, 135.4, 134.7, 133.7, 132.5, 130.9, 130.8, 130.0 (br), 129.5, 118.0, 116.5, 114.1, 75.6, 73.7, 20.9. (Brak trzech sygnałów ze względu na poszerzenie sygnałów w rejonie aromatycznym).

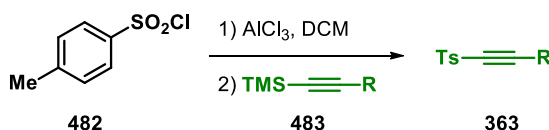
$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CD_3OD) δ -154.55 ($^{11}\text{BF}_4$), -154.60 ($^{10}\text{BF}_4$).

HRMS (ESI) $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$ obliczono dla $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{NO}_2$: 458.2120, otrzymano: 458.2104.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3465, 3063, 1616, 1556, 1065, 763, 701 cm^{-1} .

5.3.3. Procedury syntezy sulfonów alkynylowych

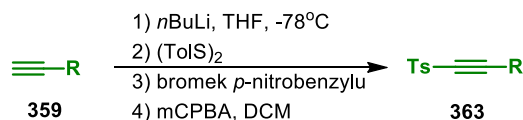
Procedura F



Do roztworu chlorku tosyłu (0.95 g, 5.0 mmol, 1.0 ekw.) w bezwodnym DCM (5.0 ml) dodano AlCl_3 (0.67 g, 5.0 mmol, 1.0 ekw.) i powstały roztwór mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 min (lub do momentu rozpuszczenia AlCl_3). Następnie, mieszanina została schłodzona do temperatury 0 °C, po czym dodano po kropli roztwór trimetylosililoalkinu (6.0 mmol, 1.2 ekw.) w DCM (5.0 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano przez 12 h. Po tym czasie, do mieszaniny poreakcyjnej dodano ostrożnie 10% wodny roztwór HCl (50 ml) (**Uwaga: Silnie**

egzotermiczna reakcja), a następnie roztwór ekstrahowano DCM. Połączone fazy organiczne zostały osuszone nad Na₂SO₄, przesączone i zatężone pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej oraz przez krystalizację z mieszaniny Et₂O/heksan.

Procedura G



Do roztworu terminalnego alkinu (5.0 mmol, 1.0 ekw.) w bezwodnym THF (10 ml), w temperaturze -78 °C, dodano po kropli roztwór *n*BuLi (2.3 ml, 5.5 mmol, 1.1 ekw.; 2.5 M roztwór w heksanie). Otrzymany roztwór był mieszany w tej temperaturze i w atmosferze Ar przez 30 min. Po tym czasie, wkroplono schłodzony roztwór disulfidu *p*-toluilowego (1.5 g, 6.0 mmol, 1.2 ekw.) w bezwodnym THF (7.5 ml). Mieszanina reakcyjna została ogrzana do temperatury pokojowej, po czym reakcję mieszano w tej temperaturze przez 2 h. Po tym czasie, roztwór schłodzono do -40 °C, dodano stały bromek *p*-nitrobenzylu (1.4 g, 6.0 mmol, 1.2 ekw.), i kontynuowana mieszanie w temperaturze pokojowej przez 1 h. Następnie mieszanina reakcyjna została rozcieńczona nasyconym wodnym roztworem NH₄Cl i ekstrahowana EtOAc. Połączone fazy organiczne zostały osuszone nad Na₂SO₄, przesączone i zatężone pod zmniejszonym ciśnieniem dając surowy sulfid alkinyłowy.

Otrzymany sulfid alkinyłowy rozpuszczono w DCM (30 ml). Powstały roztwór schłodzono do 0 °C, a następnie dodano porcjami *m*CPBA (5.4 g, 25 mmol, 2.5 ekw., 77% stabilizowany H₂O). Otrzymana zawiesina była mieszana w temperaturze 0 °C do momentu zaobserwowania pełnej konwersji sulfidu i pośredniego sulfotlenku (za pomocą TLC) (zazwyczaj ok. 3 h). Reakcję zakończono przez dodatek nasyconego wodnego roztworu Na₂S₂O₈ (30 ml), a powstały roztwór ekstrahowano DCM. Połączone fazy organiczne zostały osuszone nad Na₂SO₄, przesączone i zatężone pod zmniejszonym ciśnieniem. Powstały sulfon alkinyłowy był oczyszczany metodą chromatografii kolumnowej.

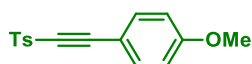
5.3.4. Charakterystyka sulfonów alkinylowych



361

Sulfon modelowy **361** został otrzymany według procedury literaturowej.²⁵⁷

1-metoksy-4-(tosyloetynylo)benzen (**484**)²⁵⁸

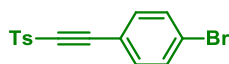


Zgodnie z procedurą G produkt **484** otrzymano z 4-etynyloanizolu (660 mg, 5.0 mmol). Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (1:25:74, EtOAc:DCM:heksan). Otrzymano 1.09 g związku **484** w postaci białych kryształów (**Wydajność = 76%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.1, 145.1, 139.2, 134.6, 129.9, 127.3, 114.4, 109.5, 94.1, 84.8, 55.4, 21.6.

1-bromo-4-(tosyloetynylo)benzen (**485**)²⁵⁸

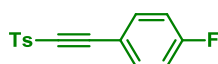


Zgodnie z procedurą F produkt **485** otrzymano wychodząc z (4-bromofenyloetynylo)trimetylosilanu (1.21 g, 4.8 mmol). Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 3:97 do 7:93, DCM:heksan). Otrzymano 0.80 g związku **485** w postaci jasnobrązowych kryształów (**Wydajność = 60%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41-7.36 (m, 4H), 2.47 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 145.6, 138.7, 133.9, 132.1, 130.0, 127.6, 126.4, 116.9, 91.5, 86.6, 21.7.

1-fluoro-4-(tosyloetynylo)benzen (**486**)²⁵⁸



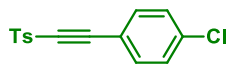
Zgodnie z procedurą G produkt **486** otrzymano z 1-etynylo-4-fluorobenzenu (0.34 ml, 3.0 mmol). Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (1:25:74, EtOAc:DCM:heksan). Otrzymano 0.19 g związku **486** w postaci białych kryształów (**Wydajność = 23%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.06 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 164.2 (d, $J = 253$ Hz), 145.4, 138.8, 135.0 (d, $J = 9.0$ Hz), 130.0, 128.7 (d, $J = 198$ Hz), 127.4, 116.3 (d, $J = 23$ Hz), 91.8, 85.5, 21.7.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -104.6.

1-chloro-4-(tosyloetynylo)benzen (487)²⁵⁹

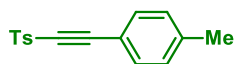


Zgodnie z procedurą F produkt **487** otrzymano z (4-chlorofenyletynylo)trimetylosilanu (1.00 g, 4.8 mmol). Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 3:97 do 7:93, DCM:heksan). Otrzymano 0.56 g związku **487** w postaci jasnobrązowych kryształów (**Wydajność = 46%**).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.46-7.34 (m, 6H), 2.47 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 145.6, 138.8, 138.0, 133.9, 130.1, 129.2, 127.6, 116.5, 91.5, 86.5, 21.7.

1-metylo-4-(tosyloetynylo)benzen (488)²⁵⁸

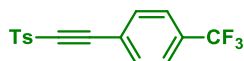


Zgodnie z procedurą G produkt **488** otrzymano z 4-etynylotoluenu (0.38 ml, 3.0 mmol). Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (1:25:74, EtOAc:DCM:heksan). Otrzymano 0.53 g związku **488** w postaci białych kryształów (**Wydajność = 65%**).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.40-7.37 (m, 4H), 7.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 145.2, 142.2, 139.0, 132.5, 129.9, 129.3, 127.3, 114.7, 93.6, 85.1, 21.6, 21.5.

1-metylo-4-(((4-(trifluorometylo)fenylo)etynylo)sulfonylo)benzen (489)²⁵⁸



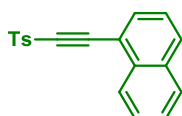
Zgodnie z procedurą G produkt **489** otrzymano z 1-etynylo-4-(trifluorometylo)benzenu (0.49 ml, 3.0 mmol). Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (1:25:74, EtOAc:DCM:heksan). Otrzymano 0.56 g związku **489** w postaci białych kryształów (**Wydajność = 58%**).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.63 (s, 4H), 7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 145.8, 138.4, 133.0, 132.9 (q, $J = 33$ Hz), 130.1, 127.6, 125.6 (q, $J = 3.0$ Hz), 123.3 (q, $J = 271$ Hz), 90.3, 87.3, 21.7.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -63.3.

1-(tosyloetynylo)naftalen (480)²⁶⁰



Zgodnie z procedurą G produkt **490** otrzymano z 1-etynylnaftalenu (0.71 ml, 5.0 mmol). Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (1:25:74, EtOAc:DCM:heksan). Otrzymano 1.07 g związku **490** w postaci białych kryształów (**Wydajność = 70%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 3H), 2.48 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 145.4, 139.2, 133.2, 133.0, 132.9, 132.2, 130.1, 128.6, 128.0, 127.5, 127.2, 125.4, 125.0, 115.5, 92.0, 90.1, 89.5, 21.8.

3-(tosyloetynylo)tiofen (491)²⁶⁰

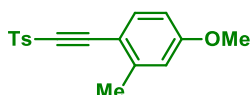


Zgodnie z procedurą G produkt **491** otrzymano z 3-etynylotiofenu (0.30 ml, 3.0 mmol). Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (1:25:74, EtOAc:DCM:heksan). Otrzymano 0.25 g związku **491** w postaci białych kryształów (**Wydajność = 32%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.74-7.73 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.17-7.16 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 145.4, 139.0, 134.6, 130.0, 129.8, 127.5, 126.5, 117.2, 88.6, 85.5, 21.8.

4-metoksy-2-metylo-1-(tosyloetynylo)benzen (492)²⁶¹

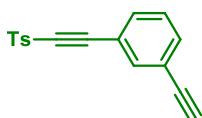


Zgodnie z procedurą G produkt **492** otrzymano z 1-etynylo-4-metoksy-2-metylobenzenu (440 mg, 3.0 mmol). Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (1:25:74, EtOAc:DCM:heksan). Otrzymano 0.63 g związku **492** w postaci białych kryształów (**Wydajność = 70%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.39-7.35 (m, 3H), 6.71-6.67 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.0, 145.0, 144.6, 139.5, 134.7, 129.8, 127.1, 115.4, 111.8, 109.6, 93.8, 88.4, 55.3, 21.6, 20.6.

1-etynylo-3-(tosyloetynylo)benzen (493)



Zgodnie z procedurą G produkt **493** został otrzymano z 1,3-dietynylobenzenu (0.80 ml, 6.0 mmol, 2.0 ekw.). Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (1:25:74, EtOAc:DCM:heksan). Otrzymano 0.26 g związku **493** w postaci białych kryształów (**Wydajność = 31%**).

Temperatura topnienia: 68-69 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).

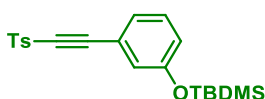
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 145.7, 138.9, 136.1, 134.9, 132.8, 130.2, 129.0, 127.7, 123.3, 118.7, 91.6, 86.3, 81.8, 79.1, 21.9.

HRMS (EI) [M]⁺ obliczono dla C₁₇H₁₂O₂S: 280.0558, otrzymano: 280.0561.

FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3264, 3062, 2169, 2167, 1335, 1296, 1164, 1083, 933, 800, 757, 674, 543 cm⁻¹.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₇H₁₂O₂S: C 72.83, H 4.31, otrzymano: C 72.65, H 4.53.

tert-butyldimetylo(3-(tosyloetynylo)fenoksy)silan (494)



Zgodnie z procedurą G produkt **494** otrzymano z *tert*-butylo(3-etynylofenoksy)dimetylosilanu (3.48 g, 15.0 mmol). Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (1:25:74, EtOAc:DCM:heksan). Otrzymano 4.93 g związku **494** w postaci białych kryształów (**Wydajność = 85%**).

Temperatura topnienia: 75-76 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.8, 145.5, 139.1, 130.1, 130.0, 127.7, 126.0, 124.04, 124.00, 119.1, 93.0, 85.4, 25.7, 21.9, 18.3, -4.3.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₂₁H₂₆NaO₃SSi: 409.1270, otrzymano: 409.1265.

FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3065, 2954, 2930, 2858, 2182, 1594, 1477, 1335, 1292, 1178, 1160, 980, 857, 841, 789, 721, 681, 545 cm⁻¹.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₂₁H₂₆O₃SSi: C 65.25, H 6.78, otrzymano: C 65.43, H 6.90.

triizopropylot(sosyloetynylo)silan (495)²⁶²

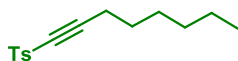


Zgodnie z procedurą G produkt **495** otrzymano z (triizopropylsilylo)acetyleny (1.12 ml, 5.0 mmol). Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (1:25:74, EtOAc:DCM:heksan). Otrzymano 1.26 g związku **495** w postaci białych kryształów (**Wydajność = 75%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 0.96 (m, 21H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 145.2, 139.1, 129.8, 127.2, 100.8, 100.1, 21.7, 18.3, 10.8.

1-metylo-4-(okt-1-yn-1-ylosulfonylo)benzen (496)²⁶³



Zgodnie z procedurą G produkt **496** otrzymano z okt-1-ynu (0.73 ml, 5.0 mmol). Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 5:95 do 10:90, Et₂O/heksan). Otrzymano 0.88 g związku **496** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 67%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 6H), 0.88-0.85 (m, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 145.1, 139.2, 129.9, 127.2, 97.4, 78.4, 31.0, 28.4, 26.9, 22.4, 21.7, 18.9, 13.9.

1-((3,3-dimetylobut-1-yn-1-ylo)sulfonylo-4-metylobenzen (497)²⁶²

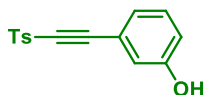


Zgodnie z procedurą G produkt **497** otrzymano z 3,3-dimetylobut-1-ynu (0.37 ml, 3.0 mmol). Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (1:25:74, EtOAc:DCM:heksan). Otrzymano 0.47 g związku **497** w postaci białych kryształów (**Wydajność = 67%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 145.0, 139.3, 129.9, 127.2, 103.6, 29.4, 27.9, 21.7.

3-(tosyloetynylo)fenol (498)



Do roztworu sulfonu alkynylowego **494** (970 mg, 2.5 mmol) w THF (6.0 ml) dodano 70% wodny roztwór TFA (12.0 ml), a następnie powstały roztwór mieszano przez 16 h w temperaturze pokojowej. Po tym czasie, mieszaninę reakcyjną zobojętniono nasyconym wodnym roztworem NaHCO₃ i ekstrahowana EtOAc. Połączone fazy organiczne zostały osuszone nad Na₂SO₄, przesączone i zatężone pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej

(gradient od 10:90 do 30:70, EtOAc/heksan). Otrzymano 0.62 g związku **498** w postaci białych kryształów (**Wydajność = 91%**).

Temperatura topnienia: 120-121 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 5.39 (br s, 1H), 2.47 (s, 3H).

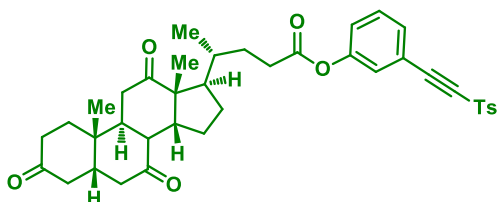
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.0, 145.8, 138.8, 130.22, 130.18, 127.6, 125.3, 119.5, 119.3, 118.9, 93.4, 85.2, 21.9.

HRMS (EI) [M]⁺ obliczono dla C₁₅H₁₂O₃S: 272.0507, otrzymano: 272.0497.

FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3435, 3061, 2177, 1593, 1320, 1290, 1154, 1085, 960, 785, 680, 545 cm⁻¹.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₅H₁₂O₃S: C 66.16, H 4.44, otrzymano: C 66.11, H 4.34.

4-((5*S*,9*S*,10*S*,13*R*,14*R*,17*R*)-10,13-dimetylo-3,7,12-trioksoheksadekahydro-1*H*-cyklopenta[*a*]fenantren-17-yl)pentanian (4*R*)-3-(tosyloetynylo)fenylu (499)



Do roztworu fenolu **498** (680 mg, 2.5 mmol, 1.0 ekw.) i kwasu dehydrocholinowego (1.21 g, 3.0 mmol, 1.2 ekw.) w bezwodnym DCM (20 ml), dodano DMAP (15 mg, 0.13 mmol, 0.05 ekw.) oraz DCC (0.78 g, 3.75 mmol, 1.5 ekw.). Reakcję prowadzono przez 1 h w temperaturze pokojowej, w atmosferze Ar. Po tym czasie, wytrącony osad dicykloheksylomocznika został odsączony, przemyty niewielką ilością DCM, a otrzymany filtrat zatężony pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (8:92, EtOAc/DCM). Otrzymano 1.07 g związku **499** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 65%**).

Temperatura topnienia: 152-155 °C

[α]_D²⁰ = +13.3° (*c* = 4.20 g/dm³, CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.37 (m, 4H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 3H), 2.63-2.61 (m, 1H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.38-2.20 (m, 6H), 2.17-1.84 (m, 8H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 1H), 1.41-1.27 (m, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

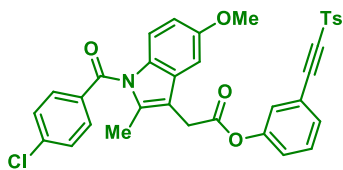
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 212.1, 209.2, 208.9, 172.3, 150.8, 145.8, 138.9, 130.3, 130.2, 130.1, 127.8, 126.0, 125.3, 119.4, 91.7, 86.3, 57.1, 52.0, 49.2, 47.0, 45.82, 45.77, 45.2, 43.0, 38.9, 36.7, 36.2, 35.7, 35.5, 31.6, 30.5, 27.9, 25.3, 22.1, 22.0, 18.9, 12.1.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₃₉H₄₄NaO₇S: 679.2705, otrzymano: 679.2690.

FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3063, 2963, 2877, 2178, 1762, 1711, 1334, 1158, 1121, 1088, 735, 680, 544 cm⁻¹.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $C_{39}H_{44}O_7S$: C 71.32, H 6.75, otrzymano: C 71.43, H 6.71.

2-(1-(4-chlorobenzilo)-5-metoksy-2-metylo-1*H*-indol-3-ilo)octan 3-(tosyloetynylo)fenylu (500)



Do roztworu fenolu **498** (680 mg, 2.5 mmol, 1.0 ekw.) i indometacyny (1.08 g, 3.0 mmol, 1.2 ekw.) w bezwodnym DCM (20 ml), dodano DMAP (15 mg, 0.13 mmol, 0.05 ekw.) oraz DCC (0.78 g, 3.75 mmol, 1.5 ekw.). Reakcję mieszano przez 3 h w temperaturze pokojowej, w atmosferze Ar. Po tym czasie, wytrącony osad dicykloheksylomocznika został odsączony, przemyty niewielką ilością DCM, a otrzymany filtrat zatężony pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (gradient 3:25:72 do 3:40:57, EtOAc/DCM/heksan). Otrzymano 1.18 g związku **500** w postaci jasnożółtego ciała stałego (**Wydajność = 77%**).

Temperatura topnienia: 103-105 °C

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.39-7.34 (m, 4H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

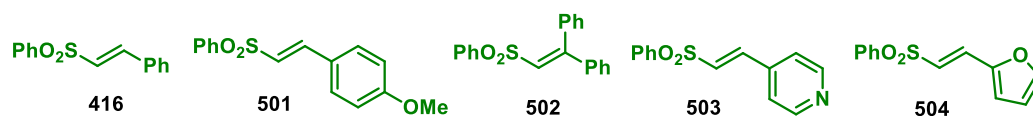
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.9, 168.4, 156.3, 150.6, 145.7, 139.6, 138.8, 136.5, 133.9, 131.3, 131.0, 130.5, 130.4, 130.2, 130.0, 129.3, 127.7, 125.7, 125.0, 119.4, 115.2, 111.9, 111.6, 101.4, 91.3, 86.4, 55.9, 30.6, 21.9, 13.5.

HRMS (ESI) $[M+Na]^+$ obliczono dla $C_{34}H_{26}ClNNaO_6S$: 634.1067, otrzymano: 634.1060.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3065, 2930, 2834, 2179, 1763, 1684, 1595, 1479, 1358, 1327, 1241, 1157, 1121, 1088, 681, 545 cm^{-1} .

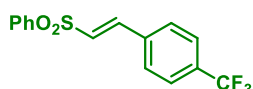
Analiza elementarna (%) obliczono dla $C_{34}H_{26}ClNO_6S$: C 66.72, H 4.28, N 2.29, otrzymano: C 66.55, H 4.28, N 2.31.

5.3.5. Procedury syntezy i charakterystyka sulfonów alkenylowych



Związki **416**, **501**, **502**, **503**, i **504** zostały otrzymane według procedur literaturowych.²¹⁸

(*E*)-1-(2-(fenylosylfonylo)winylo)-4-(trifluorometylo)benzen (**505**)²⁶⁴



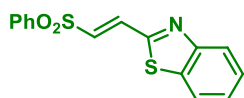
Do roztworu sulfonu fenyloowo-metylowego (470 mg, 3.0 mmol, 1.0 ekw.) w bezwodnym THF (18.0 ml), w temperaturze 0 °C i pod atmosferą Ar, wkroplono roztwór *n*BuLi (2.60 ml, 6.3 mmol, 2.1 ekw.; 2.5 M roztwór w heksanie). Otrzymana żółta zawiesina była mieszana w tej temperaturze przez 10 min, po czym dodano do niej chlorofosforan dietylu (0.52 ml, 3.6 mmol, 1.2 ekw.). Powstały klarowny żółty roztwór mieszano w temperaturze 0 °C przez kolejne 10 min, po czym schłodzono do -78 °C i dodano 4-trifluorometylobenzaldehyd (0.41 ml, 3.0 mmol, 1.0 ekw.). Reakcję prowadzono przez 16 h w temperaturze pokojowej. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono nasyconym wodnym roztworem NH₄Cl i ekstrahowano EtOAc. Połączone frakcje organiczne zostały przemyte solanką, osuszone nad Na₂SO₄, przesączone i zatężone pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (10:90, EtOAc/heksan). Otrzymano 0.56 g związku **505** w postaci białych kryształów (**Wydajność = 60%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 3H), 7.61-7.55 (m, 4H), 6.96 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.4, 140.1, 135.7, 133.7, 132.6 (q, *J* = 32.8 Hz), 130.0, 129.4, 128.7, 127.8, 126.0 (q, *J* = 3.8 Hz), 123.6 (q, *J* = 273.2 Hz).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -63.4.

(*E*)-2-(2-(fenylosulfonylo)winylo)benzo[*d*]tiazol (**506**)



Do roztworu sulfonu fenyloowo-metylowego (470 mg, 3.0 mmol, 1.0 ekw.) w bezwodnym THF (18.0 ml), w temperaturze 0 °C i pod atmosferą Ar, wkroplono roztwór *n*BuLi (2.60 ml, 6.3 mmol, 2.1 ekw.; 2.5 M roztwór w heksanie). Otrzymana żółta zawiesina była mieszana w tej temperaturze przez 10 min, po czym dodano do niej chlorofosforan dietylu (0.52 ml, 3.6 mmol, 1.2 ekw.). Powstały klarowny żółty roztwór mieszano w temperaturze 0 °C przez kolejne 10 min, po czym schłodzono do -78 °C i dodano roztwór benzotiazolo-2-karboaldehydu (490 mg, 3.0 mmol, 1.0 ekw.) w bezwodnym

THF (2.0 ml). Reakcję mieszało przez 16 h w temperaturze pokojowej. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono nasyconym wodnym roztworem NH_4Cl i ekstrahowano EtOAc. Połączone frakcje organiczne zostały przemyte solanką, osuszone nad Na_2SO_4 , przesączone i zatężone pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt został oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej (12:88, EtOAc/heksan). Otrzymano 0.59 g związku **506** w postaci jasnożółtych kryształów (**Wydajność = 65%**).

Temperatura topnienia: 129-130 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.8, 153.9, 139.7, 135.9, 134.8, 134.2, 133.9, 129.7, 128.3, 127.3, 127.0, 124.4, 122.0.

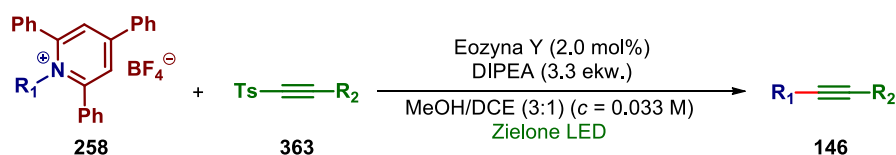
HRMS (EI) $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}_2$: 301.0231, otrzymano: 301.0240.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3048, 3026, 1615, 1584, 1554, 1477, 1447, 1320, 1149, 1087, 764, 726, 684, 555 cm^{-1} .

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}_2$: C 59.78, H 3.68, N 4.65, otrzymano: C 59.75, H 3.57, N 4.58.

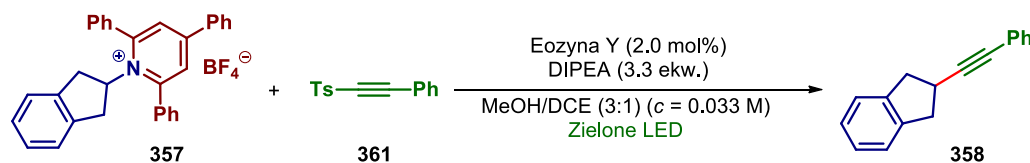
5.3.6. Procedura katalizowanej eozyną Y reakcji deaminatywnego alkinylowania

Procedura H



W probówce ze szlifem, zaopatrzonej w element magnetyczny, umieszczono eozynę Y (3.2 mg, 5.0 μmol , 2.0 mol%), sulfon alkinyłowy (0.25 mmol, 1.0 ekw.) oraz sól pirydyniową (*dla drugorzędowych alkilowych*: 0.35 mmol, 1.4 ekw.; *dla benzyłowych*: 0.50 mmol, 2.0 ekw.), a następnie dodano MeOH (5.6 ml) i DCE (1.9 ml). Probówkę zamknięto septą i otrzymany roztwór odgazowano za pomocą trzech cykli próżnia/argon, po czym uzupełniono argonem. Następnie strzykawką dodano przez septę DIPEA (*dla drugorzędowych alkilowych soli pirydyniowych*: 0.14 ml, 0.80 mmol, 3.25 ekw.; *dla benzyłowych soli pirydyniowych*: 0.17 ml, 0.94 mmol, 3.75 ekw.). Naczynie reakcyjne umieszczono w fotoreaktorze i naświetlano światłem o barwie zielonej przez 16 h. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną rozcieńczono za DCM (15 ml), przeniesiono do kolby kulitej i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej.

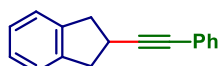
Reprezentatywna procedura w skali preparatywnej



W kolbie Schlenka o objętości 250 ml zaopatrzonej w element magnetyczny, umieszczono eozynę Y (64 mg, 0.1 mmol, 2.0 mol%), sulfon alkinyłowy **361** (1.28 g, 5.0 mmol, 1.0 ekw.) oraz sól pirydyniową **357** (3.58 g, 7.0 mmol, 1.4 ekw.), a następnie dodano MeOH (112 ml) i DCE (38 ml). Kolbę zamknięto septą i otrzymany roztwór odgazowano za pomocą trzech cykli próżnia/argon, po czym uzupełniono argonem. Następnie strzykawką dodano przez septę DIPEA (2.80 ml, 16.3 mmol, 3.25 ekw.). Naczynie reakcyjne umieszczono w fotoreaktorze i naświetlono światłem o barwie zielonej przez 40 h. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby kulitej i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt rozpuszczono w mieszaninie EtOAc/heksan (1:1) i przesączono przez krótkie złożę żelu krzemionkowego w celu oddzielenia katalizatora. Przesącz zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem, a produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (5:95, DCM/heksan). Otrzymano 0.90 g (4.1 mmol) związku **358** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 82%**).

5.3.7. Charakterystyka produktów reakcji deaminatywnego alkinyłowania

2-(fenyloetynylo)-2,3-dihydro-1H-inden (**358**)²⁶⁵

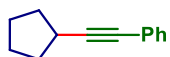


Zgodnie z procedurą H produkt **358** otrzymano z sulfonu alkinyłowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **357** (180 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (5:95, DCM/heksan). Otrzymano 46 mg związku **358** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 84%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.41 (m, 2H), 7.32-7.17 (m, 7H), 3.46 (tt, *J* = 8.7, 8.0 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 15.2, 8.0 Hz, 2H), 3.15 (dd, *J* = 15.2, 8.7 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.2, 131.8, 128.3, 127.8, 126.7, 124.5, 123.9, 93.2, 80.1, 40.5, 30.9.

(cyklopentyloetynylo)benzen (364)²⁶⁶

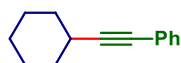


Zgodnie z procedurą H produkt **364** otrzymano z sulfonu alkynylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **434** (160 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (heksan). Otrzymano 33 mg związku **364** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 78%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.36 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 2.82 (quint, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 4H), 1.63-1.57 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 131.7, 128.3, 127.5, 124.3, 94.7, 80.2, 34.1, 31.0, 25.2.

(cykloheksyloetynylo)benzen (365)²⁶⁷

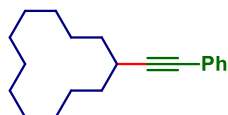


Zgodnie z procedurą H produkt **365** otrzymano z sulfonu alkynylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **460** (170 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (heksan). Otrzymano 32 mg związku **365** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 70%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.37 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 3H), 2.62-2.55 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 3H), 1.38-1.32 (m, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 131.7, 128.3, 127.5, 124.3, 94.6, 80.7, 32.9, 29.8, 26.1, 25.1

(fenyloetynylo)cyklododekan (366)²⁶⁸

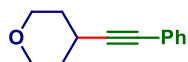


Zgodnie z procedurą H produkt **366** otrzymano z sulfonu alkynylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **461** (200 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (heksan). Otrzymano 56 mg związku **366** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 83%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.36 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 3H), 2.72-2.65 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 4H), 1.47-1.26 (m, 16H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 131.7, 128.3, 127.5, 124.4, 95.1, 80.4, 30.1, 27.6, 24.1, 24.0, 23.7, 23.6, 22.4.

4-(fenyloetynylo)tetrahydro-2H-piran (367)²⁶⁶



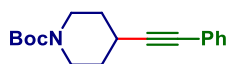
Zgodnie z procedurą H produkt **367** otrzymano z sulfonu alkynylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **462** (170 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej

(2.5:97.5, EtOAc/heksan). Otrzymano 35 mg związku **367** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 75%**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.40 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 3H), 3.96 (ddd, $J = 11.6, 5.6, 3.7$ Hz, 2H), 3.55 (ddd, $J = 11.6, 8.5, 3.0$ Hz, 2H), 2.87-2.83 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 131.7, 128.4, 127.9, 123.8, 92.3, 81.7, 66.5, 32.5, 27.0.

4-(fenyloetynylo)piperidyno-1-karboksylan *tert*-butylu (**368**)



Zgodnie z procedurą H produkt **368** otrzymano z sulfonu alkinylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **463** (200 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (2.5:97.5, EtOAc/heksan). Otrzymano 41 mg związku **368** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 58%**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.37 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 3H), 3.74 (ddd, $J = 12.8, 6.5, 3.5$ Hz, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.79 (tt, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 1.85 (ddt, $J = 13.5, 6.8, 3.5$ Hz, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

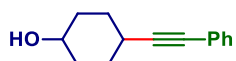
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 154.9, 131.7, 128.3, 127.9, 123.7, 91.9, 82.1, 79.6, 42.3 (br), 31.6, 28.6, 27.7.

HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NNaO}_2$: 308.1626, otrzymano: 308.1624.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3004, 2975, 2945, 2926, 2857, 2229, 2181, 1694, 1422, 1365, 1273, 1230, 1170, 1119, 757, 692 cm^{-1} .

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: C 75.76, H 8.12, N 4.91, otrzymano: C 75.59, H 7.97, N 5.05.

4-(fenyloetynylo)cykloheksanol (**369**)



Zgodnie z procedurą H produkt **369** otrzymano z sulfonu alkinylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **466** (170 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (25:75, EtOAc/heksan). Otrzymano 41 mg związku **369** w postaci mieszaniny diastereoizomerów (*cis:trans* = 55:45) (**Wydajność = 82%**).

Diastereoizomery rozdzielono metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 10:90 do 20:80, EtOAc/heksan). Otrzymano 23 mg izomeru *cis* **369a** w postaci białego ciała stałego, oraz 18 mg izomeru *trans* **369b** w postaci białego ciała stałego.

***cis*-4-(fenyloetynylo)cykloheksanol (**369a**):**

Temperatura topnienia: 66-68 °C

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.39 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 3H), 3.72 (tt, $J = 6.4, 6.0$ Hz, 1H), 2.79 (tt, $J = 5.2, 4.4$ Hz, 1H), 1.92 (dt, $J = 10.2, 4.4$ Hz, 2H), 1.81-1.76 (m, 4H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.44 (br s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 131.7, 128.3, 127.7, 124.1, 93.1, 81.9, 69.1, 31.9, 28.8, 27.7.

trans-4-(fenyloetynylo)cykloheksanol (**369b**):

Temperatura topnienia: 70-71 °C

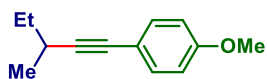
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.37 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 3H), 3.69 (tt, $J = 9.6, 4.0$ Hz, 1H), 2.48 (tt, $J = 10.8, 4.0$ Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 4H), 1.58-1.41 (m, 3H), 1.39-1.29 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 131.7, 128.3, 127.7, 124.0, 93.4, 80.8, 69.6, 34.3, 30.6, 29.2.

HRMS (EI) $[M]^+$ obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}$: 200.1201, otrzymano: 200.1208.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3341, 3080, 3057, 3033, 2934, 2858, 2226, 1490, 1445, 1364, 1066, 966, 756, 691 cm^{-1} .

1-metoksy-4-(3-metylopent-1-yn-1-ylo)benzene (**370**)²⁶⁷

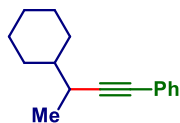


Zgodnie z procedurą H produkt **370** otrzymano z sulfonu alkinylowego **484** (71 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **464** (160 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (15:85, DCM/heksan). Otrzymano 38 mg związku **370** w postaci bezbarwnego oleju (Wydajność = 81%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.61-2.53 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 133.0, 116.5, 113.9, 93.1, 80.6, 55.4, 30.2, 28.3, 20.9, 12.0.

(3-cykloheksylobut-1-yn-ylo)benzen (**371**)



Zgodnie z procedurą H produkt **371** został otrzymano z sulfonu alkinylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **433** (180 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (heksan). Otrzymano 44 mg związku **371** w postaci bezbarwnego oleju (Wydajność = 83%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.37 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 3H), 2.54-2.48 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 3H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.38-1.11 (m, 6H), 1.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

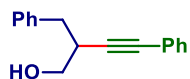
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 131.7, 128.3, 127.5, 124.4, 94.1, 81.7, 43.1, 32.6, 31.3, 29.7, 26.7, 26.6, 26.5, 18.5.

HRMS (EI) $[M]^+$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{20}$: 212.1565, otrzymano: 212.1560.

FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3080, 3057, 2974, 2926, 2852, 2229, 1490, 1447, 755, 691 cm⁻¹.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₆H₂₀: C 90.51, H 9.49, otrzymano: C 90.36, H 9.57.

2-benzylo-4-fenylobut-3-yn-1-ol (**372**)²⁶⁹

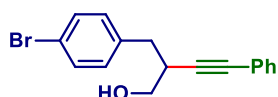


Zgodnie z procedurą H produkt **372** otrzymano z sulfonu alkinylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **467** (190 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (12.5:87.5, EtOAc/heksan). Otrzymano 44 mg związku **372** w postaci żółtego oleju (**Wydajność = 75%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.20 (m, 10H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 2H), 1.91 (br s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 139.0, 131.8, 129.4, 128.44, 128.36, 129.1, 126.6, 123.4, 89.8, 84.3, 64.8, 37.9, 37.7.

2-(4-bromobenzylo)-4-fenylobut-3-yn-1-ol (**373**)



Zgodnie z procedurą H produkt **373** otrzymano z sulfonu alkinylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **468** (212 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (15:85, EtOAc/heksan). Otrzymano 60 mg związku **373** w postaci żółtego oleju (**Wydajność = 77%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.05-2.99 (dq, *J* = 8.3, 5.9 Hz, 1H), 2.95-2.83 (m, 2H), 1.87 (br s, 1H).

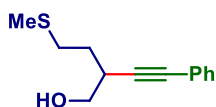
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.0, 131.8, 131.5, 131.2, 128.4, 128.3, 123.2, 120.5, 89.2, 84.6, 64.7, 37.8, 37.0.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₁₇H₁₅BrNaO: 337.0204, otrzymano: 337.0188.

FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3366, 3079, 3057, 3032, 2928, 2880, 2229, 1596, 1488, 1442, 1404, 1070, 1029, 1101, 831, 796, 757, 691 cm⁻¹.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₇H₁₅BrNaO: C 64.78, H 4.80, otrzymano: C 65.01, H 5.03.

2-(2-(metylotio)etylo)-4-fenylobut-3-yn-1-ol (374)



Zgodnie z procedurą H produkt **374** otrzymano z sulfonu alkynylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **469** (180 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (15:85, EtOAc/heksan). Otrzymano 42 mg związku **374** w postaci żółtego oleju (**Wydajność = 77%**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.39 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 3H), 3.72-3.70 (m, 2H), 2.99 (dq, $J = 8.8, 5.8$ Hz, 1H), 2.78 (ddd, $J = 13.8, 8.1, 5.8$ Hz, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.00 (br s, 1H), 1.89 (tdd, $J = 11.7, 7.0, 5.0$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 131.8, 128.4, 128.2, 123.2, 89.3, 84.0, 65.4, 35.2, 32.1, 31.0, 15.7.

HRMS (EI) $[M]^+$ obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{OS}$: 220.0922, otrzymano: 220.0927.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3398, 3056, 2918, 2877, 2228, 1489, 1440, 1068, 1037, 757, 692 cm^{-1} .

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{OS}$: C 70.87, H 7.32, c C 70.76, H 7.20.

prop-1-yn-1,3-diylodibenzen (375)²⁷⁰

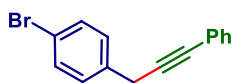


Zgodnie z procedurą H produkt **375** otrzymano z sulfonu alkynylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **434** (240 mg, 0.50 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (heksan). Otrzymano 34 mg związku **375** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 71%**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.41 (m, 4H), 7.35-7.24 (m, 6H), 3.83 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 136.9, 131.8, 128.7, 128.4, 128.1, 128.0, 126.8, 123.9, 87.7, 82.8, 25.9.

1-bromo-4-(3-fenyloprop-2-yn-1-ylo)benzen (376)²⁷¹

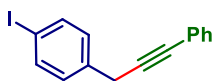


Zgodnie z procedurą H produkt **376** otrzymano z sulfonu alkynylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **471** (280 mg, 0.50 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (heksan). Otrzymano 47 mg związku **376** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 70%**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.44 (m, 4H), 7.32-7.29 (m, 5H), 3.79 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.9, 131.8, 131.7, 129.8, 128.4, 128.1, 123.6, 120.6, 86.9, 83.2, 25.4.

1-jodo-4-(3-fenyloprop-2-yn-1-ylo)benzen (377)



Zgodnie z procedurą H produkt **377** otrzymano z sulfonu alkinylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **472** (310 mg, 0.50 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (5:95, DCM/heksan). Otrzymano 52 mg związku **377** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 66%**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.78 (s, 2H).

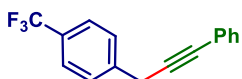
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 137.7, 136.6, 131.8, 130.2, 128.4, 128.1, 123.6, 92.0, 86.8, 83.2, 25.5.

HRMS (EI) $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{I}$: 317.9905, otrzymano: 317.9901.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3055, 2921, 1485, 1400, 1008, 789, 756, 691 cm^{-1} .

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{I}$: C 56.63, H 3.48, otrzymano: C 56.52, H 3.57.

1-(3-fenyloprop-2-yn-1-ylo)-4-(trifluorometylo)benzen (378)



Zgodnie z procedurą H produkt **378** otrzymano z sulfonu alkinylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **473** (280 mg, 0.50 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (heksan). Otrzymano 43 mg związku **378** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 66%**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 3H), 3.90 (s, 2H).

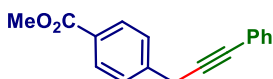
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 141.1, 131.8, 129.3 (q, $J = 32.4$ Hz), 128.47, 128.46, 128.2, 125.6 (q, $J = 3.8$ Hz), 122.9 (q, $J = 270$ Hz), 123.5, 86.4, 83.5, 25.8.

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -62.4.

HRMS (EI) $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3$: 260.0813, otrzymano: 260.0826.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3058, 1327, 1164, 1124, 1067, 756 cm^{-1}

4-(3-fenyloprop-2-yn-1-ylo)benzoesan metylu (379)



Zgodnie z procedurą H produkt **379** otrzymano z sulfonu alkinylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **474** (270 mg, 0.50 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (1:99, EtOAc/heksan). Otrzymano 31 mg związku **379** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 50%**).

Temperatura topnienia: 57-58 °C

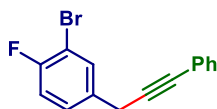
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 142.2, 131.8, 130.0, 128.8, 128.4, 128.13, 128.11, 123.5, 86.5, 83.4, 52.2, 26.0.

HRMS (EI) $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 250.0994, otrzymano: 250.0995.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3056, 2951, 1940, 1720, 1612, 1435, 1281, 1177, 1108, 755, 692 cm^{-1} .

2-bromo-1-fluoro-4-(3-fenyloprop-2-yn-1-ylo)benzen (380)



Zgodnie z procedurą H produkt **380** otrzymano z sulfonu alkynylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **475** (290 mg, 0.50 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (heksan). Otrzymano 50 mg związku **380** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 70%**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (dd, $J = 6.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 4H), 7.09 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 2H).

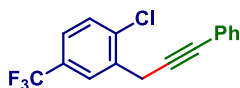
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 158.2 (d, $J = 246$ Hz), 134.2 (d, $J = 3.8$ Hz), 133.0, 131.8, 128.5 (d, $J = 7.1$ Hz), 128.4, 128.2, 123.4, 116.5 (d, $J = 22.4$ Hz), 109.1 (d, $J = 21.2$ Hz), 86.5, 83.5, 24.9.

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -110.61.

HRMS (EI) $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrF}$: 287.9950, otrzymano: 287.9953.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3058, 2924, 2853, 1598, 1493, 1263, 1244, 1048, 813, 757, 691 cm^{-1} .

1-chloro-2-(3-fenyloprop-2-yn-1-ylo)-4-(trifluorometylo)benzen (381)



Zgodnie z procedurą H produkt **381** otrzymany z sulfonu alkynylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **476** (290 mg, 0.50 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (heksan). Otrzymano 49 mg związku **381** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 66%**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 4H), 7.35-7.33 (m, 3H), 3.96 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 137.4, 135.8, 131.8, 129.9, 129.7 (q, $J = 32.9$ Hz), 128.5, 128.4, 126.8 (q, $J = 3.7$ Hz), 125.1 (q, $J = 3.8$ Hz), 123.9 (q, $J = 271$ Hz), 123.3, 84.9, 84.6, 24.2.

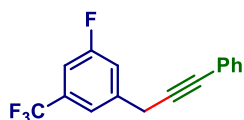
$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -65.23.

HRMS (EI) $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClF}_3$: 294.0423, otrzymano: 294.0415.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3060, 2926, 1611, 1489, 1335, 1171, 1130, 1083, 826, 756, 691 cm^{-1} .

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClF}_3$: C 65.21, H 3.42, otrzymano: C 65.40, H 3.55.

1-fluoro-3-(3-fenyloprop-2-yn-1-ylo)-5-(trifluorometylo)benzen (382)



Zgodnie z procedurą H produkt **382** otrzymano z sulfonu alkinylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **477** (285 mg, 0.50 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (heksan). Otrzymano 49 mg związku **382** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 71%**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.44 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 1H), 3.88 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 162.8 (d, $J = 249$ Hz), 148.9 (d, $J = 7.6$ Hz), 132.8 (qd, $J = 33.3, 8.2$ Hz), 131.8, 128.5, 128.4, 123.5 (qd, $J = 271, 3.2$ Hz), 123.2, 120.8 (dq, $J = 3.0, 1.3$ Hz), 118.7 (d, $J = 22.3$ Hz), 113.4 (dq, $J = 24.7, 3.8$ Hz), 85.4, 84.1, 25.7.

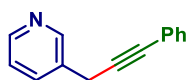
$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -62.78 (CF_3), -110.75 (Ar-F).

HRMS (EI) $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_4$: 278.0719, otrzymano: 278.0721.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3062, 2925, 1606, 1455, 1351, 1228, 1172, 1131, 873, 757, 691 cm^{-1} .

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_4$: C 69.07, H 3.62, otrzymano: C 69.06, H 3.55.

3-(3-fenyloprop-2-yn-1-ylo)pirydyna (383)²⁷²

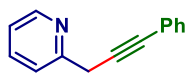


Zgodnie z procedurą H produkt **383** otrzymano z sulfonu alkinylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **478** (240 mg, 0.50 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (30:70, EtOAc/heksan). Otrzymano 33 mg związku **383** w postaci żółtego oleju (**Wydajność = 68%**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 4H), 3.84 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 149.6, 148.3, 135.6, 132.6, 131.8, 128.4, 128.2, 123.6, 123.4, 86.1, 83.5, 23.4.

2-(3-fenyloprop-2-yn-1-ylo)pirydyna (384)



Zgodnie z procedurą H produkt **384** otrzymano z sulfonu alkinylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **465** (240 mg, 0.50 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (15:85, EtOAc/heksan). Otrzymano 22 mg związku **384** w postaci żółtego oleju (**Wydajność = 46%**).

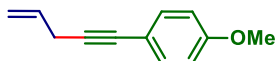
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (dd, $J = 4.8, 0.7$ Hz, 1H), 7.69 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 3H), 7.19-7.16 (m, 1H), 4.03 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 157.1, 149.4, 137.0, 131.8, 128.4, 128.1, 123.6, 122.2, 121.9, 86.3, 83.6, 29.0.

HRMS (EI) [M]⁺ obliczono dla C₁₄H₁₁N: 193.0891, otrzymano: 193.0885.

FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3065, 2925, 1952, 1590, 1472, 1435, 755, 691 cm⁻¹.

1-metoksy-4-(pent-4-en-1-yn-1-yl)benzen (385)²⁷³

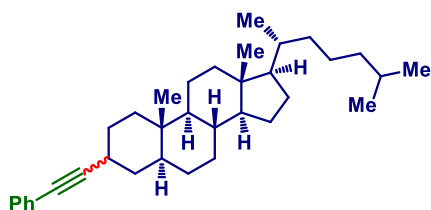


Zgodnie z procedurą H produkt **385** otrzymano z sulfonu alkynylowego **484** (71 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **479** (230 mg, 0.75 mmol), używając 4.5 ekw. DIPEA (0.20 ml, 1.13 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (15:85, DCM/heksan). Otrzymano 17 mg związku **385** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 40%**).

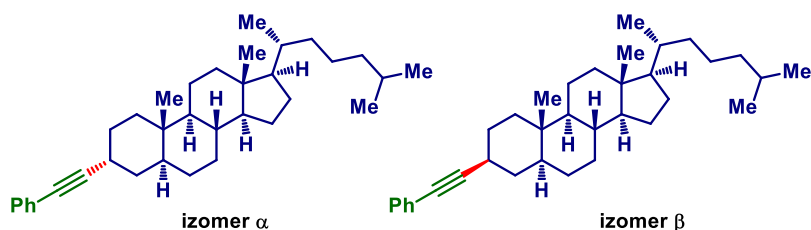
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.90 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 5.3 Hz, 1H), 5.40 (ddd, *J* = 16.9, 3.2, 1.7 Hz, 1H), 5.16 (ddd, *J* = 10.2, 3.2, 1.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.18 (dt, *J* = 5.3, 1.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.4, 133.1, 132.9, 116.2, 116.1, 114.0, 85.1, 82.8, 55.4, 23.9.

(5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-dimetylo-17-((*R*)-6-metyloheptan-2-yl)-3-(fenyloetynylo)heksadekahydro-1*H*-cyklopenta[*a*]fenantren (386)



Zgodnie z procedurą H produkt **386** otrzymano z sulfonu alkynylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **470** (268 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (heksan). Otrzymano 98 mg związku **386** w postaci bezbarwnego amorficznego ciała stałego (mieszanina diastereoizomerów α i β w stosunku 65:35) (**Wydajność = 83%**).



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.40 (m, 2H, α), 7.38-7.37 (m, 2H, β), 7.29-7.23 (m, 3H, α + β), 2.99 (m, 1H, α), 2.44 (tt, *J* = 12.2, 4.1 Hz, 1H, β), 1.97-1.95 (m, 1H, α + β), 1.87-1.79 (m, 2H, α + β), 1.73-1.70 (m, 2H, α + β), 1.67-1.60 (m, 2H, α + β), 1.56-1.42 (m, 6H, α + β), 1.36-1.19 (m, 8H, α + β), 1.14-0.92 (m, 9H, α + β), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, α + β), 0.87-0.85 (m, 6H, α + β), 0.82 (s, 3H, β), 0.79 (s, 3H, α), 0.78-0.74 (m, 1H, α + β), 0.65 (s, 3H, α + β).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (α) 131.8, 128.3, 127.5, 124.4, 94.6, 81.2, 56.7, 56.5, 54.5, 42.8, 41.8, 40.2, 39.7, 36.4, 36.0, 35.7, 34.4, 33.5, 32.1, 28.8, 28.4, 28.2, 28.1, 27.1, 24.3, 24.0, 23.0, 22.8, 21.0,

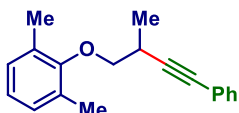
18.8, 12.3, 12.1; (β) 131.7, 128.3, 127.5, 124.2, 94.8, 80.1, 56.7, 56.5, 54.6, 46.5, 41.8, 39.7, 38.3, 36.4, 36.0, 35.8, 35.5, 33.5, 32.2, 30.8, 29.0, 28.8, 28.2, 27.1, 24.3, 24.0, 23.0, 22.7, 21.1, 18.8, 12.4, 12.2.

HRMS (EI) $[M]^+$ obliczono dla $C_{35}H_{52}$: 472.4069, otrzymano: 472.4074.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 2930, 2864, 1598, 1490, 1464, 1369, 754, 690 cm^{-1} .

Analiza elementarna (%) obliczono dla $C_{35}H_{52}$: C 88.91, H 11.09, otrzymano: C 88.84, H 10.97.

1,3-dimetylo-2-((4-fenyl-2-metylobut-3-yn-1-yl)oksy)benzen (387)



Zgodnie z procedurą H produkt **387** otrzymano z sulfonu alkynylowego **361** (320 mg, 1.25 mmol) i soli pirydyniowej **480** (139 mg, 0.25 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (15:85, DCM/heksan). Otrzymano 29 mg związku **387** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 44%**).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.41 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.94 (dd, $J = 8.2, 6.7$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 8.7, 6.2$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 8.7, 6.8$ Hz, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

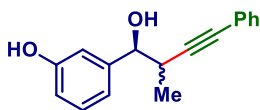
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.5, 131.8, 131.1, 129.0, 128.3, 127.9, 124.1, 123.8, 91.6, 81.8, 75.4, 28.2, 18.0, 16.4.

HRMS (EI) $[M]^+$ obliczono dla $C_{19}H_{20}O$: 264.1514, otrzymano: 264.1519.

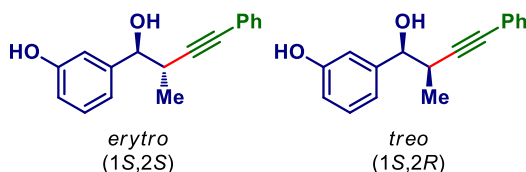
FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3021, 2973, 2923, 2872, 2233, 1475, 1263, 1201, 1021, 756, 691 cm^{-1} .

Analiza elementarna (%) obliczono dla $C_{19}H_{14}$: C 86.32, H 7.63, otrzymano: C 86.52, H 7.79.

3-((1S)-4-fenyl-1-hydroksy-2-metylobut-3-yn-1-yl)fenol (388)



Zgodnie z procedurą H produkt **388** otrzymano z sulfonu alkynylowego **361** (64 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **481** (200 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (15:85, EtOAc/heksan). Otrzymano 42 mg związku **388** w postaci jasnobrażowego ciała stałego (mieszanina diastereoizomerów *erythro* i *threo* w stosunku 65:35) (**Wydajność = 66%**).



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.39 (m, 2H, *erythro*), 7.35-7.32 (m, 2H, *threo*), 7.28-7.24 (m, 3H, *erythro* + *threo*), 7.20-7.16 (m, 3H, *threo*), 6.94-6.88 (m, 3H, *erythro*), 6.76-6.74 (m, 2H, *erythro*

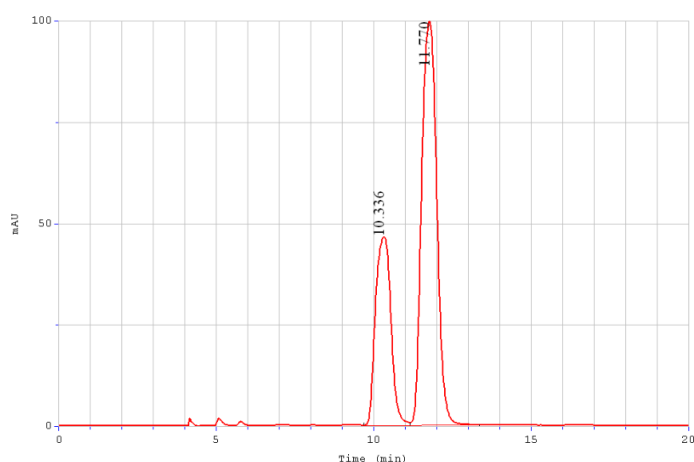
+ *threo*), 5.76 (br s, 1H, *erythro*), 5.65 (br s, 1H, *threo*), 4.72 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, *threo*), 4.52 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, *erythro*), 3.05 (dq, $J = 7.0, 5.2$ Hz, 1H, *threo*), 2.95 (dq, $J = 7.0, 6.3$ Hz, 1H, *erythro*), 2.86 (br s, 1H, *erythro*), 2.58 (br s, *threo*), 1.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, *threo*), 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, *erythro*).
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (*erythro*): 155.9, 143.2, 131.9, 129.7, 128.4, 128.2, 123.2, 119.4, 115.4, 113.7, 90.6, 83.9, 77.7, 36.0, 17.6; (*threo*): 155.7, 143.3, 131.7, 129.4, 128.4, 128.0, 123.5, 119.2, 115.0, 113.7, 91.2, 83.5, 76.6, 35.0, 16.1.

HRMS (EI) $[M]^+$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$: 252.1150, otrzymano: 252.1142.

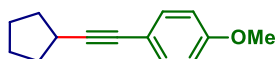
FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3362, 2976, 2932, 2874, 1593, 1488, 1455, 1270, 1167, 1205, 785, 756, 639 cm^{-1} .

Chiralne HPLC: izokratycznie, 30:70, *i*PrOH/heksan, Kolumna: Chiralpak ID 00CE-UD018

$t_r(\text{erytro}) = 11.8$ min; $t_r(\text{treo}) = 10.3$ min.



1-(cyklopentylotetynylo)-4-metoksybenzen (**397**)²⁶⁷

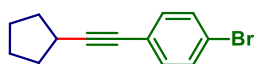


Zgodnie z procedurą H produkt **397** otrzymano z sulfonu alkynylowego **484** (71 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **434** (160 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (10:90, DCM/heksan). Otrzymano 39 mg związku **397** w postaci bezbarwnego oleju (Wydajność = 77%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.81 (quint, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 4H), 1.61-1.57 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 133.0, 116.5, 113.9, 93.1, 79.9, 55.4, 34.2, 31.0, 25.2.

1-bromo-4-(cyklopentylotynylo)benzen (398)²⁷⁴

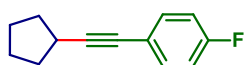


Zgodnie z procedurą H produkt **398** otrzymano z sulfonu alkinylowego **485** (83 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **434** (160 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (heksan). Otrzymano 49 mg związku **398** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 79%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.81 (quint, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.79-1.58 (m, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 133.1, 131.5, 123.3, 121.6, 96.1, 79.3, 34.0, 30.9, 25.2.

1-(cyklopentylotynylo)-4-fluorobenzen (399)²⁶⁷



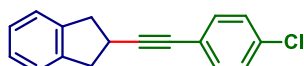
Zgodnie z procedurą H produkt **399** otrzymano z sulfonu alkinylowego **486** (68 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **434** (160 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (heksan). Otrzymano 36 mg związku **399** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 76%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.33 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 2H), 2.81 (quint, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.80-1.57 (m, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.1 (d, *J* = 248 Hz), 133.4 (d, *J* = 8.2 Hz), 120.4 (d, *J* = 3.6 Hz), 115.5 (d, *J* = 21.9 Hz), 94.4, 79.2, 34.1, 30.9, 25.2.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -112.7.

2-((4-chlorofenyl)etynylo)-2,3-dihydro-1H-inden (400)²⁷⁵

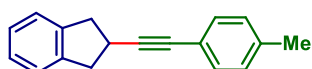


Zgodnie z procedurą H produkt **400** otrzymano z sulfonu alkinylowego **487** (72 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **357** (180 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (heksan). Otrzymano 58 mg związku **400** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 76%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 3.42 (tt, *J* = 8.5, 7.9, 1H), 3.30 (dd, *J* = 15.3, 7.9 Hz, 2H), 3.11 (dd, *J* = 15.3, 8.5 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.0, 133.8, 133.0, 128.7, 126.7, 124.5, 122.4, 94.3, 79.7, 40.4, 30.9.

2-(*p*-toliloetynylo)-2,3-dihydro-1H-inden (401)²⁷⁵



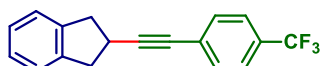
Zgodnie z procedurą H produkt **401** otrzymano z sulfonu alkinylowego **488** (67 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **357** (180 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej

(5:95, DCM/heksan). Otrzymano 46 mg związku **401** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 80%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.42 (tt, *J* = 8.8, 7.9 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 15.3, 7.9 Hz, 2H), 3.11 (dd, *J* = 15.3, 8.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.2, 137.8, 131.6, 129.1, 126.7, 124.5, 120.8, 92.3, 80.8, 40.6, 31.0, 21.5.

2-((4-(trifluorometylo)fenylo)etynylo)-2,3-dihydro-1*H*-inden (402)



Zgodnie z procedurą H produkt **402** otrzymano z sulfonu alkinylowego **489** (81 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **357** (180 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (5:95, DCM/heksan). Otrzymano 41 mg związku **402** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 57%**).

Temperatura topnienia: 99-100 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 3.45 (quint, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 15.1, 8.4 Hz, 2H), 3.13 (dd, *J* = 15.1, 8.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 141.9, 132.0, 129.6 (q, *J* = 32.5 Hz), 127.8 (q, *J* = 1.4 Hz), 126.8, 125.3 (q, *J* = 3.8 Hz), 124.5, 124.2 (q, *J* = 271 Hz), 96.0, 79.6, 40.4, 30.8.

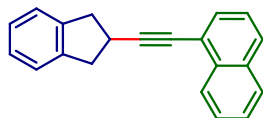
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.8.

HRMS (EI) [M]⁺ obliczono dla C₁₈H₁₃F₃: 286.0969, otrzymano: 286.0975.

FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3050, 2971, 2948, 2902, 2844, 2225, 1329, 1167, 1115, 1069, 842, 749 cm⁻¹.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₃H₁₆OS: C 75.51, H 4.58, otrzymano: C 75.68, H 4.70.

1-((2,3-dihydro-1*H*-inden-2-ylo)etynylo)naftalen (403)



Zgodnie z procedurą H produkt **403** otrzymano z sulfonu alkinylowego **490** (76 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **357** (180 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (7.5:92.5, DCM/heksan). Otrzymano 43 mg związku **403** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 64%**).

Temperatura topnienia: 73-74 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 6.8, 0.4 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.42 (dd, *J* = 8.1, 7.5 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m,

2H), 7.24-7.21 (m, 2H), 3.62 (quint, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 15.2, 8.4$ Hz, 2H), 3.28 (dd, $J = 15.2, 8.4$ Hz, 2H).

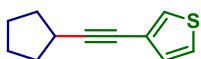
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 142.2, 133.6, 133.4, 130.2, 128.4, 128.3, 126.8, 126.7, 126.37, 126.36, 125.3, 124.6, 121.6, 98.4, 78.8, 40.8, 31.3.

HRMS (EI) $[M]^+$ obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{16}$: 268.1252, otrzymano: 268.1244.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3058, 3023, 2945, 2907, 2845, 2224, 1481, 1395, 798, 773, 743 cm^{-1} .

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{16}$: C 93.99, H 6.01, otrzymano: C 93.80, H 6.05.

3-(cyklopentylotetynylo)tiofen (404)²⁷⁶

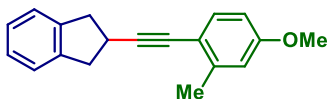


Zgodnie z procedurą H produkt **404** otrzymano z sulfonu alkinylowego **491** (65 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **434** (160 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (heksan). Otrzymano 34 mg związku **404** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 78%**).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (dd, $J = 3.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 5.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1H), 2.80 (quint, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.79-1.58 (m, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 130.2, 127.5, 125.0, 123.3, 94.2, 75.2, 34.0, 30.9, 25.2.

2-((4-metoksy-2-metylofenylo)etynylo)-2,3-dihydro-1H-inden (405)



Zgodnie z procedurą H produkt **405** otrzymano z sulfonu alkinylowego **492** (75 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **357** (180 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (15:85, DCM/heksan). Otrzymano 53 mg związku **405** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 81%**).

Temperatura topnienia: 82-83 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.45 (tt, $J = 8.7, 8.0$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 15.3, 8.0$ Hz, 2H), 3.11 (dd, $J = 15.3, 8.7$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).

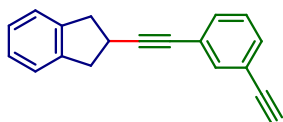
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 142.3, 141.9, 133.1, 126.6, 124.5, 116.0, 115.1, 111.2, 95.6, 79.4, 55.3, 40.8, 31.2, 21.1.

HRMS (EI) $[M]^+$ obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}$: 262.1358, otrzymano: 262.1357.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3066, 3017, 2967, 2941, 2903, 2840, 2541, 1901, 1604, 1498, 1457, 1442, 1307, 1235, 1166, 1042, 853, 823, 747 cm^{-1} .

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}$: C 86.99, H 6.92, otrzymano: C 87.02, H 6.97.

2-((3-etynylofenylo)etynylo)-2,3-dihydro-1H-inden (406)



Zgodnie z procedurą H produkt **406** otrzymano z sulfonu alkinylowego **493** (70 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **357** (180 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (10:90, DCM/heksan). Otrzymano 30 mg związku **406** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 50%**).

Temperatura topnienia: 68-69 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 3.42 (tt, *J* = 8.6, 7.9 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 15.3, 7.9 Hz, 2H), 3.11 (dd, *J* = 15.3, 8.6 Hz, 2H), 3.05 (s, 1H).

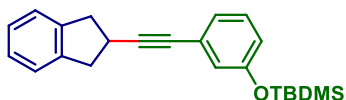
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.0, 135.3, 132.0, 131.4, 128.4, 126.7, 124.5, 124.3, 122.4, 94.1, 83.1, 79.8, 77.7, 40.4, 30.9.

HRMS (EI) [M]⁺ obliczono dla C₁₉H₁₄: 242.1096, otrzymano: 242.1085.

FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3293, 3067, 3023, 2946, 2908, 2846, 2230, 2109, 1593, 1477, 895, 795, 743, 686, 629 cm⁻¹.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₁₉H₁₄: C 94.18, H 5.82, otrzymano: C 94.30, H 5.83.

tert-butyl(3-((2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)etynylo)fenoksy)dimetylosilan (407)



Zgodnie z procedurą H produkt **407** otrzymano z sulfonu alkinylowego **494** (96 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **357** (180 mg, 0.35 mmol), używając DCE (7.5 ml) jako rozpuszczalnika. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (15:85, DCM/heksan). Otrzymano 61 mg związku **407** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 70%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.19 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 7.7, 2.4 Hz, 1H), 6.89-6.88 (m, 1H), 6.75 (ddd, *J* = 8.1, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 3.42 (tt, *J* = 8.7, 7.9 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 15.3, 7.9 Hz, 2H), 3.12 (dd, *J* = 15.3, 8.7 Hz, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

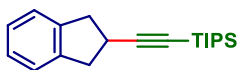
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.6, 142.1, 129.3, 126.7, 125.0, 124.9, 124.5, 123.3, 120.1, 92.9, 80.6, 40.5, 30.9, 25.8, 18.3, -4.3.

HRMS (EI) [M]⁺ obliczono dla C₂₃H₂₈OSi: 348.1909, otrzymano: 348.1913.

FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3068, 3024, 2953, 2930, 2898, 2857, 2230, 1596, 1574, 1478, 1289, 1256, 1197, 952, 855, 836, 784, 743, 686 cm⁻¹.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₂₃H₂₈OSi: C 79.26, H 8.10, otrzymano: C 79.09, H 8.00.

((2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)etynylo)fenoksy)triizopropylosilan (408)²⁷⁵

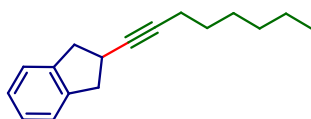


Zgodnie z procedurą H produkt **408** otrzymano z sulfonu alkinylowego **495** (84 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **357** (180 mg, 0.35 mmol), używając DCE (7.5 ml) jako rozpuszczalnika. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (heksan). Otrzymano 25 mg związku **408** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 34%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.14 (m, 4H), 3.31-3.22 (m, 3H), 3.10-3.02 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 21H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.2, 126.6, 124.4, 112.4, 80.3, 40.9, 31.3, 18.8, 11.4.

2-(okt-1-yn-1-yl)-2,3-dihydro-1H-inden (409)²⁷⁵

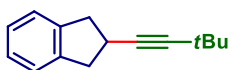


Zgodnie z procedurą H produkt **409** otrzymano z sulfonu alkinylowego **496** (66 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **357** (180 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (heksan). Otrzymano 24 mg związku **409** w postaci bezbarwnego oleju (**Wydajność = 42%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.14 (m, 4H), 3.24-3.17 (m, 3H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.18 (td, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 2H), 1.53-1.47 (m, 2H), 1.43-1.27 (m, 6H), 0.91 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.4, 126.5, 124.4, 83.3, 80.7, 40.8, 31.5, 30.6, 29.2, 28.7, 22.7, 19.0, 14.2.

2-(3,3-dimetylobut-1-yn-1-yl)-2,3-dihydro-1H-inden (410)²⁷⁵

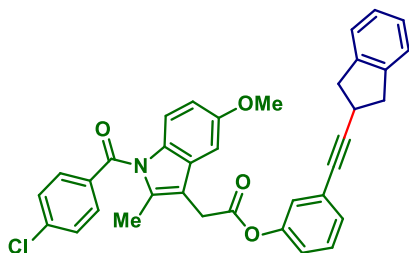


Zgodnie z procedurą H produkt **410** otrzymano z sulfonu alkinylowego **497** (59 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **357** (180 mg, 0.35 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (5:95, DCM/heksan). Otrzymano 17 mg związku **410** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 34%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.12 (m, 4H), 3.24-3.14 (m, 3H), 3.02-2.92 (m, 2H), 1.22 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.5, 126.5, 124.4, 89.2, 81.6, 41.0, 31.6, 30.3, 27.5.

2-(1-(4-chlorobenzoylo)-5-metoksy-2-metylo-1*H*-indol-3-ilo)octan 3-((2,3-dihydro-1*H*-inden-2-ylo)etynylo)fenylu (411)



Zgodnie z procedurą H produkt **411** otrzymano z sulfonu alkinylowego **500** (152 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **357** (180 mg, 0.35 mmol), używając DCE (7.5 ml) jako rozpuszczalnika. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (10:90, EtOAc/heksan). Otrzymano 100 mg związku **411** w postaci jasnożółtego ciała stałego (**Wydajność = 70%**).

Temperatura topnienia: 124-126 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25-7.11 (m, 7H), 7.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.40 (tt, *J* = 8.5, 8.0 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 15.3, 8.0 Hz, 2H), 3.09 (dd, *J* = 15.3, 8.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

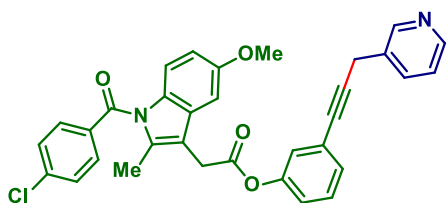
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 168.4, 156.3, 150.6, 142.0, 139.5, 136.4, 134.0, 131.3, 131.0, 130.6, 129.4, 129.31, 129.28, 126.71, 126.68, 125.3, 124.7, 124.5, 121.1, 115.2, 112.0, 101.4, 94.3, 79.7, 55.9, 40.5, 40.4, 30.8, 30.7, 13.5.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ obliczono dla C₃₆H₂₈ClNNaO₄: 596.1605, otrzymano: 596.1608.

FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3437, 3068, 2934, 2844, 2229, 1760, 1684, 1600, 1479, 1359, 1320, 1242, 1222, 1153, 1125, 1089, 1066, 748 cm⁻¹.

Analiza elementarna (%) obliczono dla C₃₆H₂₈ClNO₄: C 75.32, H 4.92, N 2.44, otrzymano: C 75.46, H 4.97, N 2.29.

2-(1-(4-chlorobenzoylo)-5-metoksy-2-metylo-1*H*-indol-3-ilo)octan 3-(3-(pirydyn-3-ylo)prop-1-yn-1-ylo)fenylu (412)



Zgodnie z procedurą H produkt **412** otrzymano z sulfonu alkinylowego **500** (152 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **478** (240 mg, 0.50 mmol), używając DCE (7.5 ml) jako rozpuszczalnika. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (gradient od 30:70 do 40:60, EtOAc/heksan). Otrzymano 71 mg związku **412** w postaci jasnożółtego ciała stałego (**Wydajność = 52%**).

Temperatura topnienia: związek ulega rozkładowi w temp. >75 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30-7.29 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).

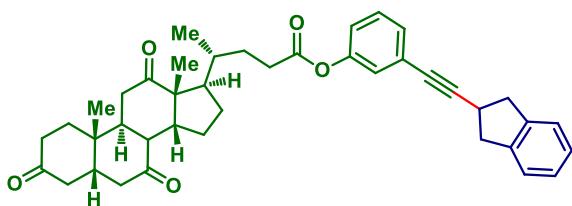
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.1, 168.4, 156.3, 150.6, 149.5, 148.3, 139.5, 136.4, 135.7, 134.0, 132.3, 131.3, 131.0, 130.6, 129.44, 129.38, 129.3, 124.7, 123.6, 121.6, 115.2, 112.0, 101.4, 87.2, 82.4, 55.9, 30.6, 23.3, 13.5.

HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_4$: 549.1581, otrzymano: 549.1572.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3033, 2928, 2834, 2233, 1760, 1683, 1601, 1478, 1427, 1358, 1321, 1242, 1222, 1153, 1125, 1089, 1066 cm^{-1} .

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_4$: C 72.19, H 4.59, N 5.10, otrzymano: C 72.01, H 4.67, N 4.94.

(4R)-((5S,9S,10S,13R,14R,17R)-10,13-dimetylo-3,7,12-trioksoheksadekahydro-1H-cyklopenta[a]fenantren-17-ylo)pentanian 3-((2,3-dihydro-1H-inden-2-ylo)etynylo)fenylu (413)



Zgodnie z procedurą H produkt **413** otrzymano z sulfonu alkinylowego **499** (163 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **357** (180 mg, 0.35 mmol), używając DCE (7.5 ml) jako rozpuszczalnika. Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (5:95, EtOAc/DCE). Otrzymano 108 mg związku **413** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 70%**).

Temperatura topnienia: 175-177 °C

$[\alpha]_D^{20} = +16.3^\circ$ ($c = 3.90$ mg/ml, CHCl_3)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.21 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 3H), 7.00-6.98 (m, 1H), 3.42 (tt, $J = 8.7, 8.0$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 15.3, 8.0$ Hz, 2H), 3.11 (dd, $J = 15.3, 8.7$ Hz, 2H), 2.93-2.85 (m, 3H), 2.63 (ddd, $J = 14.8, 8.2, 5.3$ Hz, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.38-1.95 (m, 13H), 1.87 (td, $J = 11.5, 7.2$ Hz, 1H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.32-1.26 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 212.0, 209.1, 208.8, 172.4, 150.6, 142.0, 129.3, 129.1, 126.7, 125.2, 124.7, 124.5, 121.3, 94.1, 79.8, 57.0, 51.9, 49.1, 47.0, 45.8, 45.7, 45.1, 42.9, 40.4, 38.8, 36.6, 36.1, 35.6, 35.4, 31.7, 30.8, 30.5, 27.8, 25.3, 22.0, 18.8, 12.0.

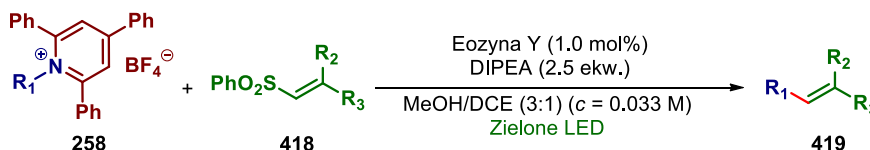
HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{NaO}_5$: 641.3243, otrzymano: 641.3238.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3067, 2960, 2877, 2230, 1759, 1712, 1153, 1123, 738.

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{O}_5$: C 79.58, H 7.49, otrzymano: C 79.53, H 7.46.

5.3.8. Procedura katalizowanej eozyną Y reakcji deaminatywnego alkenylowania

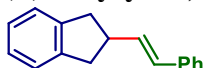
Procedura I



W probówce ze szlifem zaopatrzonej w element magnetyczny umieszczono eozynę Y (1.6 mg, 2.5 μmol , 1.0 mol%), sulfon alkenylowy (0.25 mmol, 1.0 ekw.) oraz sól pirydyniową (0.50 mmol, 2.0 ekw.), a następnie dodano MeOH (5.6 ml) i DCE (1.9 ml). Probówkę zamknięto septą i otrzymany roztwór odgazowano za pomocą trzech cykli próżnia/argon, po czym uzupełniono argonem. Następnie strzykawką dodano przez septę DIPEA (0.11 ml, 0.63 mmol, 2.5 ekw.). Naczynie reakcyjne umieszczono w fotoreaktorze i naświetlano światłem o barwie zielonej przez 40 h. Po zakończeniu reakcji do mieszaninę reakcyjną rozcieńczono za pomocą DCM (15 ml), przeniesiono do kolby kulitej i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej.

5.3.9. Charakterystyka produktów reakcji deaminatywnego alkenylowania

(*E*)-2-styrylo-2,3-dihydro-1*H*-inden (420)²⁷⁷

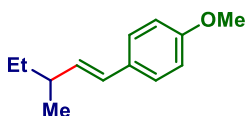


Zgodnie z procedurą I produkt **420** otrzymano z sulfonu alkenylowego **416** (61 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **357** (255 mg, 0.50 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (heksan). Otrzymano 39 mg związku **420** w postaci białego ciała stałego (*E/Z* > 99:1) (**Wydajność** = **70%**).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 3H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.48 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 15.8, 7.8 Hz, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.14 (dd, *J* = 15.4, 7.8 Hz, 2H), 2.87 (dd, *J* = 15.4, 8.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 143.1, 137.7, 134.2, 129.3, 128.7, 127.2, 126.4, 126.2, 124.5, 44.0, 39.8.

(E)-1-metoksy-4-(3-metyloprop-1-en-1-yl)benzene (421)²⁷⁸

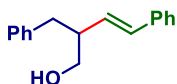


Zgodnie z procedurą I produkt **421** otrzymano z sulfonu alkenylowego **501** (68 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **464** (230 mg, 0.50 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (5:95, DCM/heksan). Otrzymano 34 mg związku **421** w postaci bezbarwnego oleju (*E/Z* > 99:1) (Wydajność = 72%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.30 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.96 (dd, *J* = 15.9, 7.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.41 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.8, 134.8, 131.0, 127.6, 127.2, 114.1, 55.4, 39.0, 30.1, 20.4, 12.0.

(E)-2-benzylo-4-fenylbut-3-en-1-ol (422)²⁷⁹

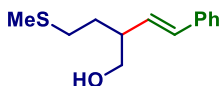


Zgodnie z procedurą I produkt **422** otrzymano z sulfonu alkenylowego **416** (61 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **467** (265 mg, 0.50 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (15:85, EtOAc/heksan). Otrzymano 39 mg związku **422** w postaci żółtego oleju (*E/Z* > 99:1) (Wydajność = 65%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.17 (m, 6H), 7.16-7.09 (m, 4H), 6.36 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 16.0, 8.2 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 10.7, 4.9 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 10.7, 7.0 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 1.14 (br s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 139.7, 137.3, 132.5, 130.8, 129.3, 128.7, 128.5, 127.5, 126.33, 126.25, 65.4, 47.6, 38.0.

(E)-2-(2-(metylotio)etylo)-4-fenylbut-3-en-1-ol (423)



Zgodnie z procedurą I produkt **423** otrzymano z sulfonu alkenylowego **416** (61 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **469** (255 mg, 0.50 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (20:80, EtOAc/heksan). Otrzymano 32 mg związku **423** w postaci żółtego oleju (*E/Z* > 99:1) (Wydajność = 58%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.37 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.53 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.99 (dd, *J* = 15.9, 8.9 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 10.6, 5.4 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 10.6, 7.4 Hz, 1H), 2.63-2.46 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.56 (br s, 1H).

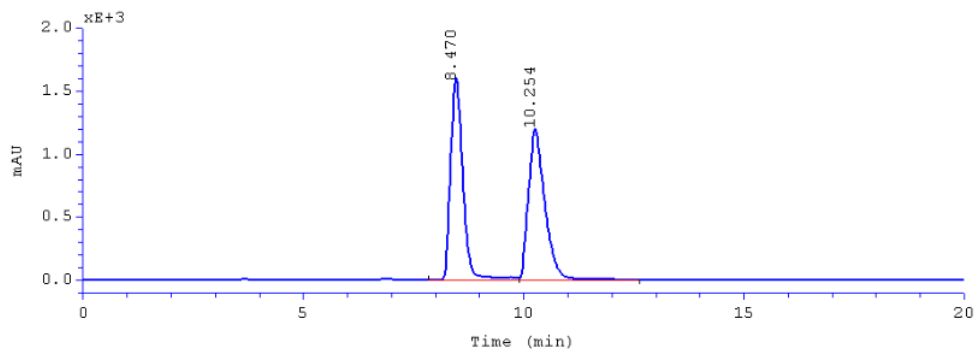
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.1, 133.2, 130.4, 128.7, 127.7, 126.3, 66.0, 45.6, 32.1, 30.7, 15.7.

HRMS (EI) [M]⁺ obliczono dla C₁₃H₁₈OS 222.1078, otrzymano: 222.1079.

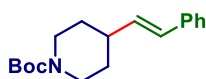
FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3389, 3080, 3057, 3025, 2916, 2870, 1648, 1598, 1493, 1447, 1071, 1033, 968, 749, 694 cm⁻¹.

Chiralne HPLC: izokratycznie, 10:90 *i*PrOH/heksan, kolumna: Chiralpak ID 00CE-UD018.

Mieszanina racemiczna



(*E*)-4-styrylopiperidyno-1-karboksylan *tert*-butylu (424)²⁸⁰

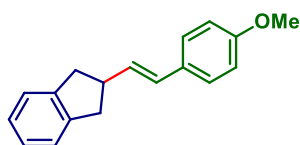


Zgodnie z procedurą I produkt **424** otrzymano z sulfonu alkenylowego **416** (61 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **463** (290 mg, 0.50 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (5:95, EtOAc/heksan). Otrzymano 32 mg związku **424** w postaci bezbarwnego oleju (*E/Z* > 99:1) (**Wydajność = 45%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.39 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.15 (dd, *J* = 16.0, 6.9 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 2.79 (td, *J* = 13.4, 2.4 Hz, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.76 (dd, *J* = 13.0, 1.9 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.39 (ddd, *J* = 24.8, 12.3, 4.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.0, 137.7, 134.5, 128.7, 128.6, 127.2, 126.2, 79.5, 43.9 (br), 39.5, 32.0, 28.6.

(*E*)-2-(4-metoksystyrylo)-2,3-dihydro-1*H*-inden (425)²⁸¹

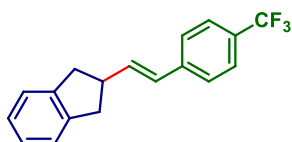


Zgodnie z procedurą I produkt **425** otrzymano z sulfonu alkenylowego **501** (68 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **357** (255 mg, 0.50 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (10:90, DCM/heksan). Otrzymano 41 mg związku **425** w postaci bezbarwnego oleju (*E/Z* > 99:1) (**Wydajność = 65%**).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 15.8, 7.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.13 (dd, $J = 15.4, 7.8$ Hz, 2H), 2.85 (dd, $J = 15.4, 8.3$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 143.2, 132.1, 130.5, 128.7, 127.3, 126.4, 124.5, 114.1, 55.4, 44.0, 39.9.

(E)-2-(4-(trifluorometylo)styrylo)-2,3-dihydro-1H-inden (426)



Zgodnie z procedurą I produkt **426** otrzymano z sulfonu alkenylowego **505** (78 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **357** (255 mg, 0.50 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (5:95, DCM/heksan). Otrzymano 57 mg związku **426** w postaci białego ciała stałego ($E/Z > 99:1$) (**Wydajność = 79%**).

Temperatura topnienia: 113-114 °C

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.50 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 15.8, 6.6$ Hz, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H), 3.15 (dd, $J = 15.5, 7.7$ Hz, 2H), 2.87 (dd, $J = 15.5, 8.0$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 142.8, 141.2 (q, $J = 1.3$ Hz), 137.0, 129.0 (q, $J = 32.4$ Hz), 128.2, 126.6, 126.3, 125.6 (q, $J = 3.8$ Hz), 124.6, 124.4 (q, $J = 270$ Hz), 43.9, 39.6.

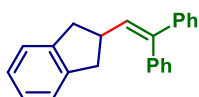
$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -62.4.

HRMS (EI) $[M]^+$ obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3$ 288.1126, otrzymano: 288.1130.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3031, 2992, 2943, 2908, 2842, 1919, 1650, 1611, 1413, 1326, 1160, 1109, 1065, 971, 815, 747 cm^{-1} .

Analiza elementarna (%) obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3$: C 74.99, H 5.24, otrzymano: C 74.89, H 5.21.

2-(2,2-difenylowinylo)-2,3-dihydro-1H-inden (427)²⁸¹

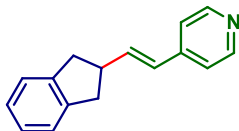


Zgodnie z procedurą I produkt **427** otrzymano z sulfonu alkenylowego **502** (80 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **357** (255 mg, 0.50 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (7.5:92.5, DCM/heksan). Otrzymano 71 mg związku **427** w postaci białego ciała stałego (**Wydajność = 96%**).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.35 (m, 2H), 7.31-7.15 (m, 10H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.21 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 3.03 (dd, $J = 15.4, 7.8$ Hz, 2H), 2.87 (dd, $J = 15.4, 8.4$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 143.2, 142.5, 141.6, 140.4, 133.7, 130.0, 128.4, 128.3, 127.4, 127.2, 127.1, 126.4, 124.4, 40.7, 40.6.

(E)-4-(2-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)winylo)pirydyna (428)



Zgodnie z procedurą I produkt **428** otrzymano z sulfonu alkenylowego **503** (61 mg, 0.25 mmol) i solipirydyniowej **357** (255 mg, 0.50 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (25:75, EtOAc/heksan). Otrzymano 46 mg związku **428** w postaci żółtego ciała stałego ($E/Z > 99:1$) (Wydajność = 83%).

Temperatura topnienia: 84-85 °C

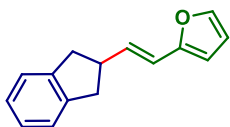
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.25-7.22 (m, 4H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.62 (dd, $J = 15.8, 8.0$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.34-3.27 (m, 1H), 3.18 (dd, $J = 15.4, 7.8$ Hz, 2H), 2.89 (dd, $J = 15.4, 7.9$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149.6, 145.5, 142.6, 139.8, 127.1, 126.6, 124.6, 121.0, 43.7, 39.4.

HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}$ 222.1283, otrzymano: 222.1288.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3067, 3022, 2986, 2935, 2899, 2839, 1649, 1598, 1415, 971, 800, 745 cm^{-1} .

(E)-4-(2-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)winylo)furan (429)



Zgodnie z procedurą I produkt **429** otrzymano z sulfonu alkenylowego **504** (59 mg, 0.25 mmol) i solipirydyniowej **357** (255 mg, 0.50 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (7.5:92.5, DCM/heksan). Otrzymano 27 mg związku **429** w postaci białego ciała stałego ($E/Z = 96:4$) (Wydajność = 52%).

Temperatura topnienia: 46-47 °C

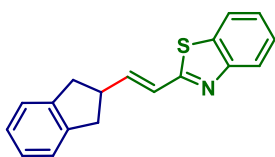
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.36 (dd, $J = 3.3$ Hz, 1.5 Hz), 6.31-6.28 (m, 1H), 6.30 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.12 (dd, $J = 15.4, 7.6$ Hz, 2H), 2.85 (dd, $J = 15.4, 8.2$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 153.2, 143.1, 141.6, 133.1, 126.5, 124.5, 118.0, 111.3, 106.7, 43.8, 39.7.

HRMS (EI) $[\text{M}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}$: 210.1045, otrzymano: 210.1050.

FT-IR (film, CH_2Cl_2) 3144, 3071, 3024, 3005, 2946, 2909, 2838, 1658, 1585, 1483, 968, 741 cm^{-1} .

(E)-4-(2-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)winylo)benzo[d]tiazol (430)



Zgodnie z procedurą I produkt **430** otrzymano z sulfonu alkenylowego **506** (75 mg, 0.25 mmol) i soli pirydyniowej **357** (255 mg, 0.50 mmol). Produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (2.5:97.5, EtOAc/heksan). Otrzymano 46 mg związku **430** w postaci jasnożółtego ciała stałego (*E/Z* = 98:2) (**Wydajność = 66%**).

Temperatura topnienia: 93-95 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.81 (dd, *J* = 15.8, 7.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.12 (dd, *J* = 15.4, 7.8 Hz, 2H), 2.86 (dd, *J* = 15.4, 7.9 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.2, 153.8, 144.4, 142.4, 134.3, 126.7, 126.3, 125.3, 124.6, 124.0, 123.0, 121.6, 43.6, 39.1.

HRMS (EI) [M]⁺ obliczono dla C₁₈H₁₅NS: 277.0925, otrzymano: 277.0919.

FT-IR (film, CH₂Cl₂) 3056, 3031, 2979, 2952, 2940, 2914, 2886, 2833, 1905, 1788, 1644, 1487, 1456, 1314, 1215, 961, 760, 746, 729, 712, 704 cm⁻¹.

6. Literatura

1. G. Ciamician, *Science* **1912**, 36, 385-394.
2. M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6898-6926.
3. C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322-5363.
4. N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10075-10166.
5. B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, 17, 522-524.
6. H. Huang, K. Jia, Y. Chen, *ACS Catal.* **2016**, 6, 4983-4988.
7. C. P. Johnston, R. T. Smith, S. Allmendinger, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2016**, 536, 322-325.
8. F. Sandfort, M. J. O'Neill, J. Cornella, L. Wimmer, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 3319-3323.
9. D. Ravelli, M. Fagnoni, A. Albini, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 97-113.
10. M. Giedyk, K. Goliszewska, D. Gryko, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 3391-3404.
11. R. Scheffold, R. Orlinski, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7200-7202.
12. H. H. Hodgson, *Chem. Rev.* **1947**, 40, 251-277.
13. T. Sandmeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 1633-1635.
14. C. H. Basch, J. Liao, J. Xu, J. J. Piane, M. P. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 5313-5316.
15. F. J. R. Klauck, M. J. James, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 12336-12339.
16. M. Yan, J. C. Lo, J. T. Edwards, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12692-12714.
17. E. G. Rozantsev, D. V. Loshadkin, *Des. Monomers Polym.* **2012**, 4, 281-300.
18. T. T. Tidwell, *Adv. Phys. Org. Chem.* **2001**, 36, 1-58.
19. T. T. Tidwell, *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Medicine*, **2012**, Wiley.
20. J. R. Partington, *A History of Chemistry*, **1970**, Macmillan.
21. A. Lavoisier, *Elements of Chemistry in New Systematic Order, Containing All Modern Discoveries*, **1790**, (tłum. R. Kerr), William Creech, Edynburg.
22. H. Kolbe, *Liebigs Ann.* **1848**, 64, 339-341.
23. H. Kolbe, *Liebigs Ann.* **1849**, 69, 257-294.
24. R. Fitting, *Liebigs Ann.* **1859**, 110, 23-45.
25. A. Borodin, *Liebigs Ann.* **1861**, 119, 121-123.
26. H. J. H. Fenton, *Chem. News* **1876**, 33, 190.
27. A. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 558-560.
28. E. Turner, *Elements of Chemistry Including the Recent Discoveries and Doctrines of the Science*, **1828**, John Grigg, Filadelfia.
29. M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757-771.
30. J. F. Norris, *Am. Chem. J.* **1901**, 25, 117-122.
31. W. Ostwald, *The Fundamental Principles of Chemistry*, **1909**, Longmas, Green, and Company.
32. W. Schlenk, T. Weickel, A. Herzenstein, *Liebigs Ann.* **1910**, 372, 1-20.
33. A. Wohl, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, 52, 51-63.
34. H. Meerwein, E. Büchner, K. van Emster, *J. Prakt. Chem.* **1939**, 152, 237-266.
35. A. J. Birch, *J. Chem. Soc.* **1944**, 430-436.
36. M. S. Kharash, F. R. Mayo, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 2468-2496.
37. W. E. Bachmann, F. Y. Wiselogle, *J. Org. Chem.* **1936**, 1, 354-382.
38. D. Griller, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 13-19.
39. E. Zavoisky, *Fizicheskii Zhurnal*, **1944**, 9, 211-245.
40. L. Michaelis, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **1939**, 7, 33-49.
41. E. F. P. Harris, W. A. Waters, *Nature* **1952**, 170, 212-213.
42. B. P. Roberts, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 25-35.
43. D. Griller, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 317-323.
44. R. S. Smith, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 502-509.
45. G. J. M. van der Kerk, J. G. Noltes, J. G. A. Luijten, *J. Appl. Chem.* **1957**, 7, 356-365.
46. F. Minisci, R. Bernardi, F. Bertini, R. Galli, M. Perchinummo, *Tetrahedron*, **1971**, 27, 3575-3579.
47. D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574-1585.
48. D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 939-941.
49. B. Giese, W. Zwick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, 17, 66-67.
50. J. Wang, H. Lundberg, S. Asai, P. Martin-Acosta, J. S. Chen, S. Brown, W. Farrell, R. Dushin, C. J. O'Donnell, A. S. Ratnayake, P. Richardson, Z. Liu, T. Qin, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *PNAS* **2018**, 115, 6404-6410.
51. R. F. Renneke, C. L. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3528-3529.
52. K. Okada, K. Okamoto, M. Oda, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8736-9738.

53. T. Mukaiyama, S. Isayama, S. Inoki, K. Kato, T. Yamada, T. Takai, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 449-452.
54. J.-S. Wang, K. J. Matyjaszewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5614-5615.
55. D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77-80.
56. D. Kalyani, K. B. McMurtrey, S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18566-18569.
57. J. Twilton, C. Le, P. Zhang, M. H. Shaw, R. W. Evans, D. W. C. MacMillan, *Nature Chem. Rev.* **2017**, *1*, 1-18.
58. C. Le, T. Q. Chen, T. Liang, P. Zhang, D. W. C. MacMillan, *Science* **2018**, *360*, 1010-1014.
59. D. J. Weix, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1767-1775.
60. F.-S. He, S. Ye, J. Wu, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 8943-8960.
61. S. W. M. Crossley, C. Obradors, R. M. Martinez, R. A. Shenvi, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8912-9000.
62. J. M. Smith, J. A. Dixon, J. N. deGruyter, P. S. Baran, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 2256-2264.
63. M. Yan, Y. Kawamata, P. S. Baran, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230-13319.
64. H. Kim, H. Kim, T. Lambert, S. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, doi: 10.1021/jacs.9b10678.
65. E. Valeur, M. Bradley, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606-631.
66. M. Oba, M. Suyama, A. Shimamura, K. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4027-4029.
67. A. Postigo, S. Kopsov, C. Ferreri, C. Chatgililoglu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5159-5162.
68. D. Crich, L. Quintero, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413-1432.
69. S. Z. Zard, *Agew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 672-685.
70. L. Chenneberg, A. Baralle, M. Daniel, L. Fensterbank, J.-P. Goddard, C. Ollivier, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2756-2762.
71. P. López-Mendoza, J. E. Díaz, A. E. Loaiza, L. D. Miranda, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5394-5502.
72. F. W. Friese, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9561-9564.
73. J. Wu, R. M. Bär, L. Guo, A. Noble, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 18830-18834.
74. B. A. Vara, N. R. Patel, G. A. Molander, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3955-3959.
75. A. J. Perkowski, C. L. Cruz, D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15684-15687.
76. C. C. Nawrat, C. R. Jamison, Y. Slutskyy, D. W. C. MacMillan, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11270-11273.
77. G. L. Lackner, K. W. Quasdorf, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15342-15345.
78. G. L. Lackner, K. W. Quasdorf, G. Pratsch, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6012-6024.
79. S. Y. Abbas, P. Zhao, L. E. Overman, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 868-871.
80. S. P. Pitre, M. Muuronen, D. A. Fishman, L. E. Overman, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3413-3418.
81. M. González-Esguevillas, J. Miró, J. L. Jeffrey, D. W. C. MacMillan, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 4222-4227.
82. Y. Slutskyy, L. E. Overman, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2564-2567.
83. W. Liu, X. Yang, Y. Gao, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8621-8627.
84. M. C. Marcotullio, V. Campagna, S. Sternativo, F. Costantino, M. Curini, *Synthesis* **2006**, *16*, 2760-2766.
85. J. Yan, J. Li, D. Cheng, *Synlett* **2007**, *15*, 2442-2444.
86. X. Lei, A. Jalla, M. A. A. Shama, J. M. Stafford, B. Cao, *Synthesis* **2015**, *17*, 2578-2585.
87. L. K. G. Ackerman, L. L. Anka-Lufford, M. Naodovic, D. J. Weix, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1115-1119.
88. K. Komeyama, R. Ohata, S. Kiguchi, I. Osaka, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6401-6404.
89. K. Komeyama, R. Tsunemitsu, T. Michiyuki, H. Yoshida, I. Osaka, *Molecules* **2019**, *24*, 1458-1469.
90. K. Komeyama, T. Michiyuki, I. Osaka, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9285-9291.
91. B. Schweitzer-Chaput, M. A. Horwitz, E. de Pedro Beato, P. Melchiorre, *Nature Chem.* **2019**, *11*, 129-135.
92. D. Mazzarella, G. Megagnano, B. Schweitzer-Chaput, P. Melchiorre, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 5876-5880.
93. S. Cuadros, M. A. Horwitz, B. Schweitzer-Chaput, P. Melchiorre, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 5484-5488.
94. E. E. Stache, A. B. Ertel, T. Rovis, A. G. Doyle, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11134-11139.
95. J.-B. Han, A. Guo, X.-Y. Tang, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 2989-2994.
96. J. D. Nguyen, B. Reiß, C. Dai, C. R. J. Stephenson, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4352-4354.
97. I. Saito, H. Ikehira, R. Kasatani, M. Watanabe, T. Matsuura, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3115-3117.
98. K. Nakajima, S. Nojima, K. Sakata, Y. Nishibayashi, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1028-1032.
99. A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1637-1638.
100. A. Gutiérrez-Bonet, J. C. Tellis, J. K. Matsui, B. A. Vara, G. A. Molander, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8004-8008.
101. J. P. Phelan, S. B. Lang, J. Sim, S. Berritt, A. J. Peat, K. Billings, L. Fan, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3723-3732.
102. L. Buzzetti, A. Prieto, S. R. Roy, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15039-15043.
103. T. van Leeuwen, L. Buzzetti, L. A. Perego, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 4953-4957.
104. E. Gandolfo, X. Tang, S. R. Roy, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 16854-16858.
105. C. Verrier, N. Alandini, C. Pezzetta, M. Moliterno, L. Buzzetti, H. B. Hepburn, A. Vega-Peñaloza, M. Silvi, P. Melchiorre, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1062-1066.
106. G. Goti, B. Bieszczad, A. Vega-Peñaloza, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1213-1217.

107. M. Rahman, A. Mukherjee, I. S. Kovalev, D. S. Kopchuk, G. V. Zyryanov, M. V. Tsurkan, A. Majee, B. C. Ranu, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, S. Santra, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2161-2214.
108. M. F. Saraiva, M. R. C. Couri, M. Le Hyaric, M. V. de Almeida, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3563-3572.
109. A. Sadeghi-Khomami, A. J. Blake, C. Wilson, N. R. Thomas, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4891-4894.
110. M. C. Corvo, M. M. A. Pereira, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 455-458.
111. S. Poigny, M. Guyot, M. Samadi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1342-1343.
112. D. H. R. Barton, M. V. de Almeida, W. Liu, T. Shinada, J. C. Jaszberenyi, H. F. Dos Santos, M. Le Hyaric, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8767-8771.
113. P. A. Procopiou, K. Biggadike, A. F. English, R. M. Farrell, G. N. Hagger, A. P. Hancock, M. V. Haase, W. R. Irving, M. Sareen, M. A. Snowden, Y. E. Solanke, C. J. Tralau-Stewart, S. E. Walton, J. A. Wood, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 602-612.
114. D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901-3924.
115. A. Kutner, M. Chodyński, M. Masnyk, J. Wicha, *Org. Process. Res. Dev.* **1998**, *2*, 290-293.
116. M. E. Attardi, M. Tadei, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3519-3522.
117. D. H. R. Barton, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2071-2072.
118. K. Okada, K. Okubo, N. Morita, M. Oda, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7377-7380.
119. S. Murarka, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1735-1753.
120. G. Pratsch, G. L. Lackner, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6025-6036.
121. J. Cornella, J. T. Edwards, T. Qin, S. Kawamura, J. Wang, C.-M. Pan, R. Gianatassio, M. A. Schmidt, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2174-2177.
122. K. M. M. Huihui, J. A. Caputo, Z. Melchor, A. M. Olivares, A. M. Spiewak, K. A. Johnson, T. A. DiBenedetto, S. Kim, L. K. G. Ackerman, D. J. Weix, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5016-5019.
123. S. Ni, A. F. Garrido-Castro, R. R. Merchant, J. N. deGruyter, D. C. Schmitt, J. J. Mousseau, G. M. Gallego, S. Yang, M. R. Collins, J. X. Qiao, K. Yeung, D. R. Langley, M. A. Poss, P. M. Scola, T. Qin, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14560-14565.
124. J. Schwarz, B. König, *Green Chem.* **2016**, *18*, 4743-4749.
125. W. Kong, C. Yu, H. An, Q. Song, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 349-352.
126. W.-M. Cheng, R. Shang, M.-C. Fu, Y. Fu, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2537-2541.
127. J. Yang, J. Zhang, L. Qi, C. Hu, Y. Chen, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5275-5278.
128. L. R. Malins, *J. Pept. Sci.* **2018**, *110*, 24049-24065.
129. D. Hu, L. Wang, P. Li, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2770-2773.
130. A. Fawcett, J. Paradeilles, Y. Wang, T. Mutsuga, E. L. Myers, V. K. Aggarwal, *Science* **2017**, *357*, 283-286.
131. L. Candish, M. Teders, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7440-7443.
132. R. Mao, A. Frey, J. Balon, X. Hu, *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 120-126.
133. R. Mao, J. Balon, X. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9501-9504.
134. R. Mao, J. Balon, X. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13624-13628.
135. C. Wang, M. Guo, R. Qi, Q. Shang, Q. Liu, S. Wang, L. Zhao, R. Wang, Z. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15841-15846.
136. M.-C. Fu, R. Shang, B. Zhao, B. Wang, Y. Fu, *Science* **2019**, *363*, 1429-1434.
137. T. Patra, S. Mukherjee, J. Ma, F. Strieth-Kalthoff, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 10514-10520.
138. T. Patra, P. Bellotti, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, doi: 10.1002/anie.201912907.
139. L. Candish, M. Freitag, T. Gensch, F. Glorius, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3618-3622.
140. J. Xie, P. Xu, H. Li, Q. Xue, H. Jin, Y. Cheng, C. Zhu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5672-5674.
141. Z. He, M. Bae, J. Wu, T. F. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14451-14455.
142. H. G. Kuivila, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 284-285.
143. H. G. Kuivila, E. J. Jr. Walsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 571-577.
144. B. Helferich, W. Schaefer, *Org. Synth.* **1929**, *9*, 32.
145. R. Adams, *Org. Synth.* **1923**, *3*, 75.
146. D. E. Ward, C. K. Rhee, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7165-7166.
147. K. Venkataraman, D. R. Wagle, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3037-3040.
148. S.-M. Xu, J.-Q. Chen, D. Liu, Y. Bao, Y.-M. Liang, P.-F. Xu, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1331-1335.
149. C.-G. Li, G.-Q. Xu, P.-F. Xu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 512-515.
150. Y. Liu, Q.-L. Wang, C.-S. Zhou, B.-Q. Xiong, P.-L. Zhang, C.-A. Yang, K.-W. Tang, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2210-2218.
151. Y. Liu, Q.-L. Wang, C.-S. Zhou, B.-Q. Xiong, P.-L. Zhang, S.-J. Kang, C.-A. Yang, K.-W. Tang, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2038-2041.
152. G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, R. Dalpozzo, E. Marcantoni, P. Melchiorre, L. Sambri, *Synthesis* **2007**, *22*, 3489-3496.

153. M. Zhang, R. Ruzi, J. Xi, N. Li, Z. Wu, W. Li, S. Yu, C. Zhu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3430-3433.
154. R. Ruzi, M. Zhang, K. Ablajan, C. Zhu, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12834-12839.
155. M. Zhang, N. Li, X. Tao, R. Ruzi, S. Yu, C. Zhu, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10228-10231.
156. F. Pettersson, G. Bergonzini, C. Cassani, C.-J. Wallentin, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7444-7447.
157. G. Bergonzini, C. Cassani, C.-J. Wallentin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14066-14069.
158. C. Chatgililoglu, D. Crich, M. Komatsu, I. Ryu, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1991-2070.
159. J. H. Penn, F. Liu, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2608-2612.
160. A. R. Norman, M. N Yousif, C. McErlean, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 3267-3298.
161. L. Capaldo, R. Riccardi, D. Ravelli, M. Fagnoni, *ACS Catal.* **2017**, *8*, 304-309.
162. M. Zhang, J. Xie, C. Zhu, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 3517-3526.
163. H. Cano-Yelo, A. Deronizier, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 2* **1984**, 1093-1098.
164. V. D. Filimonov, M. Trusova, P. Postnikov, E. A. Krasnokutskaya, Y. M. Lee, H. Y. Hwang, H. Kim, K.-W. Chi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3961-3964.
165. D. P. Hari, P. Schroll, B. König, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2958-2961.
166. K. Rybicka-Jasińska, B. König, D. Gryko, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *15*, 2104-2107.
167. P. Schroll, D. P. Hari, B. König, *ChemistryOpen* **2012**, *1*, 130-133.
168. T. Hering, D. P. Hari, B. König, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10347-10352.
169. D. P. Hari, T. Hering, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 725-728.
170. C.-J. Yao, Q. Sun, N. Rastogi, B. König, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2935-2938.
171. J. Yu, L. Zhang, G. Yan, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2625-2628.
172. L. Gu, C. Jin, J. Liu, *Green. Chem.* **2015**, *17*, 3733-3736.
173. M. N. Hopkinson, A. Tlahuext-Aca, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2261-2272.
174. X.-Z. Shu, M. Zhang, Y. He, H. Frei, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5844-5847.
175. A. Tlahuext-Aca, M. N. Hopkinson, B. Sahoo, F. Glorius, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 89-93.
176. A. Tlahuext-Aca, M. N. Hopkinson, R. A. Garza-Sanchez, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5909-5913.
177. J. Um, H. Yun, S. Shin, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 484-487.
178. N. Candeias, C. Afonso, *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 763-787.
179. Ł. W. Ciszewski, K. Rybicka-Jasińska, D. Gryko, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 432-448.
180. E. B. Womack, A. B. Nelson, *Org. Synth.* **1944**, *24*, 56.
181. I. D. Judberg, H. M. L. Davies, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 5112-5118.
182. M. Giedyk, K. Goliszewska, K. ó Proinsias, D. Gryko, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1389-1392.
183. Y. He, H. Chen, L. Li, J. Huang, T. Xiao, D. Anand, L. Zhou, *J. Photochem. Photobiol. A* **2018**, *355*, 220-225.
184. X. Huang, R. D. Webster, K. Harms, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12636-12642.
185. K. Rybicka-Jasińska, Ł. W. Ciszewski, D. Gryko, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1671-1678.
186. K. Rybicka-Jasińska, W. Shan, K. Zawada, K. M. Kadish, D. Gryko, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15451-15458.
187. Ł. W. Ciszewski, J. Durka, D. Gryko, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7028-7032.
188. J. Liao, W. Guan, B. P. Boscoe, J. W. Tucker, J. W. Tomlin, M. R. Garnsey, M. P. Watson, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3030-3033.
189. T. Zincke, G. Heuser, W. Moller, *Liebigs Ann.* **1904**, *333*, 296-345.
190. A. R. Katritzky, J. B. Bapat, R. J. Blade, B. P. Leddy, P.-L. Nie, C. A. Ramsden, S. S. Thind, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 418-425.
191. Y. Pang, D. Moser, J. Cornella, *Synthesis*, **2019**, doi: 10.1055/s-0039-1690703.
192. F. J. R. Klauck, H. Yoon, M. J. James, M. Lautens, F. Glorius, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 236-241.
193. X. Jiang, M.-M. Zhang, W. Xiong, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2402-2406.
194. J. Yi, S. O. Badir, L. M. Kammer, M. Ribagorda, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3346-3351.
195. H. Yue, C. Zhu, L. Shen, Q. Geng, K. J. Hock, T. Yuan, L. Cavallo, M. Rueping, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 4430-4435.
196. J. Wu, L. He, A. Noble, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10700-10704.
197. J. Wu, P. S. Grants, X. Li, A. Noble, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5697-5701.
198. Y. Ma, Y. Pang, J. Niski, M. Leutzsch, J. Cornella, *ChemRxiv* **2019**, doi: 10.26434/chemrxiv.11211245.
199. D. H. R. Barton, G. Bringmann, G. Lamotte, R. S. Hay-Motherwell, W. B. Motherwell, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *24*, 2291-2294.
200. L.-L. Liao, G.-M. Cao, J.-H. Ye, G.-Q. Sun, W.-J. Zhou, Y.-Y. Gui, S.-S. Yan, G. Shen, D.-G. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17338-17342.
201. G. S. C. Srikanth, S. L. Castle, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10377-10441.
202. M. A. J. Duncton, *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 1135-1161.
203. H. G. Roth, N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Synlett* **2016**, *27*, 714-723.
204. J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry* (5th ed.) **2010**, Wiley.
205. T. Mukayama, M. Araki, H. Takei, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4763-4765.

206. A. C. Wotal, D. J. Weix, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1476-1479.
207. J. Wang, B. P. Cary, P. Beyer, S. H. Gellamn, D. J. Weix, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12081-12085.
208. S. H. H. Zaidi, K. Muthukumar, S.-I. Tamaru, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8356-8365.
209. D. J. Coveney, V. F. Patel, G. Pattenden, D. M. Thompson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2721-2728.
210. M. Giedyk, H. Shimakoshi, K. Goliszewska, D. Gryko, Y. Hisaeda, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 8340-8346.
211. A. Roglans, A. Pla-Quintana, M. Moreno-Mañas, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622-4643.
212. I. Ghosh, L. Marzo, A. Das, R. Shaikh, B. König, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1566-1577.
213. P. Thirumurugan, D. Matysiuk, K. Jozwiak, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4905-4979.
214. Y. Liu, J. W. Y. Lam, B. Z. Tang, *Nat. Sci. Rev.* **2015**, *2*, 493-509.
215. R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.
216. L. Huang, A. M. Olivares, D. J. Weix, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11901-11905.
217. H. Huang, G. Zhang, Y. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7872-7876.
218. A. Noble, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11602-11605.
219. Y. Amaoka, M. Nagamoto, M. Watanabe, K. Tao, S. Kamijo, M. Inoue, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4339-4345.
220. W. Guan, J. Liao, M. P. Watson, *Synthesis* **2018**, *50*, 3231-3237.
221. T. Shen, Z.-G. Zhao, Q. Yu, H.-J. Xu, *J. Photochem. Photobiol.* **1989**, *47*, 203-212.
222. J.-T. Ling, Y.-J. Jang, Y.-K. Shih, S.-R. Hu, C.-M. Chu, C.-F. Yao, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6021-6028.
223. C.-M. Chu, J.-T. Liu, W.-W. Lin, C.-F. Yao, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 47-52.
224. K. Goliszewska, K. Rybicka-Jasińska, J. Szurmak, D. Gryko, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15834-15844.
225. A. Potrzęsaj, M. Ociepa, O. Baka, G. Spólnik, D. Gryko, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, doi: 10.1002/ejoc.201901137.
226. K. Goliszewska, K. Rybicka-Jasińska, J. A. Clark, V. I. Vullev, D. Gryko, *ChemRxiv* **2019**, doi: 10.26434/chemrxiv.8966048.
227. C. Zhu, H. Yue, B. Maity, I. Atodiresei, L. Cavallo, M. Rueping, *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 678-687.
228. L. Werthemann, *Untersuchungen an Kobalt(II)- und Kobalt(III)-Complexen des Cobyrynsäure-heptamethylesters*, **1968**, E. T. H. Zurych.
229. D. S. Pedersen, C. Rosenbohm, *Synthesis* **2001**, *16*, 2431-2434.
230. L. J. Allen, P. J. Cabrera, M. Lee, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5607-5610.
231. S. Specklin, J. Cossy, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3302-3308.
232. S. Kim, H. Chang, W. J. Kim, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1751-1752.
233. J. H. Penn, L. Fang, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2608-2612.
234. D. S. Sharada, A. Z. Muresan, K. Muthukumar, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3500-3510.
235. N. V. Chizhova, R. S. Kumeer, N. Z. Mamardashvili, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2013**, *58*, 836-840.
236. D. K. Dogutan, M. Ptaszek, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6187-6201.
237. R. West, C. Panagabko, J. Atkinson, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2883-2892.
238. T. Mitamura, A. Nomoto, M. Sonoda, A. Ogawa, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 9983-9988.
239. J. Jiang, J. Liu, L. Yang, Y. Shao, J. Cheng, X. Bao, X. Wan, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 14728-14731.
240. S. Si, C. Wang, N. Zhang, G. Zou, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4364-4370.
241. X.-W. Lan, N.-X. Wang, C.-B. Bai, C.-L. Lan, T. Zhang, S.-L. Chen, Y. Xing, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5986-5989.
242. A. Bhunia, S. R. Yetra, S. S. Bhojgude, A. T. Biju, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2830-2833.
243. X. Fan, Y. He, L. Cui, X. Zhang, J. Wang, *Green Chem.* **2011**, *13*, 3218-3223.
244. M. Schedler, D.-S. Wang, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2585-2589.
245. R. S. Rohokale, B. Koenig, D. D. Dhavale, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7121-7126.
246. Y. Liu, Y. Li, Y. Qi, J. Wan, *Synthesis* **2010**, *24*, 4188-4192.
247. P. D. Woodgate, H. S. Sutherland, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *628*, 155-168.
248. F. L. Yu, R.-L. Zhang, C.-X. Xie, S.-T. Yu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9145-9150.
249. M. L. Bannasar, T. Roca, R. Grier, M. Bassa, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*,
250. S.-I. Usugi, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 2049-2052.
251. J. E. Baldwin, R. M. Adlington, A. U. Jain, J. N. Kolhe, M. W. D. Perry, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4247-4252.
252. K. Dimroth, C. Reichardt, K. Vogel, *Org. Synth.* **1969**, *49*, 121.
253. A. R. Katritzky, R. C. Patel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2901-2903.
254. S. A. Said, A. Fiksdahl, *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 1947-1951.
255. J. Agejas, A. M. Cuadro, M. Pastor, J. J. Vaquero, J. L. Garcia-Navio, J. Alvarez-Builla, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12425-12438.
256. A. R. Katritzky, O. Rubio, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 448-454.
257. H. Cheng, L. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11775-11779.
258. J. Meesin, P. Katrun, C. Pareseecharoen, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, D. Soorukram, C. Kuhakarn, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2744-2752.
259. P. Chen, C. Zhu, R. Zhu, W. Wu, H. Jiang, *Chem. Asian J.* **2017**, *12*, 1875-1878.

260. L. Wang, W. Wei, D. Yang, H. Cui, H. Yue, H. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4799-4802.
261. J. Liu, S. Krajangsri, T. Singh, G. De Serriis, N. Chumnanvej, H. Wu, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14470-14475.
262. C. C. Chen, J. Waser, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 736-739.
263. R. T. H. Linstadt, C. A. Peterson, D. J. Lippincott, C. I. Jette, B. C. Lipshutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4159-4163.
264. J. Dong, J. Xu, *Synthesis* **2018**, *50*, 2407-2415.
265. C. Yang, J.-D. Yang, Y.-H. Li, X. Li, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12357-12363.
266. Q.-Q. Zhou, W. Guo, W. Ding, X. Wu, X. Chen, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11196-11199.
267. J. Yi, X. Lu, Y.-Y. Sun, B. Xiao, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12409-12413.
268. Y. Uenoyama, T. Fukuyama, K. Morimoto, O. Nobuta, H. Nagai, I. Ryu, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 2483-2494.
269. T. Ooi, N. Kagoshima, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5754-5755.
270. P. Wu, M. Jia, W. Lin, S. Ma, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 554-557.
271. C. Li, W. Li, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2533-2535.
272. R. Erenler, J.-F. Biellmann, *J. Chin. Chem. Soc.* **2007**, *54*, 103-108.
273. J. Choe, J. Yang, K. Park, T. Palani, S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6908-6912.
274. X. Wang, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2977-2980.
275. H. Huang, G. Zhang, L. Gong, S. Zhang, Y. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2280-2283.
276. C. Torborg, J. Hunag, T. Schulz, B. Schaeffner, A. Zapf, A. Spannenberg, A. Borner, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1329-1336.
277. S. Sumino, M. Uno, H.-J. Huang, Y.-K. Wu, I. Ryu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1078-1081.
278. H. Shi, W. Dai, B. Weng, S. Cao, *Organometallics* **2018**, *37*, 459-463.
279. H. Kim, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398-399.
280. M. Koy, F. Sandfort, A. Tlahuext-Aca, L. Quach, C. G. Daniliuc, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 4552-4555.
281. H. Huang, K. Jia, Y. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1881-1884.



B. Org. 418/20

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

Org.-B.418/20



80000000341321