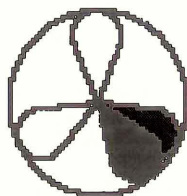


ROZPRAWA  
DOKTORSKA

Dostęp ograniczony



Instytut Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk



Anna Wojtasiewicz

Praca Doktorska

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

## Badanie reakcji $\gamma$ -halokarboanionów i ich analogów

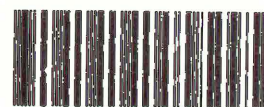
Promotor:  
Prof. Mieczysław Mąkosza

wykonana w Instytucie Chemii Organicznej PAN  
w Warszawie w latach 2004 - 2008

H.N. Kozł

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.312/09



8000000297420





B. Org. 312/09



*Składam serdeczne podziękowania  
Panu Profesorowi Mieczysławowi Mąkoszy  
za wszechstronną pomoc i życzliwość  
w trakcie wykonywania niniejszej pracy*



*Dziękuję wszystkim koleżankom i kolegom  
z zespołu XXIII  
za niepowtarzalną atmosferę ;-)  
oraz okazane wsparcie i owocną współpracę.*



## SPIS TREŚCI

<b>WSTĘP I CEL PRACY</b>	4
<b>CZĘŚĆ LITERATUROWA</b>	6
1. Reakcje $\gamma$ -halokarboanionów	6
1.1 Synteza podstawionych tetrahydrofuranów	6
1.1.1 Wstęp	6
1.1.2 Wpływ grup elektronoakceptorowych stabilizujących karboaniony na wydajność i diastereoselektywność międzycząsteczkowych reakcji $\gamma$ -halokarboanionów	7
1.1.3 Wpływ rodzaju grupy opuszczającej na konkurencję procesów wewnątrz- i międzycząsteczkowych	12
1.1.4 Reakcje $\gamma$ -chlorokarboanionów zawierających podstawniki w pozycji $\alpha$ , $\beta$ lub $\gamma$	14
1.1.5 Próby indukcji asymetrycznej w międzycząsteczkowych reakcjach $\gamma$ -halokarboanionów	16
1.1.6 Synteza podstawionych alkenów oraz benzylicylopropanów w wyniku reakcji olefinacji Julia-Kocińskiego	17
1.2 Synteza podstawionych pirolidyn	18
1.3 Synteza podstawionych cyklopentanów	19
1.4 Reakcje z innymi czynnikami elektrofilowymi	20
1.5 Kwasowość prekursorów $\gamma$ -halokarboanionów	21
2. Metody otrzymywania tetrahydrofuranów, pirolidyn oraz cyklopentanów	23
2.1 Reakcje przebiegające z wytworzeniem nowych wiązań węgiel-heteroatom	23
2.1.1 Reakcje katalizowane metalami przejściowymi	23
2.1.2 Reakcje katalizowane zasadami	28
2.1.3 Reakcje katalizowane kwasami Lewisa	29
2.1.4 Reakcje przebiegające według mechanizmu rodnikowego	30
2.2 Reakcje przebiegające z wytworzeniem nowych wiązań węgiel-węgiel	31
3. Reakcje podstawienia nukleofilowego $S_N2'$	36
3.1 Stereochemia procesu	37
3.2 Reakcje międzycząsteczkowego podstawienia nukleofilowego $S_N2'$	38
3.3 Reakcje wewnątrzcząsteczkowej substytucji $S_N2'$	41
3.3.1 Reguły zamykania pierścieni w wewnątrzcząsteczkowych reakcjach substytucji nukleofilowej typu $S_N2'$	41
3.3.2 Wykorzystanie wewnątrzcząsteczkowych reakcji $S_N2'$ w syntezie organicznej	42

3.3.3 Reakcje karboanionów z 1,4-dichloro- <i>E</i> -but-2-enem oraz 1,4-dichloro- <i>Z</i> -but-2-enem	44
<b>BADANIA WŁASNE</b>	46
4. Wstęp	46
5. Badanie relacji szybkości reakcji wewnątrz- i międzycząsteczkowej karboanionów zawierających w pozycji $\gamma$ grupę difenylofosfinoksylogową	49
5.1 Synteza substratów	50
5.2 Reakcje karboanionów związków <b>1</b> i <b>2</b> bez udziału zewnętrznego elektrofila	51
5.3 Reakcje karboanionów <b>1</b> <sup>-</sup> i <b>2</b> <sup>-</sup> z aldehydami i ketonami	52
6. Badanie wpływu podstawników w pozycji $\gamma$ $\gamma$ -halokarboanionów na relacje szybkości reakcji wewnątrz- i międzycząsteczkowej	56
6.1 Reakcje sulfonu 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyloвого ( <b>3</b> )	56
6.1.1 Otrzymywanie sulfonu 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyloвого ( <b>3</b> )	56
6.1.2 Reakcje karboanionu <b>3</b> <sup>-</sup> bez udziału zewnętrznego elektrofila	57
6.1.3 Reakcje karboanionu <b>3</b> <sup>-</sup> z aldehydami	58
6.2 Reakcje sulfonu 3-chlorobutylo-fenyloвого ( <b>4</b> )	60
6.2.1 Otrzymywanie sulfonu 3-chlorobutylo-fenyloвого ( <b>4</b> )	60
6.2.2 Reakcje karboanionu <b>4</b> <sup>-</sup> bez udziału zewnętrznego elektrofila	60
6.2.3 Reakcje karboanionu <b>4</b> <sup>-</sup> z aldehydami	61
6.2.4 Reakcje karboanionu <b>4</b> <sup>-</sup> z akceptorami Michaela	64
6.3 Reakcje sulfonu 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyloвого ( <b>5</b> )	66
6.3.1 Otrzymywanie sulfonu 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyloвого ( <b>5</b> )	66
6.3.2 Reakcje karboanionu <b>5</b> <sup>-</sup> bez udziału zewnętrznego elektrofila	67
6.3.3 Reakcje karboanionu <b>5</b> <sup>-</sup> z aldehydami	67
6.4 Porównanie reakcji karboanionów sulfonów 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyloвого ( <b>3</b> ), 3-chlorobutylo-fenyloвого ( <b>4</b> ) oraz 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyloвого ( <b>5</b> )	69
6.4.1 Reakcje karboanionów <b>3</b> <sup>-</sup> , <b>4</b> <sup>-</sup> oraz <b>5</b> <sup>-</sup> bez udziału zewnętrznego elektrofila	69
6.4.2 Reakcje <b>3</b> <sup>-</sup> , <b>4</b> <sup>-</sup> oraz <b>5</b> <sup>-</sup> z aldehydami	71
6.4.3 Reakcje <b>3</b> <sup>-</sup> , <b>4</b> <sup>-</sup> oraz <b>5</b> <sup>-</sup> z akceptorami Michaela	72
7. Badanie reakcji analogów $\gamma$ -chlorokarboanionów zawierających wiązanie podwójne w łańcuchu węglowym	73
7.1. Badanie reakcji izomerów <i>E</i> i <i>Z</i> 1-chloro-5-fenylosulfonylo-pent-2-enu	73
7.1.1 Reakcje 1-chloro-5-fenylosulfonylo- <i>E</i> -pent-2-enu ( <b>7</b> )	73
7.1.1.1 Synteza 1-chloro-5-fenylosulfonylo- <i>E</i> -pent-2-enu ( <b>7</b> )	73
7.1.1.2 Badanie wytwarzania i reakcji karboanionu <b>7</b> <sup>-</sup> bez udziału zewnętrznego elektrofila	76

7.1.1.3 Reakcje karboanionu <b>7<sup>-</sup></b> z aldehydami	77
7.1.1.4 Reakcje karboanionu <b>7<sup>-</sup></b> z akceptorami Michaela	79
7.1.2 Reakcje 1-chloro-5-fenylosulfonylo- <i>Z</i> -pent-2-enu ( <b>8</b> )	80
7.1.2.1 Synteza 1-chloro-5-fenylosulfonylo- <i>Z</i> -pent-2-enu ( <b>8</b> )	80
7.1.2.2 Reakcje karboanionu <b>8<sup>-</sup></b> bez udziału zewnętrznego elektrofila	81
7.1.2.3 Reakcje karboanionu <b>8<sup>-</sup></b> z aldehydami	82
7.1.2.4 Reakcje karboanionu <b>8<sup>-</sup></b> z akceptorami Michaela	83
7.1.3 Porównanie reakcji karboanionów 1-chloro-5-fenylosulfonylo- <i>E</i> -pent-2-enu ( <b>7</b> ) i 1-chloro-5-fenylosulfonylo- <i>Z</i> -pent-2-enu ( <b>8</b> )	83
7.1.3.1 Reakcje karboanionów <b>7<sup>-</sup></b> oraz <b>8<sup>-</sup></b> bez udziału zewnętrznego elektrofila	83
7.1.3.2 Reakcje karboanionów <b>7<sup>-</sup></b> i <b>8<sup>-</sup></b> z aldehydami	85
7.1.3.3 Reakcje karboanionów <b>7<sup>-</sup></b> oraz <b>8<sup>-</sup></b> z akceptorami Michaela	86
7.2 Reakcje $\alpha,\beta$ -winylogów $\gamma$ -halokarboanionów	87
7.2.1. Synteza związków modelowych	87
7.2.2 Badanie reakcji karboanionów <b>9<sup>-</sup></b> i <b>10<sup>-</sup></b> bez udziału zewnętrznego elektrofila	88
7.2.3 Reakcje karboanionów <b>9<sup>-</sup></b> i <b>10<sup>-</sup></b> z aldehydami	88
8. Reakcje $\gamma$ -halokarboanionów zawierających w swej strukturze drugie centrum elektrofilowe	91
<b>PODSUMOWANIE I WNIOSKI</b>	100
<b>OPISY EKSPERYMENTÓW ORAZ DANE ANALITYCZNE NOWYCH ZWIĄZKÓW</b>	102
Część eksperymentalna do rozdziału 5	103
Część eksperymentalna do rozdziału 6	111
Część eksperymentalna do rozdziału 7	129
Część eksperymentalna do rozdziału 8	149
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	165



## WSTĘP I CEL PRACY

Jednym z ważnych zadań współczesnej chemii organicznej jest stereoselektywna synteza nowych związków chemicznych, takich jak produkty naturalne, leki czy barwniki, z wysokimi wydajnościami. Wiele z tych związków zawiera pierścienie karbo- i heterocykliczne, dlatego też tworzenie tego typu układów jest jednym z głównych obszarów zainteresowań chemików organicznych. Znanych jest wiele metod syntezy układów pierścieniowych wykorzystujących cyklizacje kationowe, rodnikowe i anionowe, jak również katalizę jonami metali oraz reakcje pericykliczne takie jak cykloaddycje, przegrupowania sigmatropowe czy też reakcje elektrocykliczne.

Karboaniony zawierające atom halogenu są bardzo interesującymi substratami w wielu reakcjach, ponieważ w cząsteczkach takich karboanionów występuje zarówno silne centrum nukleofilowe, jak i dobra grupa opuszczająca.

Najbardziej znane są reakcje  $\alpha$ -halokarboanionów od dawna wykorzystywane w międzycząsteczkowych reakcjach zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru (VNS),<sup>1,2,3</sup> reakcji Darzens'a,<sup>4</sup> syntezie cyklopropanów<sup>5,6</sup> i innych. Niektóre  $\alpha$ -halokarboaniony, zwłaszcza te niestabilizowane grupami elektronoakceptorowymi, mogą ulegać dysocjacji z odejściem anionu chlorkowego dając karbeny.<sup>7</sup>

Jedynymi znanymi reakcjami  $\beta$ -halokarboanionów jest szybka eliminacja anionu halogenkowego przebiegająca zgodnie z mechanizmem E1cb i prowadząca do alkenów.<sup>8</sup>

$\gamma$ -Halokarboaniony ulegają szybkiej wewnątrzcząsteczkowej reakcji prowadzącej do cyklopropanów. Proces ten jest często nazywany  $\gamma$ -eliminacją.<sup>9</sup> Znane są również procesy wewnątrzcząsteczkowego podstawienia połączone z następczym szybkim procesem transformacji początkowo utworzonego pierścienia karbo- lub heterocyklicznego, jak ma to miejsce w reakcji Favorskiego ketonów  $\alpha$ -halodialkylowych<sup>10</sup> czy przegrupowaniu Ramberga-Bäcklunda sulfonów  $\alpha$ -halodialkylowych.<sup>11,12</sup>

Również reakcje  $\delta$ -halokarboanionów reprezentowane są głównie przez procesy wewnątrzcząsteczkowe, w wyniku których tworzą się pochodne cyklobutanu.<sup>13,14</sup>

$\delta$ -Halokarboaniony mogą również reagować międzycząsteczkowo z aktywnymi elektrofilami z utworzeniem pochodnych tetrahydropirany.<sup>15</sup>

Badania nad międzycząsteczkowymi reakcjami  $\gamma$ -halokarboanionów rozpoczął Makosza ze współpracownikami<sup>16</sup> po dokonaniu obserwacji, że reakcja 4-chlorobutyroniryli z aldehydami w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego (ang. *Phase Transfer*



*Catalysis, PTC*)<sup>17</sup> pozwala na otrzymanie 2-arylo-3-cyjano-tetrahydrofuranów. Następnie tematykę tę podjęli Marek Judka<sup>18</sup> oraz Michał Barbasiewicz<sup>19</sup> w ramach prac doktorskich przeprowadzając systematyczne badania reakcji różnych  $\gamma$ - oraz  $\delta$ -halokarboanionów z elektrofilami. Stwierdzili oni między innymi, że powodzenie reakcji międzycząsteczkowych zależy od relacji szybkości dwóch konkurencyjnych procesów: wewnątrzcząsteczkowej substytucji 1,3- w halokarboanionie oraz addycji karboanionu do elektrofila i następczego podstawienia 1,5- halogenu.

Moim zadaniem było ustalenie jak różne czynniki będą wpływały na tą konkurencję. W ramach badań zajęłam się reakcjami  $\gamma$ -halokarboanionów i ich analogów zawierających różne grupy opuszczające, dodatkowe podstawniki w pozycji  $\gamma$ , oraz wiązanie podwójne w łańcuchu węglowym, rozdzielające grupę elektronoakceptorową oraz grupę opuszczającą. Ponadto zbadalam możliwość tworzenia układów policyklicznych w jednym kroku syntetycznym w reakcjach prekursorów zawierających w swej strukturze zarówno fragment prekursora  $\gamma$ -halokarboanionu jak również centrum elektrofilowe.

## CZEŚĆ LITERATUROWA

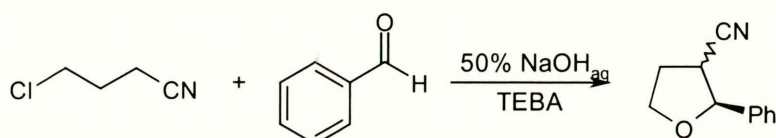
### 1. Reakcje $\gamma$ -halokarboanionów

#### 1.1 Synteza podstawionych tetrahydrofuranów

##### 1.1.1 Wstęp

$\gamma$ -Halokarboaniony są krótko żyjącymi indywiduami chemicznymi, które ulegają szybkiemu wewnątrzcząsteczkowemu podstawieniu prowadzącemu do pochodnych cyklopropanów.<sup>20</sup> Z uwagi na dużą szybkość tej reakcji, często zwanej  $\gamma$ -eliminacją, międzycząsteczkowe reakcje  $\gamma$ -halokarboanionów były praktycznie nieznane. Dopiero badania prowadzone w zespole Mąkoszy<sup>16</sup> wykazały, że możliwe są reakcje  $\gamma$ -halokarboanionów z zewnętrznymi elektrofilami.

Pierwsze próby reakcji karboanionu 4-chlorobutyronitrylu z aldehydami aromatycznymi prowadzone były w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego (PTC). Karboanion wytwarzany był działaniem stężonego wodnego roztworu NaOH na mieszaninę nitylu i aldehydu w obecności katalizatora – chlorku benzylotrietyloamoniowego. W wyniku reakcji międzycząsteczkowej tego karboanionu powstawały 2-arylo-3-cyjano-tetrahydrofurany z umiarkowanymi wydajnościami.

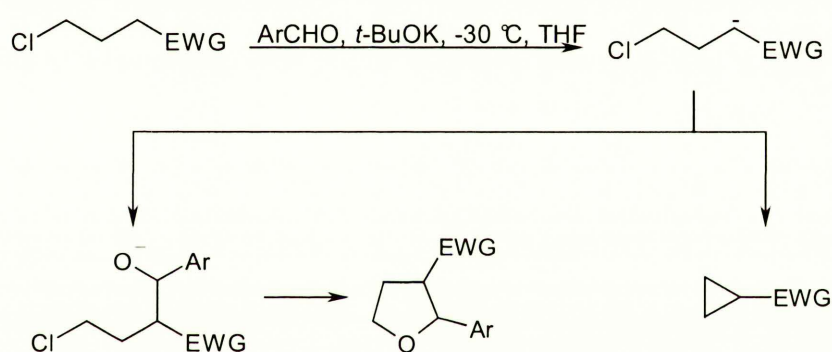


Schemat 1

Ponieważ prowadzenie reakcji w warunkach PTC nie stwarzało dużych możliwości modyfikacji parametrów reakcji, Judka<sup>18</sup> w ramach swej pracy doktorskiej zajął się poszukiwaniami układu reakcyjnego zapewniającego możliwość zmiany warunków w szerokim zakresie, co umożliwiłoby lepszą kontrolę reakcji i osiągnięcie wyższych wydajności tetrahydrofuranów. Stwierdził on, że najlepsze wyniki w reakcjach prekursorów  $\gamma$ -halokarboanionów z aldehydami uzyskuje się prowadząc reakcje w tetrahydrofuranie wobec *t*-butanolanu potasowego lub LDA.

### 1.1.2 Wpływ grup elektroakceptorowych stabilizujących karboaniony na wydajność i diastereoselektywność międzycząsteczkowych reakcji $\gamma$ -halokarboanionów

Jako związki modelowe, pozwalające zbadać wpływ rodzaju grupy stabilizującej karboaniony na wydajność i stereochemię powstających podstawionych tetrahydrofuranów, Judka<sup>21</sup> wybrał 4-chlorobutyronitryl, sulfon 3-chloropropylowy oraz ester *tert*-butylowy kwasu 4-chloromasłowego. Stwierdził, że karboaniony tych związków wytwarzane działaniem *t*-BuOK w THF w niskiej temperaturze tworzą pochodne cyklopropanów z ilościowymi wydajnościami. Gdy odpowiednie  $\gamma$ -chlorokarboaniony generowane były w obecności aldehydów, powstawały oczekiwane 2,3-dipodstawione-tetrahydrofurany. W tych warunkach konkurujące podstawienie wewnątrzcząsteczkowe przebiegało w niewielkim stopniu.



Dla reakcji z PhCHO

EWG	Wydajność [%]	
	Cyklopropan	Tetrahydrofuran
CN	11	78
SO <sub>2</sub> Ph	-	95
COOBu <sup>t</sup>	15	64

Schemat 2

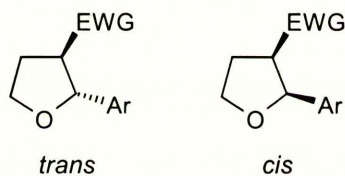
W wyniku reakcji aldehydów aromatycznych oraz aldehydu cynamonowego z karboanionami nitrylu oraz sulfonu, podstawione tetrahydrofurany powstawały z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami, choć odpowiednie cyjano-tetrahydrofurany zawsze z nieco niższymi niż odpowiednie fenylosulfonylo-tetrahydrofurany. Większy też był udział cyklopropanu - produktu substytucji 1,3-. Przyczyną tego zjawiska jest



prawdopodobnie mniejszy efekt stabilizacyjny, jaki na karboanion wywiera grupa cyjanowa, i w związku z tym wyższa nukleofilowość karboanionu, co sprzyja procesowi wewnątrzcząsteczkowego podstawienia. Gorsze rezultaty otrzymane dla pochodnej estrowej spowodowane są prawdopodobnie efektami elektronowymi związanymi z odmiennym charakterem stabilizacji karboanionu przez grupę estrową.

Konkurencja między reakcją wewnątrz- i międzycząsteczkową jest zależna od stężenia reagentów i można ją przesunąć na korzyść addycji zewnętrznego elektrofila do karboanionu w wyniku zwiększenia stężenia substratów w mieszaninie reakcyjnej oraz zastosowanie większego nadmiaru partnera elektrofilowego. Zamiana rozpuszczalnika na bardziej polarny, DMF, powodowała natomiast przyspieszenie wewnątrzcząsteczkowego podstawienia prowadzącego do cyklopropanu, co było spowodowane słabszą asocjacją przeciwjonu z karboanionem i wzrostem jego nukleofilowości.

2,3-Dipodstawione tetrahydrofurany mogą występować w postaci dwóch izomerów geometrycznych, gdzie grupa elektronoakceptorowa i arylowa lub alkilowa pochodząca z aldehydu są w stosunku do siebie w relacji *cis* lub *trans*.



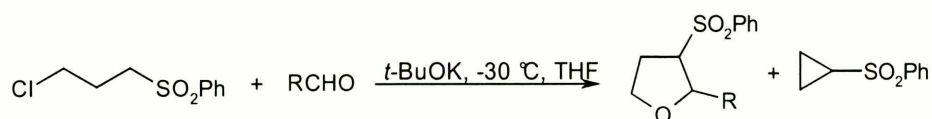
Schemat 3

W przypadku reakcji 4-chlorobutyronitrylu z aldehydami otrzymywano mieszaninę izomerów *trans:cis* w proporcji około 4:1. Reakcje otrzymywania tetrahydrofuranów zawierających większe przestrzennie grupy elektronoakceptorowe: fenylosulfonową i *tert*-butoksykarboksylową, cechowała większa diastereoselektywność – tworzyły się wyłącznie izomery *trans*.

Możliwe było również przeprowadzenie reakcji  $\gamma$ -chlorokarboanionów z aldehydami alifatycznymi, jednakże wydajności tetrahydrofuranów były znacznie niższe, zwłaszcza w przypadku aldehydów zawierających kwaśne protony w pozycji  $\alpha$  do grupy karbonylowej. Jako stosunkowo silne CH kwasy aldehydy te mogły ulegać w warunkach reakcji deprotonowaniu i następczej reakcji aldolowej. Reakcja z aldehydem piwalowym, nie zawierającym kwaśnych protonów  $\alpha$ , prowadziła do podstawionego tetrahydrofuranu z wydajnością podobną do uzyskiwanej w reakcjach karboanionów z aldehydami



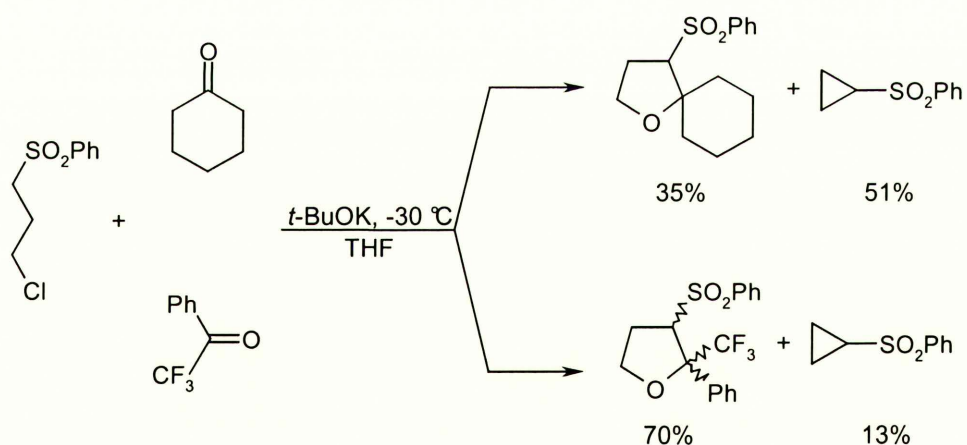
aromatycznymi. Nieznaczny spadek wydajności może być związany z niższą elektrofilowością tego aldehydu w porównaniu z aldehydami aromatycznymi.



R	Wydajność [%]	
	Tetrahydrofuran	Cyklopropan
s-Bu	35	62
t-Bu	76	10

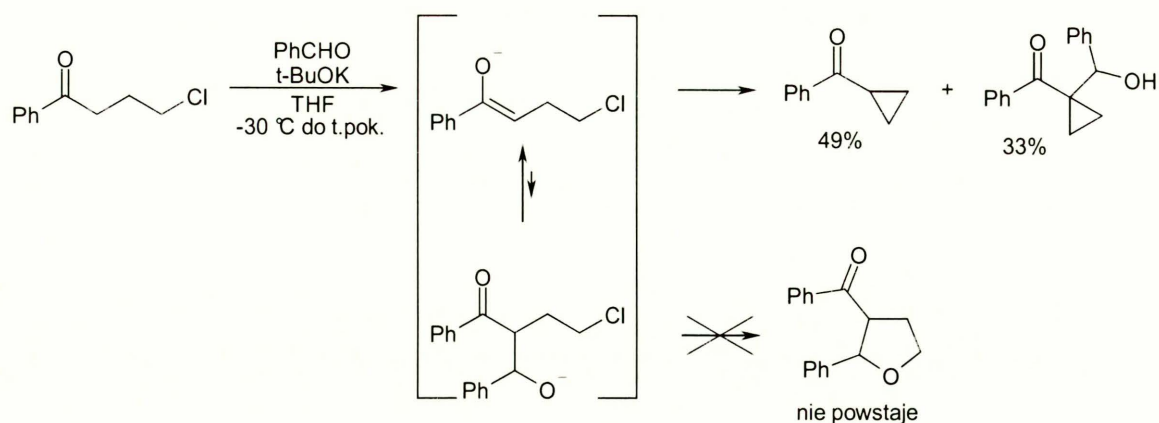
Schemat 4

Karboanion sulfonu 3-chloropropylu-fenyłowego może reagować również z ketonami, jednak wydajności 2,2,3-tripodstawionych tetrahydrofuranów są niższe niż w przypadku analogicznych reakcji z udziałem aldehydów. Przyczyną niższych wydajności są duże zawady steryczne stwarzane przez dodatkowy podstawnik przy grupie karbonylowej, jak również niższa elektrofilowość grupy karbonylowej w porównaniu z aldehydami.<sup>21</sup>



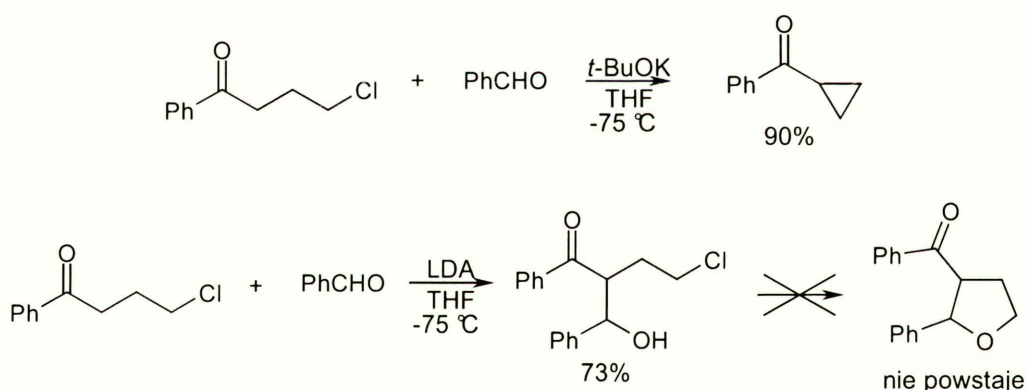
Schemat 5

Reakcja 4-chlorobutyrofenonu z aldehydem benzoesowym prowadzona w standardowych warunkach, *t*-BuOK, THF, -30 °C do t.pok., nie prowadziła do pochodnej tetrahydrofuranu, lecz do mieszaniny dwóch produktów: cyklopropanu powstającego z wydajnością 49%, oraz jego pochodnej  $\alpha$ -hydroksybenzylowej (33%).



Schemat 6

Obniżenie temperatury reakcji 4-chlorobutyrofenonu z aldehydem benzoowym do  $-75\text{ }^\circ\text{C}$  pozwoliło na otrzymanie wyłącznie benzoilcyklopropanu z wydajnością 90%, natomiast w reakcji karboanionu wytworzonego działaniem LDA z benzaldehydem przeprowadzonej w tej samej temperaturze powstawał produkt addycji aldolowej z wydajnością 73%.<sup>22</sup>

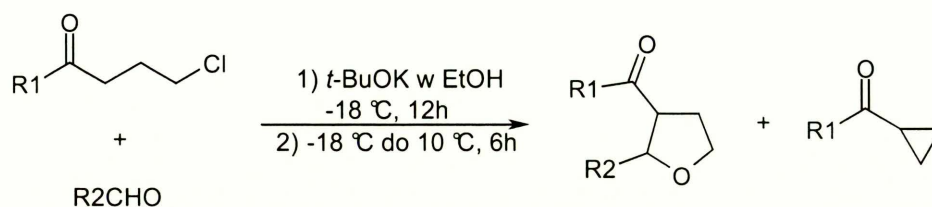


Schemat 7

Próby cyklizacji adduktu 4-chlorobutyrofenonu z benzaldehydem, mimo zmiany wielu czynników (podwyższenie temperatury, dodatek czynnika kompleksującego kationy litowe, wymiana kationu litowego na tetrabutylamoniowy, wydłużenie czasu reakcji) nie doprowadziły do uzyskania choćby śladów produktu cyklizacji. Również poddanie wydzielonego adduktu reakcji w warunkach, w których cyklizacja powinna przebiegać bez zakłóceń, nie pozwalało na otrzymanie pochodnej tetrahydrofuranu; jedynym produktem była pochodna cyklopropanu, powstająca w wyniku reakcji retro-aldolowej. Analiza czynników mogących sprzyjać addycji aldolowej wykazały, że odpowiednim medium reakcyjnym powinien być rozpuszczalnik protonowy, który umożliwiłby stabilizację powstającego adduktu aldolowego poprzez tworzenie wiązań wodorowych, a

jednocześnie proces cyklizacji do pochodnej tetrahydrofuranu, chociaż spowolniony przez solwatację, byłby w dalszym ciągu możliwy.

Rzeczywiście, reakcje prowadzone w układzie *t*-BuOK/etanol pozwoliły na otrzymanie pochodnych tetrahydrofuranów z umiarkowanymi i dobrymi wydajnościami.



Schemat 8

Odmienne zachowanie 4-chlorobutyrofenonu w reakcji z benzaldehydem prowadzonej w tetrahydrofuranie w stosunku do reakcji prowadzonej w etanolu może wynikać z niskiej nukleofilowości powstającego enolanu. Rozpuszczalnik protonowy stabilizuje powstający addukt aldolowy poprzez tworzenie wiązań wodorowych, a jednocześnie umożliwia proces cyklizacji do pochodnej tetrahydrofuranu. Inna interesująca obserwacja to zmniejszenie wydajności podstawionych tetrahydrofuranów w wyniku obecności podstawników akceptorowych w pierścieniu aromatycznym ketonu, natomiast obecność podstawników donorowych tą wydajność zwiększa. Koreluje to z nukleofilowością odpowiednich enolanów, wynikającą z efektów elektronowych podstawników, w przypadku słabo nukleofilowych enolanów w przewodzie powstaje produkt niepożądany – pochodna cyklopropanu.

Kolejnym krokiem było zbadanie, czy znaczne zwiększenie nukleofilowości enolanu ketonu lub zwiększenie elektrofilowości reagującego z nim związku karbonylowego pozwoli na otrzymanie pochodnych tetrahydrofuranu także w rozpuszczalniku aprotonowym. Reakcje *para*-podstawionych 4-chlorobutyrofenonów zawierających w pierścieniu aromatycznym grupy: metoksyłową, *N,N*-dimetyloaminową oraz hydroksyłową wykazały, że zapewnienie znacznego wzrostu nukleofilowości wytwarzanego enolanu ketonu umożliwia otrzymanie pochodnych tetrahydrofuranów również w rozpuszczalnikach aprotonowych. Grupa metoksyłowa była zbyt mało donorowa i nie obserwowano powstawania pochodnej tetrahydrofuranu, grupa *N,N*-dimetyloaminowa pozwalała na otrzymanie pożądanego produktu z wydajnością 15%, natomiast obecność grupy hydroksyłowej w pozycji *para* powodowała, że pochodną tetrahydrofuranu otrzymywano z wydajnością 76%. Tak silny wpływ grupy



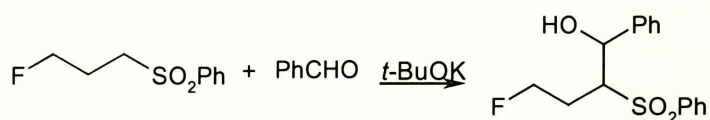
hydroksylowej jest spowodowany jej deprotonowaniem i delokalizacją ładunku ujemnego w pierścieniu. W tym przypadku w reakcję z aldehydem wstępuje dianion: fenolan i enolan. Z drugiej strony użycie fenyloglioksalanu metylu zamiast aldehydu umożliwiło przeprowadzenie reakcji 4-chlorobutyrofenonu w rozpuszczalniku aprotonowym prowadzącej do otrzymania pochodnej tetrahydrofuranu (51%), co ostatecznie potwierdziło tezę, że o sukcesie syntezy pochodnych tetrahydrofuranów decyduje względna aktywność nukleofilowa enolanu oraz elektrofilowa związku karbonylowego.

### 1.1.3 Wpływ rodzaju grupy opuszczającej na konkurencję procesów wewnątrz- i międzycząsteczkowych

W reakcjach  $\gamma$ -halokarboanionów z aldehydami konkurencja wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,3- prowadzącego do pochodnych cyklopropanu i międzycząsteczkowej addycji zewnętrznego elektrofila powinna zależeć od rodzaju halogenu, a mówiąc ogólnie grupy opuszczającej. Wiadomo, że nukleofilowe podstawienie bromu w reakcjach typu  $S_N2$  przebiega szybciej, natomiast podstawienie fluoru znacznie wolniej, niż podstawienie chloru.

Rzeczywiście, w wyniku reakcji sulfonu 3-bromopropylofenyloвого z aldehydem benzoowym, przeprowadzonej w standardowych warunkach, *t*-BuOK, THF, -30 °C, powstawał wyłącznie odpowiedni cyklopropan. Zastosowanie bardzo stężonego układu, jak również dużego nadmiaru aldehydu pozwoliło na otrzymanie pochodnej tetrahydrofuranu, aczkolwiek z niską wydajnością, zaledwie 27%.

Karboanion sulfonu 3-fluoropropylofenyloвого nie wstępował w reakcję wewnątrzcząsteczkowego podstawienia i nie tworzył cyklopropanu. Również reakcja z benzaldehydem nie prowadziła do oczekiwanej pochodnej tetrahydrofuranu - tworzył się wyłącznie alkohol powstały w wyniku protonowania anionu aldolu.



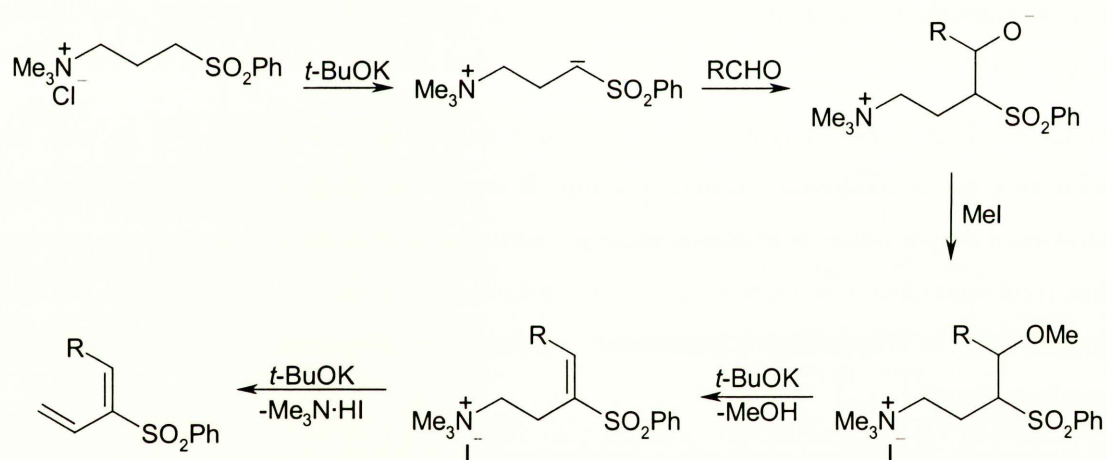
Schemat 9

Próby zastąpienia chloru w  $\gamma$ -chlorokarboanionie grupą trimetyloamoniową również nie przyniosły pożądanych rezultatów.<sup>23</sup> Jak wiadomo, grupa trimetyloamoniowa może być



podstawiona w reakcji z czynnikiem nukleofilowym,<sup>24</sup> aczkolwiek jest to proces stosunkowo wolny.

W wyniku reakcji chlorku 3-fenylosulfonylopropylo-trimetyloamoniowego z mocną zasadą bez udziału zewnętrznego elektrofila oczekiwany cyklopropan powstawał z nieznaczną wydajnością a dominowała eliminacja typu Hoffmanna. Również reakcja z benzaldehydem nie przebiegała w sposób oczekiwany. Powstający karboanion reagował z benzaldehydem, lecz utworzony anion aldolowy nie wstępował w reakcję podstawienia 1,5- i pochodne tetrahydrofuranu powstawały z nieznaczną wydajnością, w mieszaninie reakcyjnej obserwowano głównie produkty zesmolenia. Metylowanie anionu aldolu jodkiem metylu prowadziło do pochodnych O-metylowanych, które w wyniku  $\beta$ -eliminacji metanolu i następczej eliminacji Hoffmana trimetyloaminy ulegały przemianie w podstawione butadieny. W wyniku reakcji powstawały podstawione butadieny z wydajnościami rzędu 56-68%, zawsze jako izomery *E*.



Schemat 10

W analogiczny sposób reagował chlorek 3-cyjanopropylotrimetyloamoniowy, dając cyjano- podstawione butadieny jako mieszaninę dwóch izomerów geometrycznych *E* i *Z* z wydajnościami około 40%.

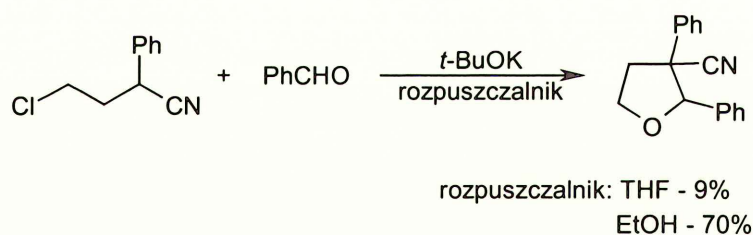
Otwarcie pierścienia oksiranowego w reakcjach z czynnikiem nukleofilowym przebiega według mechanizmu  $S_N2$ , lecz z mniejszą szybkością niż podstawienie chlorowca. Można więc było oczekiwać, że karboaniony zawierające pierścień epoksydowy w pozycji  $\gamma,\delta$  będą reagować podobnie do  $\gamma$ -halokarboanionów, lecz z mniejszą szybkością.<sup>25</sup>

1,2-Epoksy-4-(fenylosulfonyl)butan poddany działaniu *t*-BuOK nie ulegał przemianie w pochodną cyklopropanu. W niskiej temperaturze (-75 °C) karboanion był stabilny,



chlorobutylo-fenyłowy i przeprowadził wstępne badania reakcji karboanionów tych związków.<sup>18</sup>

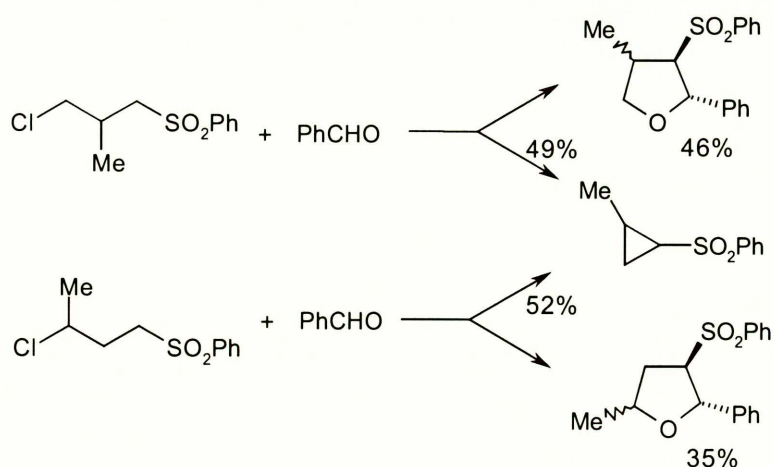
Wprowadzenie podstawnika fenyłowego w pozycję  $\alpha$  w stosunku do grupy elektronoakceptorowej powinno spowodować lepszą stabilizację  $\gamma$ -chlorokarboanionu, co spowoduje zmniejszenie nukleofilowości anionu i powinno skutkować zmniejszeniem szybkości reakcji wewnątrzcząsteczkowej, jak również reakcji międzycząsteczkowych. Z drugiej strony, duży podstawnik fenyłowy przy centrum karboanionu będzie stanowił zawadę steryczną, która znacznie utrudnia addycję karboanionu do grupy karbonyłowej aldehydu. Istotnie, reakcja 2-fenylo-4-chlorobutyronitrylu z benzaldehydem prowadzona w warunkach standardowych prowadziła wyłącznie do 1-cyjano-1-fenylocyklopropanu. Dopiero zastosowanie znacznego nadmiaru aldehydu umożliwiło uzyskanie podstawionego tetrahydrofuranu, nadal jednak z niską wydajnością 9%.<sup>18</sup> Przeprowadzenie reakcji w rozpuszczalniku protonowym – etanolu, który powoduje stabilizację anionu aldolowego i tym samym przesunął konkurencję w stronę reakcji z aldehydem, pozwoliło na otrzymanie podstawionego tetrahydrofuranu z wydajnością 70%.<sup>19</sup>



### Schemat 13

W wyniku reakcji sulfonów fenylo-(2-metylo-3-chloropropylowego) oraz 3-chlorobutylo-fenyłowego z benzaldehydem prowadzonych w standardowych warunkach powstawała mieszanina podstawionych tetrahydrofuranów oraz cyklopropanu. W przypadku  $\beta$ -podstawionego sulfonu przyczyną wysokiej wydajności cyklopropanu jest obecność podstawnika metylowego stabilizującego konformację sprzyjającą wewnątrzcząsteczkowemu podstawieniu, natomiast aldol otrzymany z  $\gamma$ -podstawionego sulfonu powoli cyklizował do pochodnej tetrahydrofuranu (możliwe było wyizolowanie alkoholu), co umożliwiała dysocjację aldolu i powodowało powstawanie cyklopropanu z wyższą wydajnością.

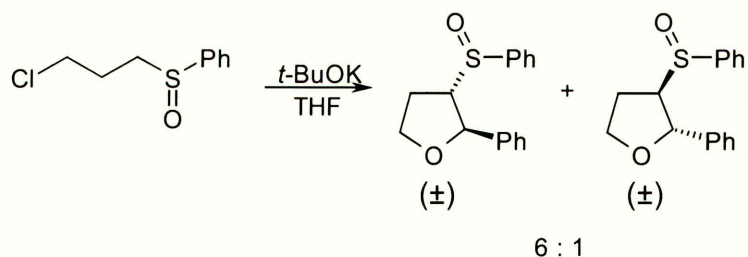




Schemat 14

### 1.1.5 Próby indukcji asymetrycznej w międzycząsteczkowych reakcjach $\gamma$ -halokarboanionów

Duże zainteresowanie budzi możliwość indukcji asymetrycznej w międzycząsteczkowych reakcjach  $\gamma$ -halokarboanionów. Biorąc pod uwagę, że 2,3-dipodstawione pochodne tetrahydrofuranów powstają w tych reakcjach z dużą diastereoselektywnością, można było oczekiwać, że obecność chiralnego elementu w  $\gamma$ -chlorokarboanionach pozwoli zaobserwować indukcję asymetryczną. Najbardziej obiecujące wyniki dała reakcja karboanionów sulfotlenków arylo-3-chloropropylowych z aldehydami aromatycznymi.



Schemat 15

W reakcjach tych 2-arylo-3-arylosulfenylotetrahydrofurany powstawały jako mieszaniny dwóch diastereoizomerów, co było wynikiem chiralności siarki w grupie sulfotlenkowej, przy czym zawsze podstawniki w pozycjach 2- i 3- znajdowały się w relacji *trans*.<sup>26</sup> Powstające diastereoizomery różniły się relacją konfiguracji centrum na atomie węgla 3- i atomie siarki, co świadczy o możliwości indukcji w przypadku użycia jednego z enancjomerów sulfotlenku.



Diastereoselekcja zależała od podstawników w pierścieniach aromatycznych, zarówno grupy arylosulfenylowej, jak i pochodzącej od aldehydu. Najlepszą diastereoselekcję uzyskano w reakcji sulfotlenku 4-chlorofenylowo-3-chloropropylowego z aldehydem *p*-metoksybenzoesowym: wyniosła ona 10:1 przy sumarycznej wydajności pochodnych tetrahydrofuranu wynoszącej 86%.

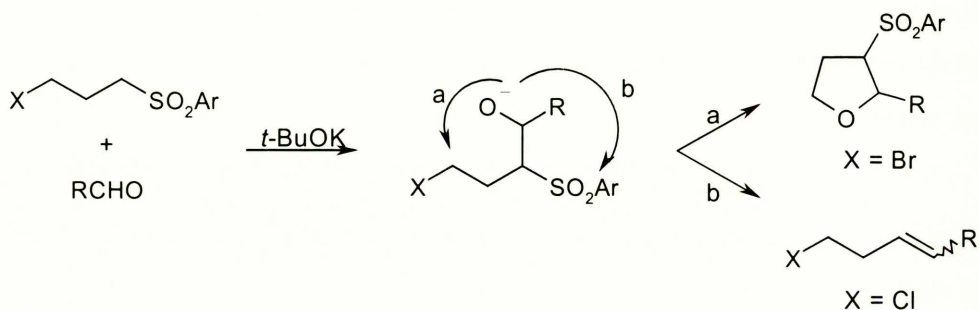
### **1.1.6 Synteza podstawionych alkenów oraz benzyldenocyklopropanów w wyniku reakcji olefinacji Julia-Kocińskiego**

Kolejną możliwością wpływania na przesunięcie konkurencji między wewnątrzcząsteczkowym podstawieniem 1,3- prowadzącym do cyklopropanu a międzycząsteczkową addycją i następującą cyklizacją 1,5- prowadzącą do układów pięcioczłonowych jest modyfikacja grupy elektronoakceptorowej. Zastąpienie podstawnika fenylowego w sulfonie 3-chloropropyl-fenylowym przez bardziej elektronoakceptorowy heterocykliczny, czy też wprowadzenie podstawników akceptorowych do pierścienia aromatycznego powinno zwiększyć kwasowość sulfonu i spowolnić proces wewnątrzcząsteczkowego podstawienia w odpowiednim  $\gamma$ -halokarboanionie.

Judka w ramach pracy doktorskiej<sup>18</sup> otrzymał sulfony 3-chloropropylarylowe, gdzie reszta arylowa to grupy: pentachlorofenylowa, 2,5-dichlorofenylowa, 2-pirydynowa, 2-fenylotetrazolowa oraz 2-pirydynowa, a następnie poddał je reakcjom z aldehydami w standardowych warunkach. W wyniku reakcji sulfonu 3-chloropropyl-pentachlorofenylowego zamiast pochodnej tetrahydrofuranu powstał 4-chloro-1-fenylbut-1-en jako mieszanina izomerów geometrycznych *E/Z* w proporcji 3:1 z wydajnością 90%. Ten typ reakcji jest znany jako jednoetapowa olefinacja Julia-Kocińskiego, najczęściej realizowana z udziałem sulfonów alkilo-arylowych, gdzie aryl jest pierścieniem heterocyklicznym: benzotiazolowym, fenylotetrazolowym, *t*-butylotetrazolowym, pirydynowym i pirymidynowym.

Natomiast w reakcji karboanionu sulfonu 3-bromopropyl-pentachlorofenylowego z benzaldehydem powstawał 2,3-dipodstawiony tetrahydrofuran z wydajnością 59%. Addukt karboanionu sulfonu 3-halopropyl-pentachlorofenylowego do aldehydu może wstępować w dwie konkurencyjne reakcje: przegrupowanie Smiles'a w wyniku addycji anionu aldolu do elektrofilowego pierścienia prowadzi do alkenu lub podstawienia 1,5-halogenu, co daje pochodną tetrahydrofuranu. Podstawienie bromu jest szybsze od

podstawienia chloru tak więc w reakcji chlorokarboanionu powstaje alken, a bromokarboanionu - tetrahydrofuran.

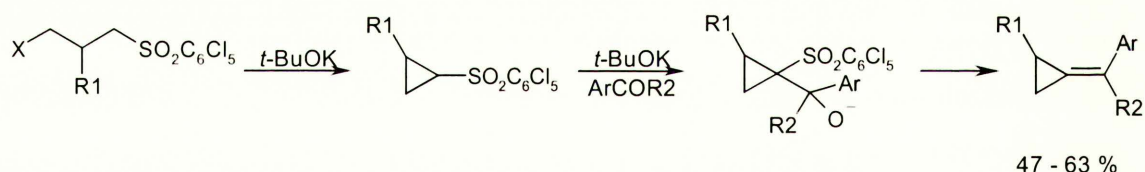


Schemat 16

Otrzymane wyniki pokazały, że istnieje możliwość wpływania na kierunek reakcji (ścieżka a lub b na schemacie 16) w zależności od nukleofilowości karboanionu oraz aktywności grupy odchodzącej.

Wykorzystanie olefinacji Julia-Kocienskiego w syntezie typu *one-pot* umożliwiło również otrzymanie szeregu benzyldenocyklopropanów.<sup>27</sup>

Potraktowanie roztworu sulfonu zawierającego grupę pentachlorofenyłową nadmiarem zasady i aldehydu umożliwiło otrzymanie szeregu aryldenocyklopropanów z dobrymi wydajnościami.



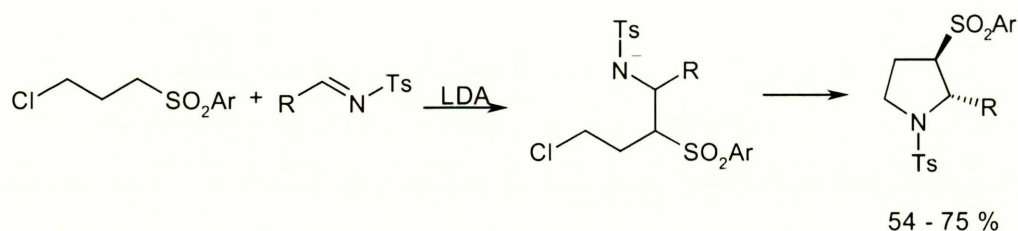
Schemat 17

## 1.2 Synteza podstawionych pirolidyn

Addycja  $\gamma$ -halokarboanionów do polarnych wiązań C=O, C=N i C=C prowadzi do układów, w których centrum nukleofilowe i atom węgla związany z halogenem znajduje się w relacji 1,5-. W przypadku wiązań C=O powstałe aniony aldolowe wступują w podstawienie 1,5- tworząc pochodne tetrahydrofuranów.

Można było oczekiwać, że w analogicznych reakcjach imin i akceptorów Michaela będą powstawały odpowiednio pirolidyny oraz cyklopentany. Jednakże próby reakcji standardowego karboanionu sulfonu 3-chloropropylofenylowego z iminami, nawet o wysokiej elektrofilowości takich jak na przykład N-benzylideno-4-metylo-

benzenosulfonamid, imina posiadająca przy atomie azotu resztę tosyłową, zakończyły się niepowodzeniem. Szybkość wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,3- była większa od szybkości addycji i jedynym produktem był cyclopropan. Rozwiązaniem było użycie prekursorów  $\gamma$ -halokarboanionów o wyższej kwasowości. Niższa nukleofilowość  $\gamma$ -halokarboanionu spowalniała wewnątrzcząsteczkowe 1,3-podstawienie, co umożliwiało otrzymanie pochodnych pirolidyny.<sup>28</sup>



Schemat 18

W wyniku tej reakcji pirolidyny tworzyły się w postaci jednego izomeru geometrycznego, w którym podstawniki w pozycjach 2 i 3 znajdują się zawsze w relacji *trans* względem siebie.

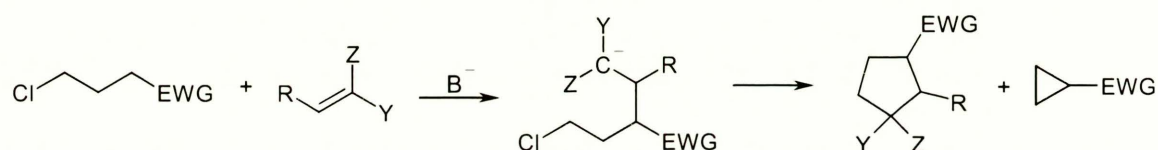
### 1.3 Synteza podstawionych cyklopentanów

Próby reakcji 4-chlorobutyronitrylu oraz sulfonu 3-chloropropylu-fenyłowego z akrylanem *tert*-butylu przeprowadzone pod wpływem zasady (*t*-BuOK lub LDA), zarówno przy równoczesnym zmieszaniu reagentów, jak i przy rozdeleniu w czasie procesu deprotonowania prekursora  $\gamma$ -halokarboanionu od dodania elektrofila, prowadziły wyłącznie do cyclopropanu. Niepowodzenie reakcji prowadzonych bez rozdziału w czasie było prawdopodobnie spowodowane bardzo szybką reakcją akceptora Michaela z zasadą i jego następczą polimeryzacją, natomiast w przypadku reakcji prowadzonych z rozdziałem w czasie związane było z krótkim czasem życia  $\gamma$ -halokarboanionów, a co za tym idzie ich szybką cyklizacją.

Zastosowanie związków będących mocniejszymi CH-kwasami, a więc prekursorami mniej nukleofilowych karboanionów - estru *tert*-butylowego kwasu 4-chloromasłowego oraz 4-chlorobutyrofenonu - w reakcji z ketonem fenylo-styrylowym (chalkonem) pozwoliło na otrzymanie pochodnych cyklopentanów, aczkolwiek z niskimi wydajnościami. W obu przypadku tworzył się również cyclopropan.



Dużo lepsze rezultaty w reakcji  $\gamma$ -chlorokarboanionów z akceptorami Michaela Judka uzyskał stosując prekursor  $\gamma$ -halokarboanionów o wyższej kwasowości. Również wybór zasady miał istotny wpływ na wydajność podstawionych cyklopentanów, lepsze rezultaty uzyskiwał w reakcji karboanionów generowanych przy zastosowaniu LDA, niż w przypadku *t*-BuOK, co było spowodowane dłuższym czasem życia karboanionów z przeciwjonem litowym. Procedura rozdziału w czasie pozwalała na otrzymanie produktu z porównywalnymi lub lepszymi wydajnościami w porównaniu do procedury bez rozdziału w czasie. W każdym przypadku tworzył się również cyklopropan.<sup>29</sup>



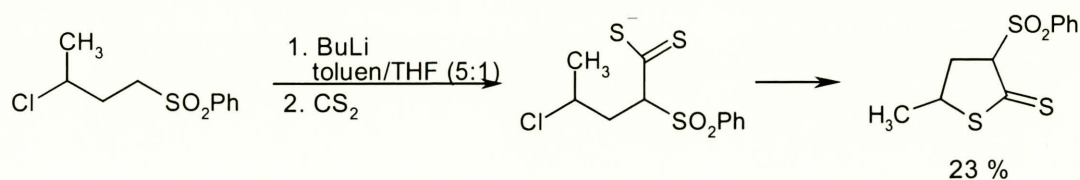
Schemat 19

Większość otrzymanych cyklopentanów powstawała jako mieszanina dwóch izomerów geometrycznych, których proporcje oraz konfiguracje ustalono na podstawie widm 2D NMR oraz eksperymentów jądrowego efektu Overhausera.

#### 1.4 Reakcje z innymi czynnikami elektrofilowymi

Istotnym elementem rozszerzającym zakres stosowalności międzycząsteczkowych reakcji  $\gamma$ -halokarboanionów było zastosowanie innych czynników elektrofilowych, takich jak disiarczki węgla oraz nitrony.<sup>18</sup>

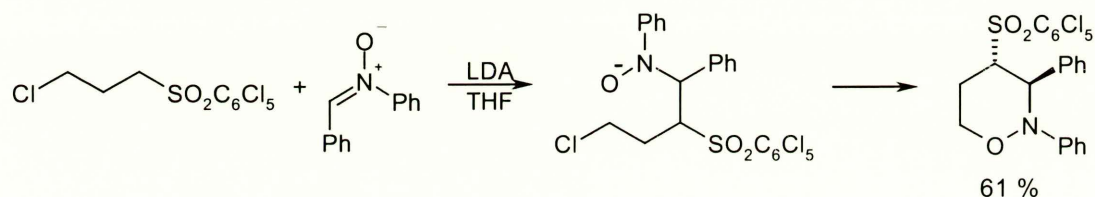
Judka do badań reakcji z udziałem disiarczku węgla wybrał sulfon 3-chlorobutylofenylowy, z uwagi na stosunkowo wolny proces wewnątrzcząsteczkowego podstawienia chloru, co umożliwiło prowadzenie reakcji z zastosowaniem metodologii rozdziału w czasie procesu deprotonowania prekursora  $\gamma$ -halokarboanionu i dodania czynnika elektrofilowego. W wyniku reakcji otrzymał 3-fenylosulfonylo-5-metylo-ditiabutyrolakton z wydajnością 23%.



Schemat 20

Jednakże w analogicznej reakcji sulfonu 3-chloropropylopentachlorofenyłowego z disiarczkiem węgla jedynym produktem była pochodna cyklopropanu. Przyczyną różnego przebiegu reakcji obydwu karboanionów, w których podstawienie chloru jest relatywnie wolne, były różne czynniki powodujące długi czas życia karboanionu. W przypadku sulfonu 3-chlorobutylofenyłowego długi czas życia wynikał z małej szybkości podstawienia chloru związanego z rzędowością atomu węgla, podczas gdy karboanion sulfonu 3-chloropropylopentachlorofenyłowy długi czas życia zawdzięczał niskiej nukleofilowości, co przesunęło położenie równowagi addycji CS<sub>2</sub> do karboanionu w stronę substratów.

Powiodła się natomiast reakcja sulfonu 3-chloropropylopentachlorofenyłowego z *C,N*-difenylnitronem, prowadząca do podstawionej oksapiperydyny z wydajnością 61%.



Schemat 21

Również ta reakcja prowadzona była przy zastosowaniu procedury rozdziału w czasie.

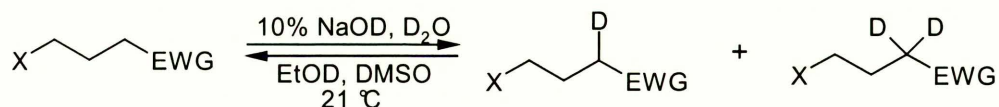
### 1.5 Kwasowość prekursorów $\gamma$ -halokarboanionów

Możliwość wytworzenia i międzycząsteczkowych reakcji karboanionu 4-chlorobutyronitrylu w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego sugerowała, że podstawnik chlorkowy w pozycji  $\gamma$  zwiększa kwasowość grupy metylenowej. Hipoteza ta została zweryfikowana drogą bezpośrednich pomiarów.

Ponieważ pomiary kwasowości termodynamicznej, przedstawianej wartością  $pK_a$ , są dość złożone, a w przypadku  $\gamma$ -halokarboanionów dodatkowym utrudnieniem jest to, że czas ich życia jest bardzo krótki, co uniemożliwia badanie stanu równowagi, określenie wpływu podstawników w pozycji  $\gamma$  na kwasowość CH-kwasów przeprowadzono na drodze badań kinetycznych.

Określenie wpływu podstawników w pozycji  $\gamma$  na kwasowość prekursorów możliwe było dzięki pomiarom kinetyki deuterowymiany tych związków oraz związków nie zawierających podstawników w pozycji  $\gamma$ , a następnie – przy wykorzystaniu równania

Brönsteda - skorelowanie na podstawie literaturowych współczynników  $\alpha$  kwasowości kinetycznej i termodynamicznej.<sup>30</sup>



Schemat 22

Tabela 1 Wpływ podstawnika w pozycji  $\gamma$  na CH-kwasowość  $\text{XCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{EWG}$

EWG	X	$\text{p}K_a$	$\Delta\text{p}K_a(\text{X})^a$
$\text{SO}_2\text{Ph}$	H	31.2	-
$\text{SO}_2\text{Ph}$	F	29.6	1.6
$\text{SO}_2\text{Ph}$	Cl	29.3	1.9
$\text{SO}_2\text{Ph}$	Br	29.1	2.1
$\text{SO}_2\text{Ph}$	$\text{Me}_3\text{N}^+$	27.7	3.5
$\text{SO}_2\text{Ph}$	MeO	30.4	0.8
CN	H	32.7	-
CN	Cl	31.3	1.4
CN	Br	31.2	1.5
CN	$\text{Me}_3\text{N}^+$	29.8	2.9
$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	H	28.7	-
$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	Cl	26.5	2.2
$\text{SO}_2\text{C}_6\text{Cl}_5$	H	26.2	-
$\text{SO}_2\text{C}_6\text{Cl}_5$	Cl	25.0	1.2

$$^a \Delta\text{p}K_a(\text{X}) = \text{p}K_a(\text{X}=\text{H}) - \text{p}K_a(\text{X})$$

Zastąpienie atomu wodoru przez atom fluoru w pozycji  $\gamma$  sulfonu fenylopropylowego powoduje wzrost kwasowości o 1.6 jednostki  $\text{p}K_a$ , a zamiana na chlor lub brom skutkuje jeszcze większym zwiększeniem kwasowości. Największy wzrost kwasowości powoduje wprowadzenie grupy trimetyloamoniowej. Podobne zależności obserwowano w przypadku nityli. Godny uwagi jest niewielki wzrost kwasowości w przypadku zastąpienia atomu wodoru przez atom chloru w pozycji  $\gamma$  sulfonu propylopentachlorofenyłowego. Grupa pentachlorofenylosulfonowa bardzo efektywnie stabilizuje karboanion i dlatego wprowadzenie podstawnika chlorowego w pozycję  $\gamma$  powoduje wzrost kwasowości sulfonu zaledwie o 1.2 jednostki  $\text{p}K_a$ .



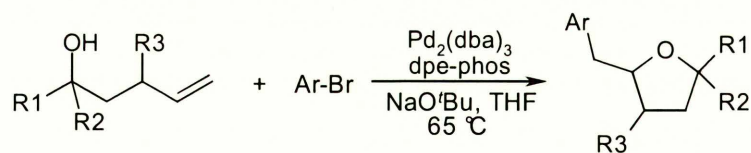
## 2. Metody otrzymywania tetrahydrofuranów, pirolidyn oraz cyklopentanów

Pięcioczłonowe nasycone pierścienie heterocykliczne i karbocykliczne występują w wielu produktach naturalnych i związkach organicznych wykazujących interesujące właściwości biologiczne. Pierścienie tetrahydrofuranowe<sup>31</sup> występują między innymi w C-glikozydach<sup>32</sup> oraz antybiotykach jonoforowych.<sup>33,34</sup> Podstawione pirolidyny i cyklopentany stanowią szkielet wielu związków wykazujących aktywność biologiczną.<sup>35,36,37</sup> Z uwagi na istotne znaczenie układów zawierających pierścienie pięcioczłonowe z punktu widzenia syntezy organicznej oraz medycyny, trwają intensywne poszukiwania efektywnych i stereoselektywnych metod syntezy pierścieni tetrahydrofuranów, pirolidyn oraz cyklopentanów. Można wyróżnić dwie strategie syntezy związków zawierających pierścienie pięcioczłonowe: funkcjonalizacja pierścieni już istniejących oraz reakcje cyklizacji prowadzące do powstawania nowych pierścieni w wyniku tworzenia wiązań węgiel-węgiel i/lub węgiel-heteroatom. Oba te podejścia są szeroko wykorzystywane, przy czym tworzenie nowych pierścieni stanowi znacznie większe wyzwanie dla chemików organicznych. Podstawowe metody cyklizacji prowadzące do pochodnych tetrahydrofuranów, pirolidyn oraz cyklopentanów przedstawił Judka<sup>18</sup> w swojej pracy doktorskiej, ja zaś skupię się wyłącznie na metodach syntezy opublikowanych w ciągu ostatnich kilku lat, ze szczególnym uwzględnieniem metod umożliwiających otrzymanie pożądaných produktów z wysokimi nadmiarami diastereo- oraz enancjomerycznymi.

### 2.1 Reakcje przebiegające z wytworzeniem nowych wiązań węgiel-heteroatom

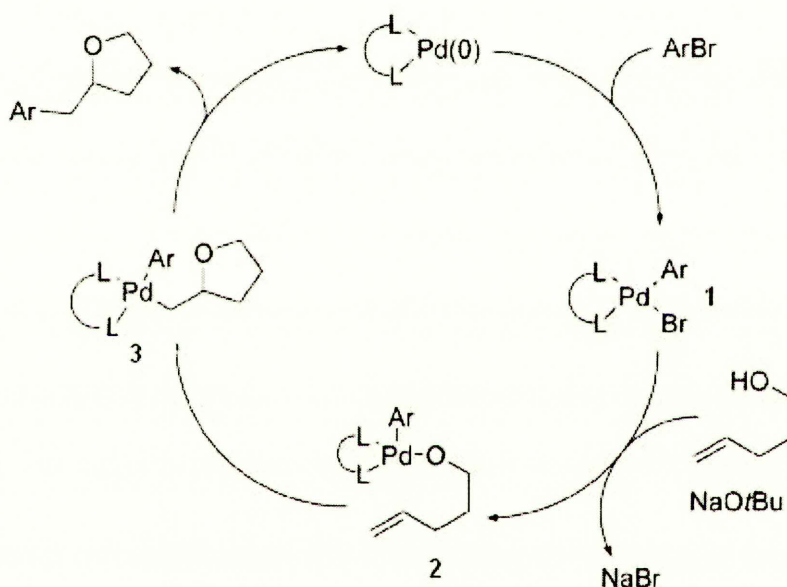
#### 2.1.1 Reakcje katalizowane metalami przejściowymi

Reakcje alkenów, zawierających pierwszo-, drugo- lub trzeciorzędową grupę hydroksylową w pozycji  $\gamma$ , z bromkami aryłowymi lub winylowymi katalizowane kompleksami palladu na zerowym stopniu utlenienia i zachodzące w obecności mocnej zasady pozwalają na konsekwentne wytworzenie dwóch wiązań węgiel-węgiel oraz węgiel-tlen. Pozwala to na otrzymanie 2,5-, 2,4- i 2,3- podstawionych tetrahydrofuranów z dobrymi wydajnościami (55-81%), a w przypadku 2,5- i 2,3- podstawionych tetrahydrofuranów również z wysokimi nadmiarami diastereomerycznymi (>20:1).<sup>38,39</sup> Procesy takie ilustruje schemat 23, a ich mechanizm przedstawiony jest na schemacie 24.



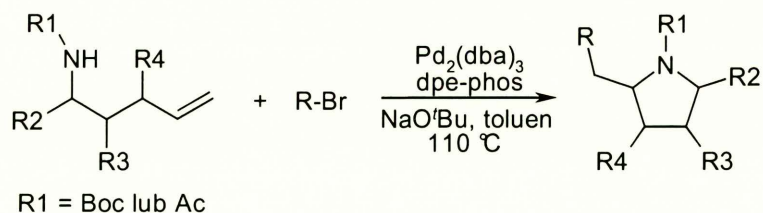
Schemat 23

Oksydatywne przyłączenie bromku aryłowego lub winylowego do kompleksu palladu  $\text{LnPd}(0)$  prowadzi do związku **1** (jest to proces analogiczny do pierwszego etapu reakcji Hecka), który przekształca się w **2** w wyniku reakcji z alkoholem nienasyconym pod wpływem zasady. Związek przejściowy **2** ulega wewnątrzcząsteczkowej insercji alkenu do wiązania Pd-O, dając **3**, który następnie w wyniku reduktywnej eliminacji kompleksu palladu przekształca się w pożądany produkt.



Schemat 24

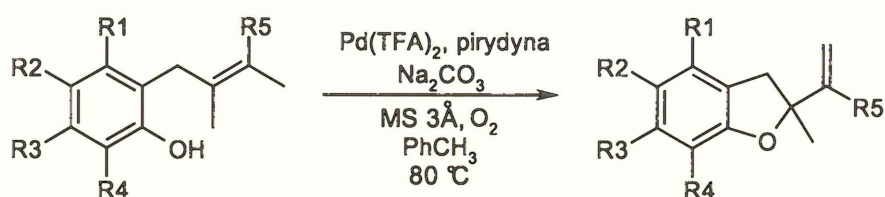
Analogicznym reakcjom z bromkami aryłowymi oraz winylowymi ulegają  $\gamma$ -aminoalkeny zabezpieczone na atomie azotu grupami *tert*-butoksykarbonylową lub acetylową.<sup>40</sup>



Schemat 25

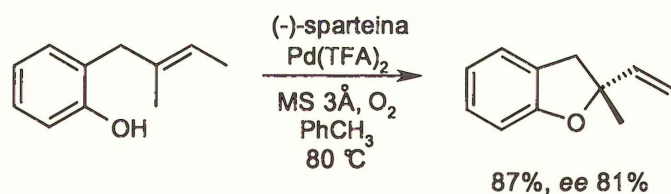
W wyniku tych reakcji powstawały 2,3-, 2,4- oraz 2,5- podstawione pirolidyny z dobrymi wydajnościami (50-82%) oraz z doskonałymi nadmiarami diastereomerycznymi (>20:1). Dodatkową zaletą tych reakcji jest możliwość usunięcia grup zabezpieczających z atomu azotu, co otwiera szerokie możliwości syntezy pochodnych pirolidyn.

Fenole podstawione grupami allilowymi mogą ulegać katalizowanej palladem oksydatywnej cyklizacji dając pochodne benzofuranów z wysokimi wydajnościami (80-99%).<sup>41</sup> Metodologia ta jest użyteczna zarówno dla fenoli zawierających w pierścieniu podstawniki elektronodonorowe, jak również elektronoakceptorowe, aczkolwiek w przypadku pierścieni z deficytem elektronowym wymagany był dłuższy czas reakcji.



Schemat 26

Zastosowanie w tej reakcji chiralnej zasady - (-)-sparteiny umożliwiło otrzymanie chiralnych tetrahydrofuranów z niezłymi nadmiarami enancjomerycznymi.



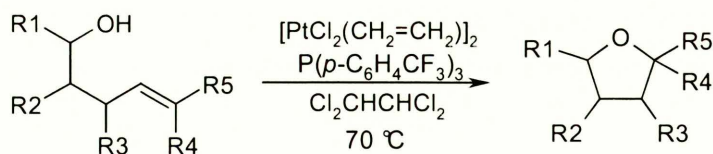
Schemat 27

Reakcja biegnie drogą przyłączenia kompleksu palladu do alkenu co powoduje jego aktywację na wewnątrzcząsteczkowy atak nukleofilowy, a następcze deprotonowanie powstałego jonu oksoniowego zachodzi pod wpływem węgla sodu, pirydyny lub sparteiny.  $\beta$ -Eliminacja wodoru oraz  $L_nPd(H)X$ , odszczerpienie kwasu (HX) oraz utlenienie kompleksu palladu do  $L_nPdX_2$  skutkuje zamknięciem cyklu katalitycznego.

Katalizatory oparte na metalach przejściowych umożliwiają selektywne hydroalkoksyłowanie związków zawierających wiązania wielokrotne, jednakże dotychczas zakres tych reakcji był ograniczony głównie do związków zawierających wiązania potrójne<sup>42</sup> oraz aktywowane wiązania podwójne, jak to ma miejsce w allenach,<sup>43</sup> 1,3-dienach<sup>44</sup> oraz w akceptorach Michaela.<sup>45</sup> Użycie katalizatora platynowego  $[PtCl_2(CH_2=CH_2)]_2$  pozwala na otrzymanie pochodnych tetrahydrofuranu w



wewnątrzcząsteczkowych reakcjach nieaktywowanych  $\gamma$ - oraz  $\delta$ -hydroksylowanych olefin.<sup>46</sup>



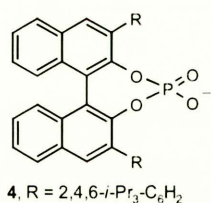
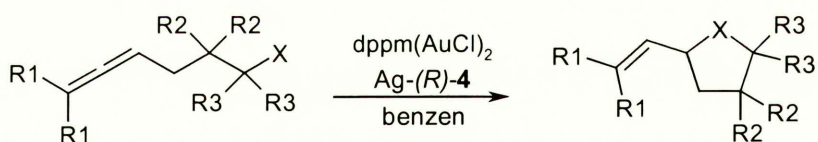
Schemat 28

Podobnie biegną reakcje zabezpieczonych  $\gamma$ -aminoalkenów, prowadzące do pochodnych pirolidyn, które katalizowane są układami zawierającymi pallad,<sup>47</sup> złoto<sup>48,49,50</sup> i platynę.<sup>49</sup>



Schemat 29

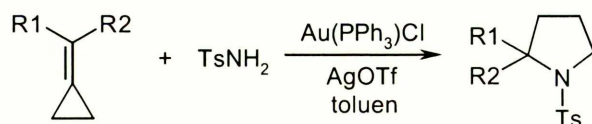
Aleny z grupą hydroksylową lub aminową mogą ulegać katalizowanym związkami złota, generowanymi *in situ* z  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  i chiralnego fosforanu srebra  $\text{Ag}-(R)\text{-4}$ , reakcjom asymetrycznego hydroalkoksylowania oraz hydroaminowania prowadzącymi do pochodnych tetrahydrofuranów oraz pirolidyn podstawionych ugrupowaniem winylowym w pozycji 2. Związki te powstają z wysokimi wydajnościami chemicznymi oraz nadmiarami enancjomerycznymi.<sup>51,52,53</sup>



Schemat 30

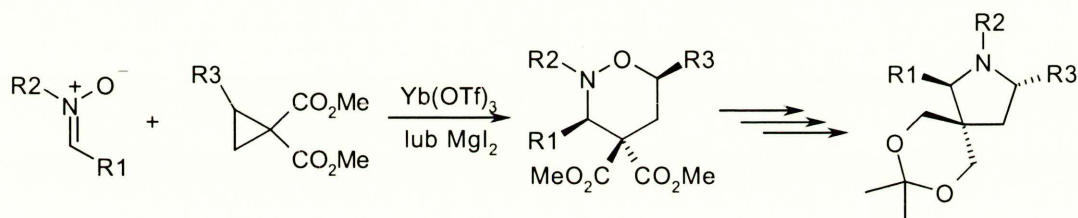
Miękkie kwasy Lewisa, takie jak sole złota (I), mogą katalizować reakcje hydroaminowania typu domino przebiegające z otwarciem a następnie zamknięciem pierścienia. Otwarcie pierścienia metylenocyklopropanów w reakcji z sulfonamidami prowadzi do związku przejściowego -  $\gamma$ -aminoalkenu - który ulega następczemu

zamknięciu pierścienia pirolidynowego w wyniku ataku pary elektronowej atomu azotu na wiązanie podwójne z równoczesnym przeniesieniem wodoru.<sup>54</sup>



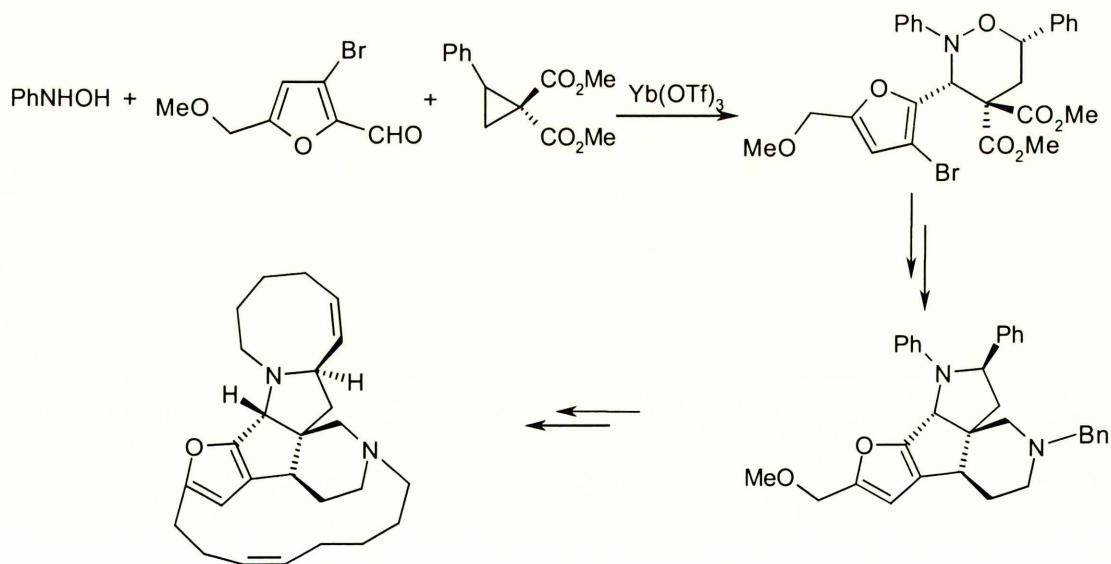
Schemat 31

Dipolarna cykloaddycja nitronu, generowanego *in situ* z aldehydu i hydroksyloaminy, do dipola powstającego przez otwarcie cyklopropanu, katalizowana kwasami Lewisa, pozwala na otrzymanie z bardzo dobrą diastereoselekcją podstawionych tetrahydrooksazyn, które następnie mogą być przekształcone w podstawione pirolidyny.<sup>55</sup>



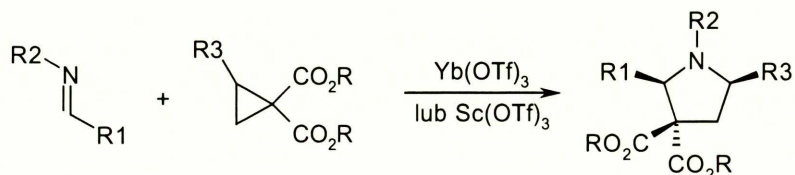
Schemat 32

Metodologia ta może być zastosowana do syntezy Nakadomarinu A, związku wykazującego właściwości przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne i przeciwgrzybiczne.<sup>56</sup>



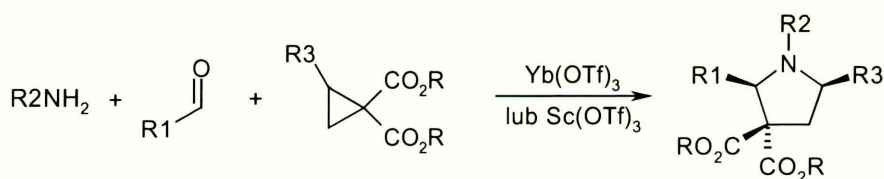
Schemat 33

Reakcje cykloaddycji estrów metylowych<sup>57</sup> oraz etylowych<sup>58</sup> 2-podstawionych kwasów 1,1-cyklopropanokarboksylowych z iminami w obecności katalizatora iterbowego<sup>57</sup> lub skandowego<sup>58</sup> pozwalały na otrzymanie pirolidyn z wysokimi wydajnościami oraz nadmiarami diastereomerycznymi. Powstawał głównie izomer *cis*, ponieważ reakcja biegła poprzez mniej zatłoczony stan przejściowy.



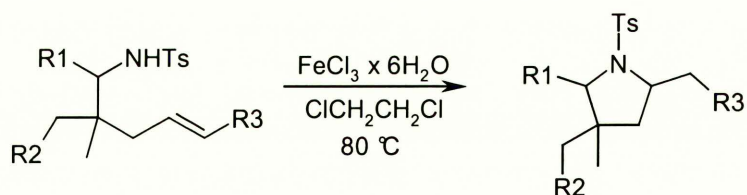
Schemat 34

Reakcje to można było przeprowadzić jako procesy trójkomponentowe przebiegające w jednym naczyniu reakcyjnym (tak zwane *one-pot reactions*).



Schemat 35

Znane są również reakcje nieaktywowanych  $\gamma$ -aminoalkenów, katalizowane solami żelaza pozwalające na otrzymanie podstawionych pirolidyn z dobrymi wydajnościami (powyżej 80%).<sup>59</sup>



Schemat 36

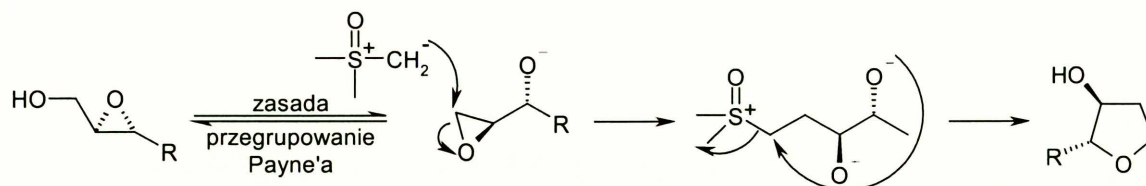
### 2.1.2 Reakcje katalizowane zasadami

3-Hydroksytetrahydrofurany oraz 3-hydroksypirolidyny mogą być otrzymane w wyniku przegrupowania Payne'a<sup>60</sup> oraz aza-Payne'a.<sup>61</sup>

Przegrupowanie Payne'a enancjomerycznie czystych hydroksymetyloepoksydów otrzymanych w wyniku utleniania Sharplessa<sup>62</sup> prowadzi do terminalnych oksiranów. Nukleofilowe otwarcie pierścienia terminalnego epoksydu w reakcji z ylidem

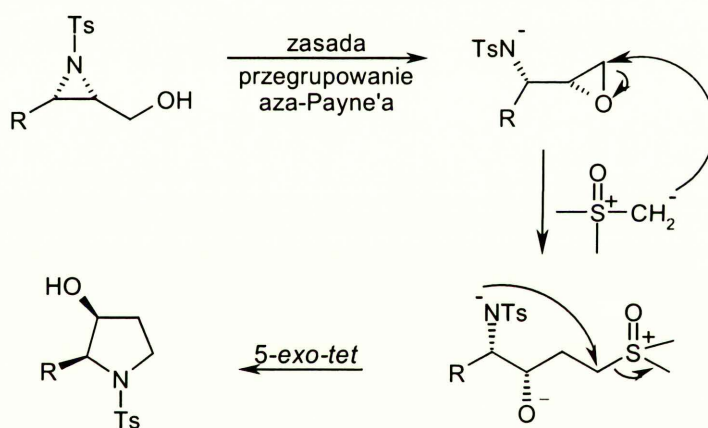


sulfoksoniowym prowadzi do bis-alkoholanu, który następnie ulega 5-*exo-tet* zamknięciu pierścienia z równoczesnym odejściem cząsteczki dimetylosulfotlenku prowadząc do diastereo- i enancjomerycznie czystych pochodnych tetrahydrofuranu.<sup>63</sup>



Schemat 37

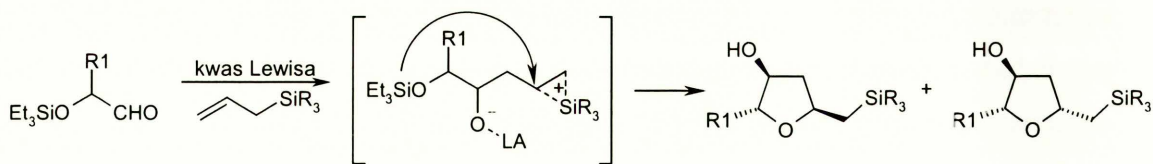
Przegrupowanie aza-Payne'a enancjomerycznie czystych tosylowanych azyrydynoli prowadzone pod wpływem zasad (NaH lub KH) pozwoliło na otrzymanie terminalnych epoksydów.<sup>64</sup> Związki te poddano następnie reakcji z ylidem sulfoksoniowym, a powstały przejściowy bis-anion, w wyniku podstawienia 1,5- reszty sulfoksoniowej, przekształcał się w pożądaną pirolidynę z odejściem cząsteczki dimetylosulfotlenku.



Schemat 38

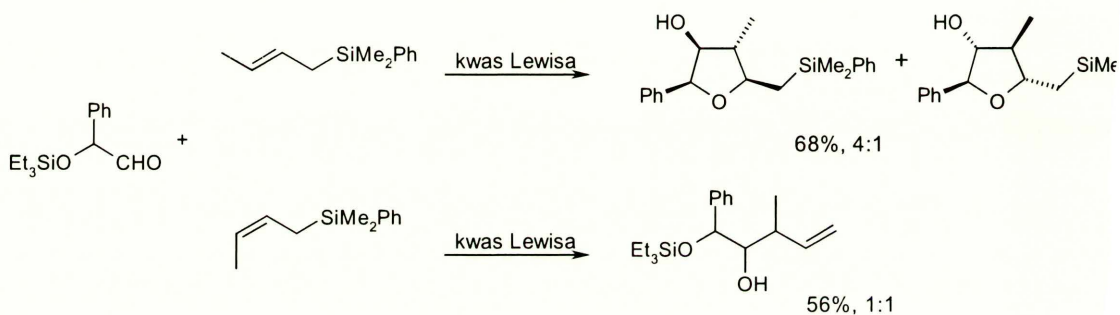
### 2.1.3 Reakcje katalizowane kwasami Lewisa

Formalna cykloaddycja [3+2]  $\alpha$ -hydroksyaldehydów i allilosilanów prowadząca do pochodnych tetrahydrofuranu może być przeprowadzona wobec kwasów Lewisa jako katalizatorów. W reakcji tej kwas Lewisa kompleksuje grupę karbonylową, która staje się elektrofilem atakującym allilosilan.<sup>65</sup>



Schemat 39

Przedstawiona metoda stanowi dogodny sposób syntezy 2,3,4,5-podstawionych tetrahydrofuranów w reakcji izomeru *E* krotkylsilanu, chociaż wydajności oraz nadmiary diastereoizomeryczne były niższe niż w przypadku analogicznych reakcji z allilosilanami. Natomiast w wyniku reakcji izomeru *Z* powstawał wyłącznie produkt allilowania.

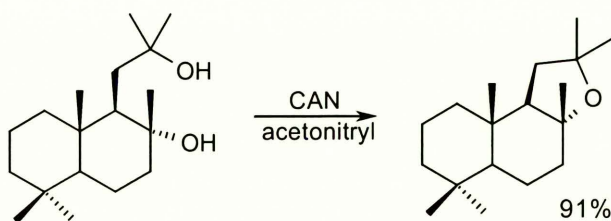


Schemat 40

Otrzymane tą metodą pochodne tetrahydrofuranu są dogodnymi związkami pośrednimi w syntezie (-)-Allomuskaryny oraz (+)-Epimuskariny.

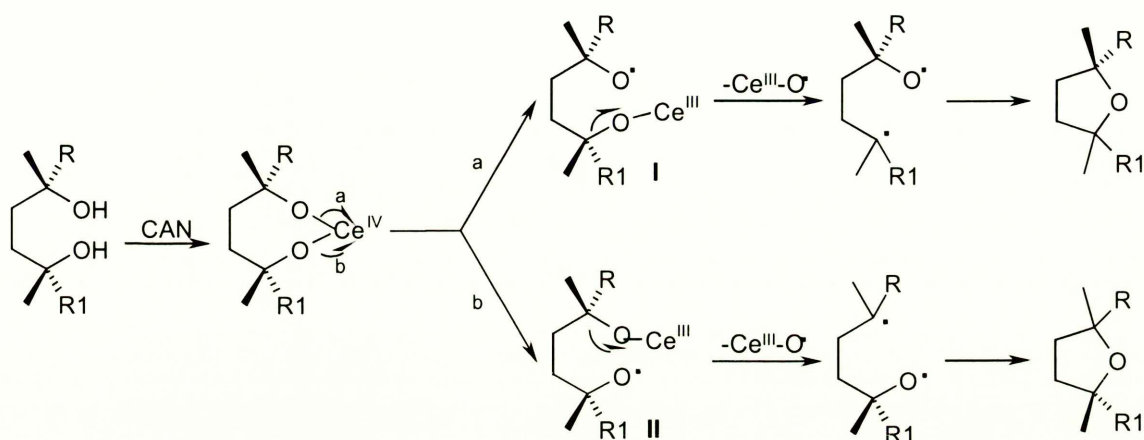
#### 2.1.4 Reakcje przebiegające według mechanizmu rodnikowego

Azotan cerowo-amonowy (CAN) jest skutecznym reagentem umożliwiającym rodnikową cyklizację dioli, zawierających co najmniej jedną trzeciorzędową grupę hydroksylową, do pochodnych tetrahydrofuranów.<sup>66</sup>



Schemat 41

Pochodne tetrahydrofuranu powstają w wyniku cyklizacji dirodnika (I) lub (II) powstającego z kompleksu wyjściowego diolu i azotanu cerowo-amonowego, przy czym zawsze tworzy się bardziej stabilny rodnik węglowy.



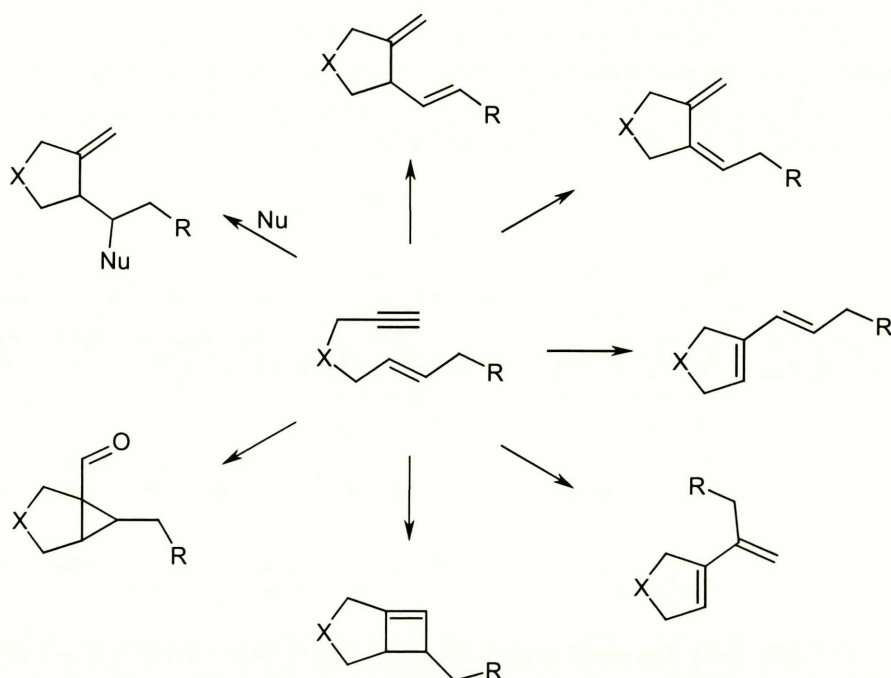
Schemat 42

## 2.2 Reakcje przebiegające z wytworzeniem nowych wiązań węgiel-węgiel

W ostatnich latach prowadzi się intensywne badania nad wykorzystaniem katalizatorów opartych na kompleksach metali przejściowych do tworzenia nowych wiązań węgiel-węgiel. Najszersze spektrum działania katalitycznego wykazują związki palladu, które wykorzystywane są między innymi w reakcjach sprzęgania Suzuki,<sup>67</sup> Hiyamy,<sup>68</sup> Hecca,<sup>69</sup> czy Stille'a,<sup>70</sup> jak również w reakcjach Negishi<sup>71</sup> oraz Kumady,<sup>72</sup> chociaż te ostatnie można również prowadzić wobec katalizatorów niklowych.

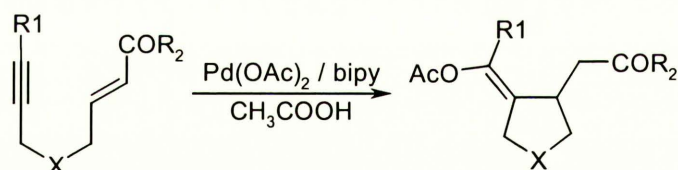
Reakcje cykloizomeryzacji typu en-yn są szeroko badane,<sup>73</sup> ponieważ w wyniku prostych operacji umożliwiają otrzymywanie nowych wiązań węgiel-węgiel. Reakcję tą można realizować przy użyciu szerokiego spektrum kompleksów metali przejściowych takich jak pallad,<sup>74</sup> ruten,<sup>75</sup> rod,<sup>76</sup> iryd,<sup>77</sup> platyna,<sup>78</sup> złoto,<sup>79</sup> rtęć,<sup>80</sup> tytan,<sup>81</sup> chrom,<sup>82</sup> żelazo,<sup>83</sup> kobalt,<sup>84</sup> nikiel,<sup>85</sup> miedź,<sup>86</sup> srebro,<sup>87</sup> gal<sup>88</sup> czy ind,<sup>89</sup> używając ich zarówno w ilościach stechiometrycznych jak i katalitycznych.<sup>90,91,92</sup> Na schemacie 43 prezentują różnorodność produktów, które mogą być uzyskane w wyniku reakcji cykloizomeryzacji lub tandemowych reakcji addycji/cykloizomeryzacji.





Schemat 43

Przy użyciu alkenów z deficytem elektronów reakcja ta może być również zastosowana do otrzymywania podstawionych tetrahydrofuranów, pirolidyn oraz cyklopentanów.<sup>93</sup>

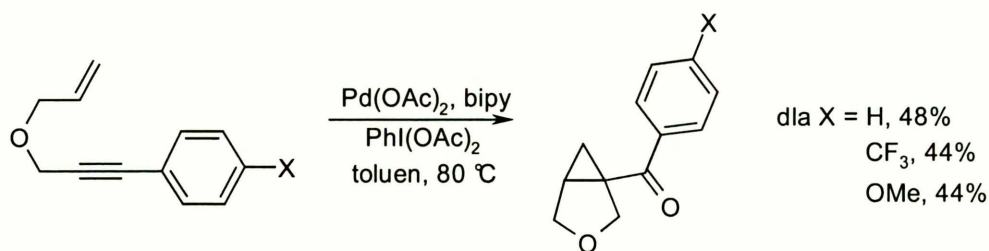


X = CH<sub>2</sub>, NTs, O  
 R1 = alkil  
 R2 = alkil lub H

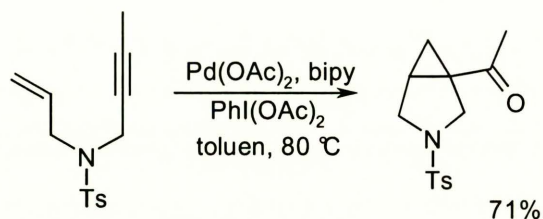
Schemat 44

Reakcja ta zachodzi z zadowalającymi wydajnościami (powyżej 50%), aczkolwiek z terminalnych alkinów pożądane produkty nie powstają.

W wyniku katalizowanych solami palladu reakcji odpowiednio postawionych en-ynów prowadzonych wobec silnego utleniacza jakim jest PhI(OAc)<sub>2</sub> można również otrzymać pochodne tetrahydrofuranów oraz pirolidyn zawierających skondensowany pierścień cyklopropanu.<sup>94</sup>



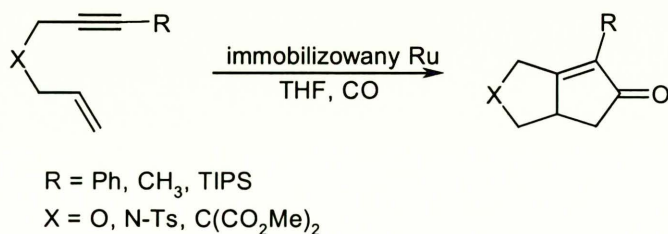
Schemat 45



Schemat 46

W literaturze opisano reakcje podstawionych en-ynów z pochodną trimetylosililową diazometanu ( $N_2CHSiMe_3$ ) w obecności katalizatora rutenowego  $[Ru(CH\equiv CH)(CH_2=CH_2)Cl(C_5H_5)]^{95}$  prowadzące do pochodnych tetrahydrofuranu, pirolidyny oraz cyklopentanu zawierających skondensowany pierścień cyklopropanu. Znane są również reakcje en-ynów zawierających w swojej strukturze grupy hydroksylowe na katalizatorach platynowym oraz na katalizatorze opartym na złocie prowadzące do związków zawierających skondensowane pierścienia cyklopentanu i cyklopropanu.<sup>96</sup>

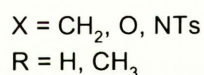
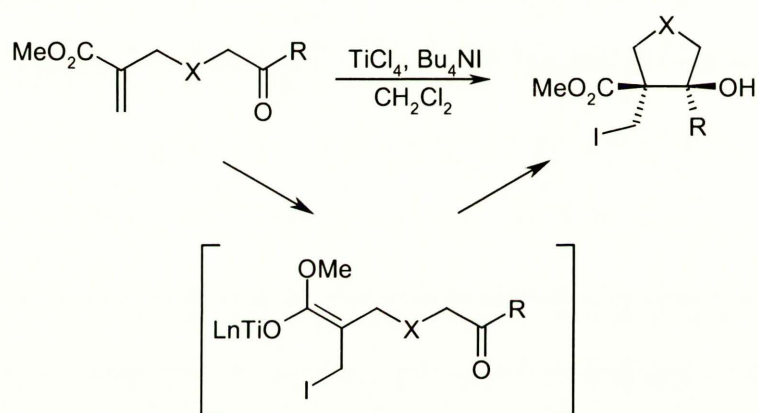
Reakcja Pausona-Khanda polega na katalizowanej związkami kobaltu lub rutenu cykloaddycji [2+2+1] alkenu, alkinu oraz tlenku węgla (II).<sup>97,98</sup> Jej wariant, w którym biorą udział podstawione en-yny w obecności katalizatora rutenowego immobilizowanego na stałym nośniku umożliwia otrzymanie szeregu pochodnych cyklopentenonów ze skondensowanymi pierścieniami tetrahydrofuranu, pirolidyny oraz cyklopentanu. Reakcja ta przebiega na ogół z wysokimi wydajnościami (79-93%).<sup>99</sup>



Schemat 47

Analogiczna reakcja zachodzi przy użyciu chiralnego katalizatora irydowego i umożliwia otrzymanie pochodnych cyklopentenów z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi.<sup>100</sup>

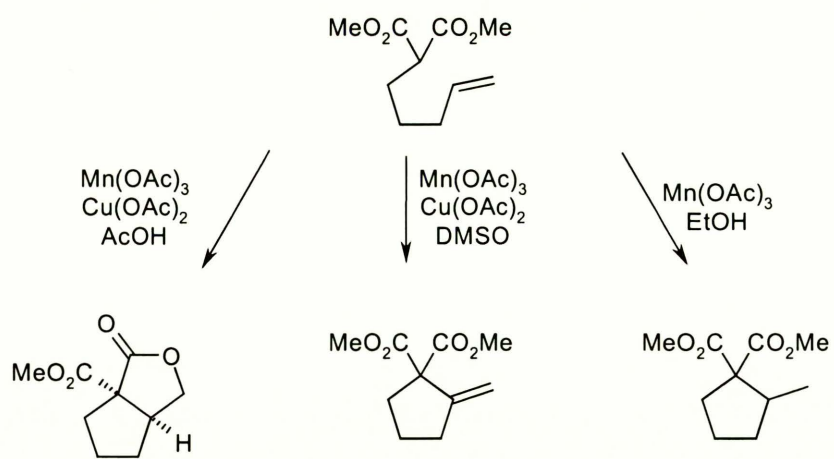
Pięcioczłonowe pierścienie cyklopentanów, pirolidyn i tetrahydrofuranów<sup>101,102</sup> można skutecznie wytwarzać na drodze reakcji cyklizacji jodo-aldolowej.<sup>103,104</sup> Reakcja ta polega na przyłączeniu jodu do wiązania podwójnego i następczym zamknięciu pierścienia pięcioczłonowego wyjściowych aldehydów i ketonów, co umożliwiała otrzymanie pochodnych tetrahydrofuranu, pirolidyny oraz cyklopentanu ze średnimi i dobrymi wydajnościami (47-81%) oraz diastereoselekcją powyżej 9:1.<sup>105</sup> We wszystkich przypadkach w przewadze powstawał diastereoizomer, w którym grupa hydroksylowa oraz jodometylowa znajdowały się po przeciwnych stronach pierścienia pięcioczłonowego.



Schemat 48

Rodniki generowane z CH-kwasów z wykorzystaniem octanu manganu (III) jako utleniacza można wykorzystać do syntezy pochodnych cyklopentanu w reakcjach przebiegających z wytworzeniem nowego wiązania węgiel-węgiel.<sup>106</sup> Reakcja ta stwarza duże możliwości sterowania strukturą końcowego produktu w zależności od użytego rozpuszczalnika oraz dodatkowych reagentów.





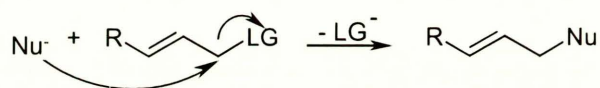
Schemat 49

### 3. Reakcje podstawienia nukleofilowego S<sub>N</sub>2'

Reakcje podstawienia nukleofilowego w halogenkach allilowych stanowią kluczową grupę procesów syntezy organicznej i odgrywają znaczącą rolę w tworzeniu złożonych struktur,<sup>107</sup> a wykorzystanie tego typu procesów w mojej pracy doktorskiej uzasadnia szersze omówienie reakcji podstawienia nukleofilowego S<sub>N</sub>2' w części literaturowej.

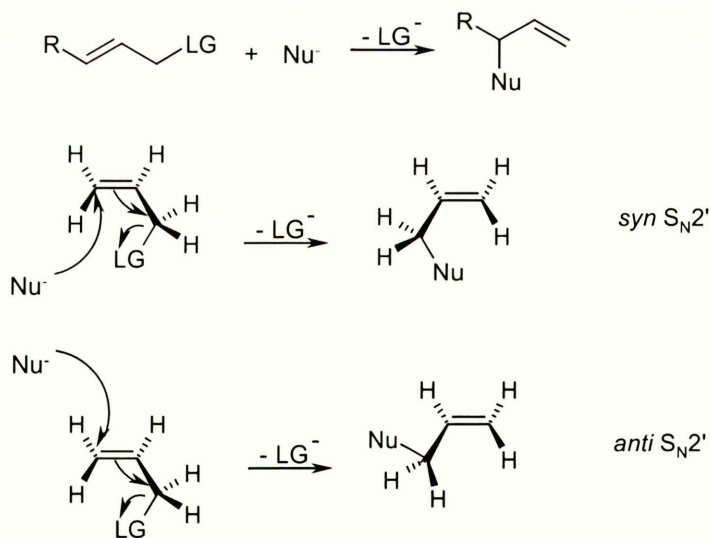
Podstawienie nukleofilowe w halogenkach allilowych może przebiegać zgodnie z trzema mechanizmami:<sup>108</sup>

- S<sub>N</sub>2 – gdzie następuje bezpośredni atak czynnika nukleofilowego na atom węgla połączony z chlorowcem.



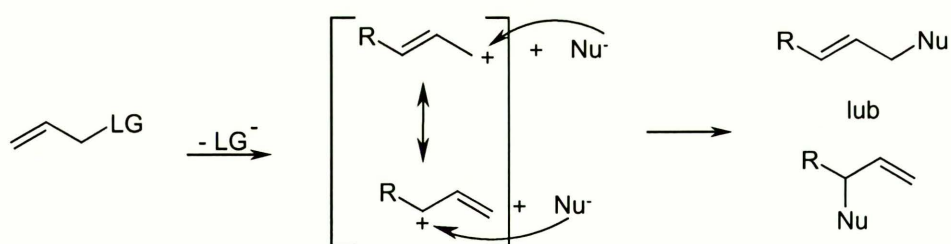
Schemat 50

- S<sub>N</sub>2' – w wyniku przyłączenia nukleofila do węgla γ następuje przeniesienie wiązania podwójnego i jednoczesne lub następcze odejście grupy opuszczającej. Reakcje te mogą zachodzić zgodnie ze stereochemią *syn* lub *anti*.



Schemat 51

- S<sub>N</sub>1 – początkowym i wolnym etapem reakcji jest dysocjacja wiązania węgiel - grupa odchodząca z utworzeniem stabilizowanego karbokationu allilowego, a następnie szybkie przyłączenie nukleofila do atomu α lub γ.



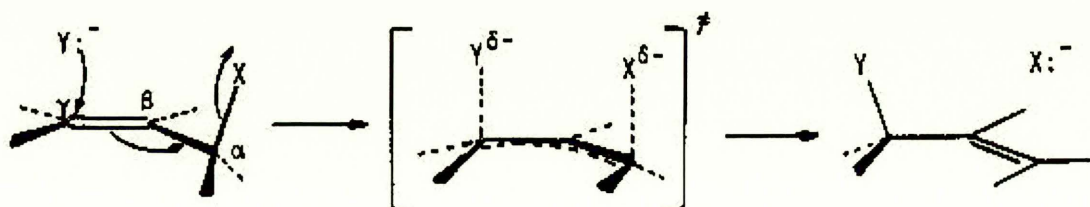
Schemat 52

Reakcje S<sub>N</sub>2 oraz S<sub>N</sub>2' są chemicznie jednoznaczne, zawsze otrzymywany jest tylko jeden regioizomer produktu, natomiast w przypadku reakcji S<sub>N</sub>1 najczęściej powstaje mieszanina dwóch produktów, co jest związane z dystrybucją ładunku w kationie allilowym przedstawioną dwiema strukturami rezonansowymi. Jeden z produktów jest identyczny z produktem otrzymywanym w reakcji S<sub>N</sub>2, a drugi identyczny z produktem nukleofilowego podstawienia S<sub>N</sub>2'.

Reakcje czynników nukleofilowych z układami allilowymi zawierającymi dobre grupy odchodzące mogą przebiegać zarówno jako substytucja nukleofilowa typu S<sub>N</sub>2 jak i S<sub>N</sub>2'. Drugi typ reakcji jest faworyzowany wtedy, gdy w pozycji α do grupy opuszczającej znajdują się dodatkowe podstawniki.<sup>109</sup>

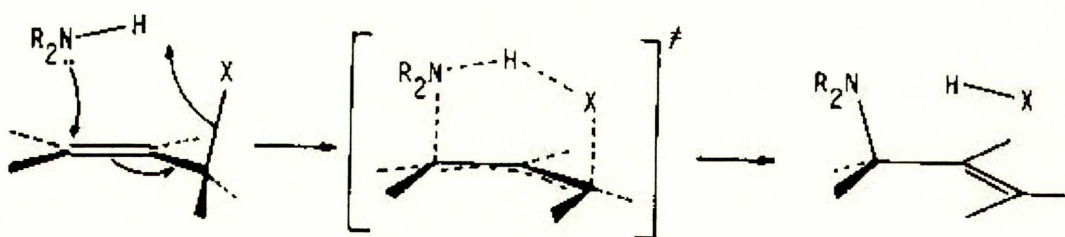
### 3.1 Stereochemia procesu

Stereochemia reakcji S<sub>N</sub>2' od wielu lat stanowi obszar zainteresowań różnych grup badawczych. Pierwsze sugestie pochodzą z prac Winsteina,<sup>110</sup> w których postuluje on, że atak zachodzi od strony *syn* w stosunku do grupy opuszczającej. Takie podejście nukleofila ukierunkowuje elektrony π wiązania podwójnego w taki sposób, że mogą one zaatakować wiązanie C<sub>α</sub>-X od dołu jak to przedstawione jest na schemacie 53. Z całą pewnością atak *syn* będzie uprzywilejowany w przypadku reakcji zachodzących przez cykliczne stany przejściowe (schemat 54).



Schemat 53



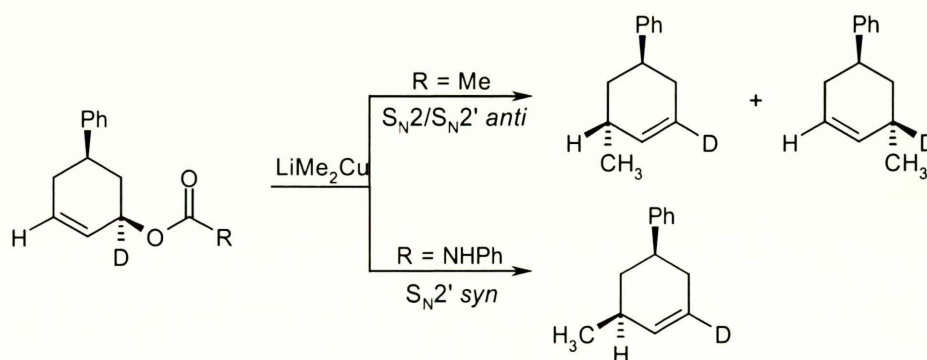


Schemat 54

Fukui,<sup>111</sup> w wyniku obliczeń metodami jakościowymi opartymi na teorii orbitali molekularnych postulował, że atak *syn* będzie zawsze preferowany. Natomiast Anh,<sup>112</sup> analizując stan przejściowy w reakcjach  $S_N2'$  opierał się na analizie Woodwarda-Hoffmanna dotyczącej reakcji sigmatropowych i stwierdził, że procesy synchroniczne powinny zachodzić zgodnie ze stereochemią *anti*. Liotta<sup>113</sup> przy zastosowaniu techniki odkształceń orbitali (z ang. orbital distortion technique) przewidywał, że większość reakcji typu  $S_N2'$  będzie preferowała atak *syn*, orientacja *anti* będzie natomiast miała miejsce w przypadku ataku związków metaloorganicznych na monoepoksydy 1,3-cykloheksadienów ze względu na mechanizm pojedynczego przeniesienia elektronu.

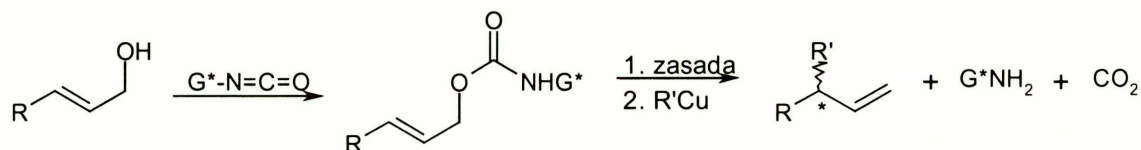
### 3.2 Reakcje międzycząsteczkowego podstawienia nukleofilowego $S_N2'$

Inwersja konfiguracji, która towarzyszy międzycząsteczkowym reakcjom nukleofilowego podstawienia  $S_N2$  jest dobrze udokumentowana,<sup>114,115</sup> natomiast reakcje substytucji nukleofilowej  $S_N2'$  mogą przebiegać zarówno zgodnie ze stereochemią *syn* jak i *anti*,<sup>116,117,118</sup> przy czym ta druga jest faworyzowana w reakcjach allilowych karboksylanów,<sup>119</sup> siarczanów,<sup>120</sup> alkoholi<sup>121</sup> i oksiranów,<sup>122</sup> jak również propargilowych<sup>123</sup> oraz allenowych<sup>124</sup> związków miedziorganicznych.<sup>125</sup> Znane są również reakcje związków allilowych katalizowanych solami miedzi, w których produkt powstaje ze stereochemią *syn*.<sup>126</sup>



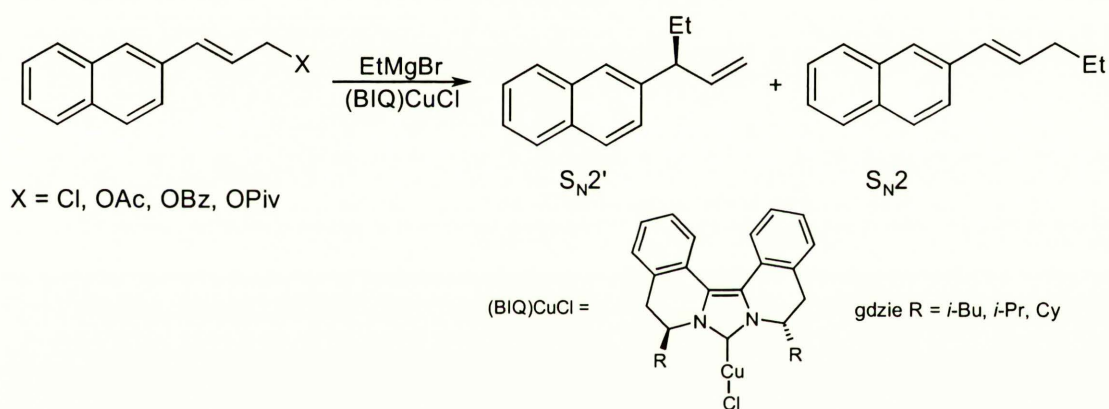
Schemat 55

Otrzymanie produktów powstających wyłącznie ze stereochemią *anti* było możliwe w reakcjach karbaminianów alkoholi allilowych i chiralnych amidów ze związkami miedziorganicznymi w obecności zasady.<sup>127</sup>



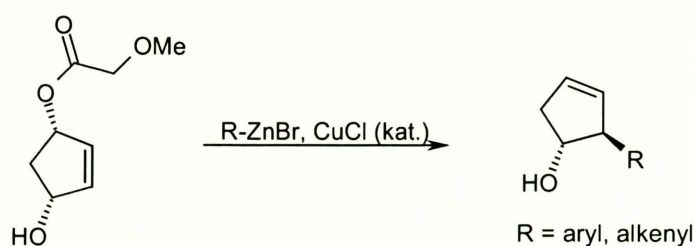
Schemat 56

Chiralne produkty można również uzyskać działając na allilowe pochodne naftalenu, zawierające dobrą grupę opuszczającą, bromkiem etylomagnezowym w obecności chiralnego katalizatora miedziowego.<sup>128</sup> Po reakcji otrzymywano mieszaninę produktów powstających zgodnie z mechanizmem  $S_N2$  lub  $S_N2'$ . Proporcje tych dwóch produktów zależały przede wszystkim od rodzaju grupy opuszczającej.

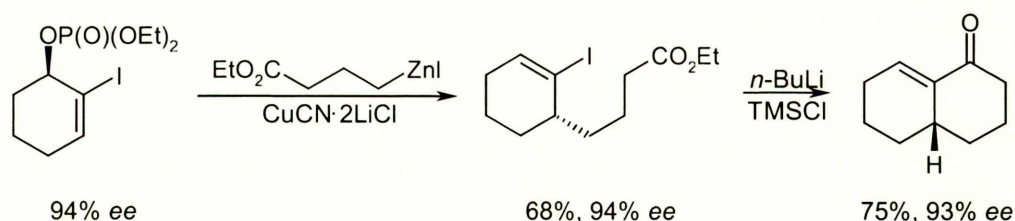


Schemat 57

Również zastosowanie układu chlorek miedzi/bromek alkilocynkowy w reakcji z monoestrem 4-cyklopenteno-1,3-diolu (schemat 58)<sup>129</sup> oraz cyjanek miedzi/jodek alkilocynkowy w reakcji z funkcjonalizowanymi allilowymi reagentami elektrofilowymi (schemat 59)<sup>130</sup> umożliwia otrzymanie produktów w wyniku reakcji  $S_N2'$  z dobrymi wydajnościami oraz nadmiarami enancjomerycznymi.

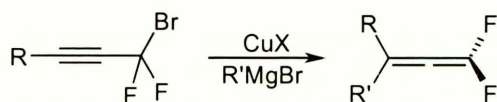


Schemat 58

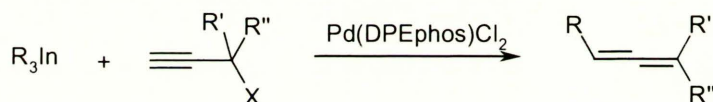


Schemat 59

Reakcje typu  $S_N2'$  mogą przebiegać również z udziałem halogenków propargilowych. Tą drogą można otrzymać podstawione alleny w reakcjach halogenków propargilowych, ze związkami magnezo- i miedziorganicznymi (schemat 60)<sup>131</sup> oraz katalizowanych palladem reakcjach sprzęgania z triorganoindem (schemat 61).<sup>132</sup>

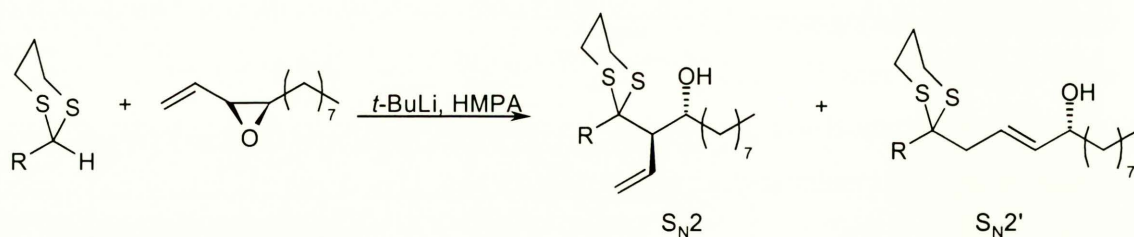


Schemat 60



Schemat 61

Reakcja otwarcia pierścienia allilowych epoksydów karboanionami 2-podstawionych-1,3-ditianów może przebiegać według mechanizmów  $S_N2$  oraz  $S_N2'$ .<sup>133</sup> Reakcje  $S_N2$  są faworyzowane, gdy ditian zawiera małe przestrzenne grupy - wtedy atak następuje na allilowy atom węgla epoksydu. Duże przestrzenne grupy utrudniają atak na allilowy atom węgla epoksydu i reakcja zachodzi według mechanizmu  $S_N2'$ .



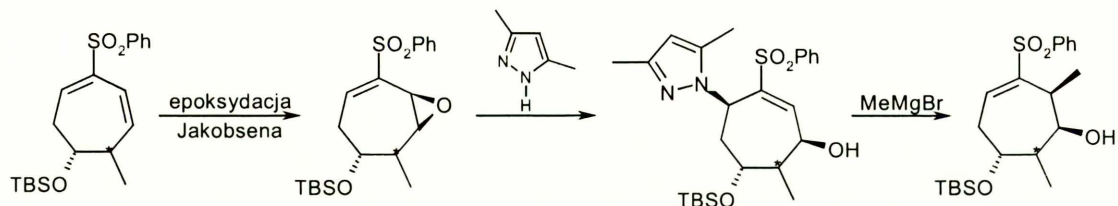
R = H, Ph, SiMe<sub>3</sub> - produkt  $S_N2$   
 R = Et, *i*-Pr, Si-*i*-Pr<sub>3</sub> - produkt  $S_N2'$

Schemat 62

Międzycząsteczkowa reakcja  $S_N2'$  przebiegająca z otwarciem pierścienia epoksydu została pomysłowo wykorzystana w syntezie Aplyroniny A.<sup>134,135,136</sup> Allilowy epoksyd otrzymany drogą utlenienia nienasyconego cyklicznego sulfonu w obecności katalizatora

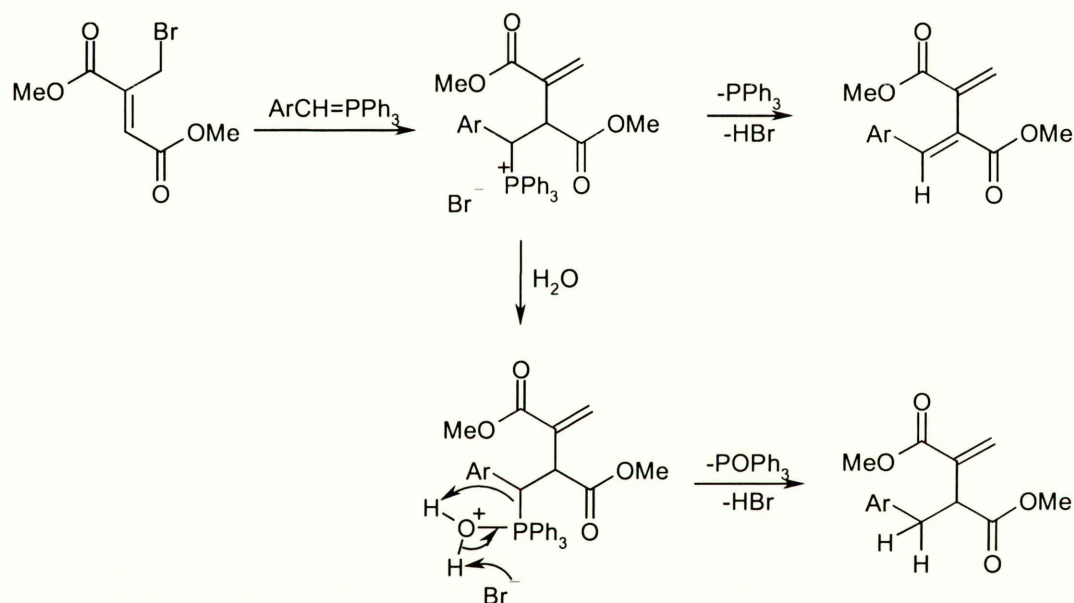


Jacobsena<sup>137,138</sup> poddano działaniu 3,5-dimetylopirazolu, który wstępował w reakcję S<sub>N</sub>2' tworząc allilowy alkohol.<sup>139</sup> Tak otrzymany produkt poddano następnie kolejnej reakcji S<sub>N</sub>2' z bromkiem metylomagnezowym.



Schemat 63

Reakcja bromometylofumaranu dimetylu z odczynnikiem Wittiga przebiegająca według mechanizmu S<sub>N</sub>2' może prowadzić do pochodnych alkenów oraz dienów.<sup>140</sup>

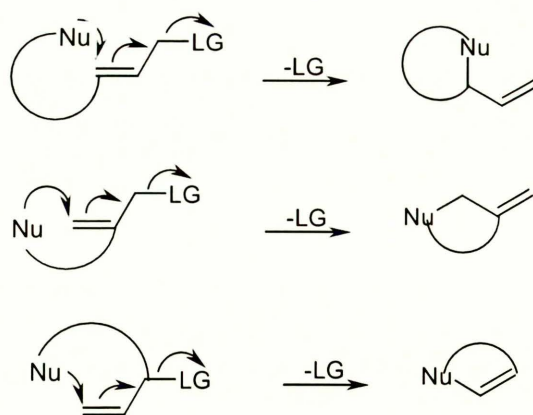


Schemat 64

### 3.3 Reakcje wewnątrzcząsteczkowej substytucji S<sub>N</sub>2'

#### 3.3.1 Reguły zamykania pierścieni w wewnątrzcząsteczkowych reakcjach substytucji nukleofilowej typu S<sub>N</sub>2'

Do reakcji wewnątrzcząsteczkowej substytucji nukleofilowej typu S<sub>N</sub>2' zdolne są związki, które oprócz grupy opuszczającej w położeniu allilowym zawierają w swej strukturze fragment nukleofilowy, który może być przyłączony do węgla  $\gamma$ ,  $\beta$  lub  $\alpha$  układu allilowego.<sup>141</sup>

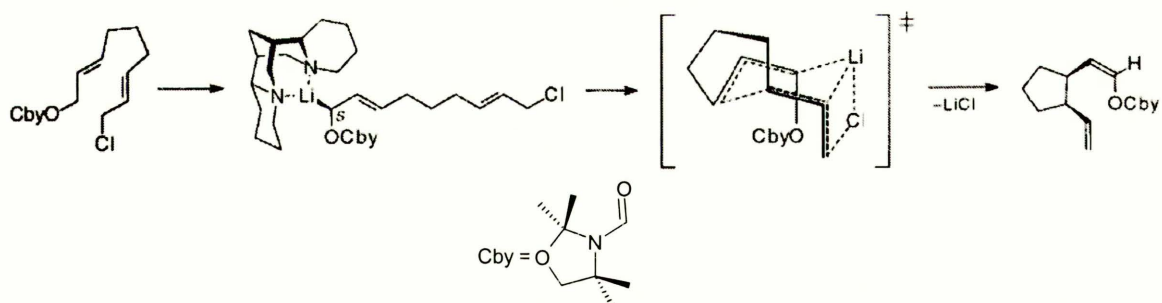


Schemat 65

Najczęściej spotykane są reakcje związków, w których fragment nukleofilowy związany jest z węglem w pozycji  $\gamma$ , ponieważ taka struktura związku umożliwia ułożenie fragmentów cząsteczki korzystne do nukleofilowego ataku według mechanizmu  $S_N2'$ . W przypadku związania nukleofila w pozycji  $\beta$ , wiązanie podwójne powoduje usztywnienie układu i oddalenie fragmentów cząsteczki od siebie, natomiast gdy fragment nukleofilowy związany jest w pozycji  $\alpha$ , w wyniku podstawienia  $S_N2'$  powstaje związek zawierający wiązanie podwójne w pierścieniu, co jest niekorzystne ze względów termodynamicznych. Zasady te są zgodne z regułami Baldwina dotyczącymi zamykania pierścieni.<sup>142</sup>

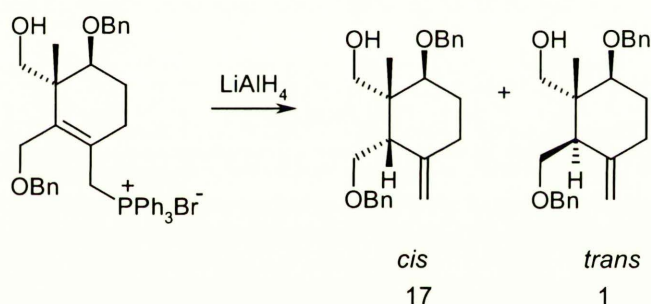
### 3.3.2 Wykorzystanie wewnątrzcząsteczkowych reakcji $S_N2'$ w syntezie organicznej

2-Alkenylokarbaminiany mogą być użyte jako substraty do syntezy cyklopentanów. Ich asymetryczne deprotonowanie butylolitem w obecności sparteiny i następcza reakcja wewnątrzcząsteczkowego podstawienia  $S_N2'$  pozwala na otrzymanie pochodnych cyklopentanu z dobrymi wydajnościami i wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi.<sup>143,144,145</sup> W pierwszym etapie następuje deprotonowanie karbaminianu przez butylolit skompleksowany (-)-sparteiną jako ligandem. Następcza reakcja biegnie poprzez krzesłowy stan przejściowy, który przekształca się w pożądany produkt z równoczesnym odejściem chlorku litowego.



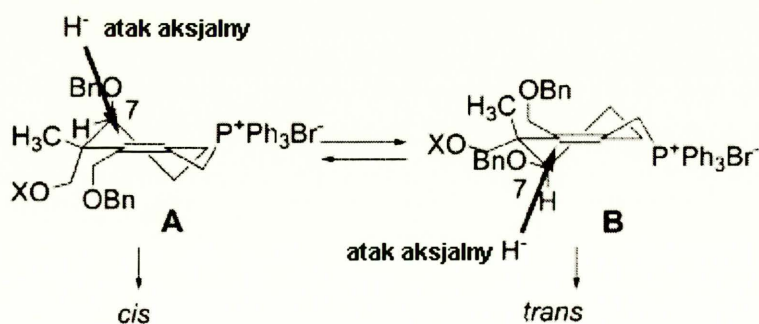
Schemat 66

Redukcja allilowych soli fosfoniowych wodorkiem litowo-glinowym, gdzie anion wodorkowy jest czynnikiem nukleofilowym, przebiega zgodnie z mechanizmem podstawienia nukleofilowego  $S_N2'$  i pozwala na otrzymanie centrum stereogenicznego C3 występującego w pierścieniu C taksolu.<sup>146</sup> Jednak redukcja pochodnej O-benzylowej biegła z niepożądaną stereochemią, zaś produkt *trans* powstawał w nieznaczących ilościach.



Schemat 67

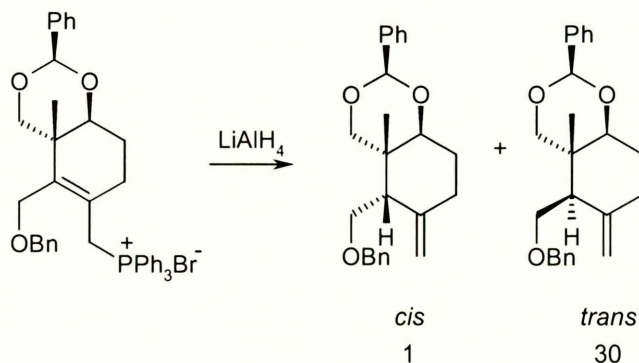
Zważywszy, że w układach sześciocłonowych atak aksjalny jest preferowany,<sup>147</sup> stereoselektywna redukcja pochodnej benzylowej powinna zachodzić zgodnie z modelem A. Uprzywilejowanie ataku od tej strony jest prawdopodobnie związane z koordynacją atomu tlenu w pozycji C7 do czynnika redukującego.



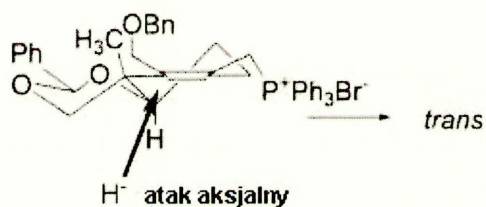
Schemat 68



Odpowiednie zabezpieczenie grup hydroksylowych umożliwiło otrzymanie pożądanego izomeru *trans*, co było skutkiem odpowiedniej konformacji pierścienia benzylidenoacetalu.



Schemat 69

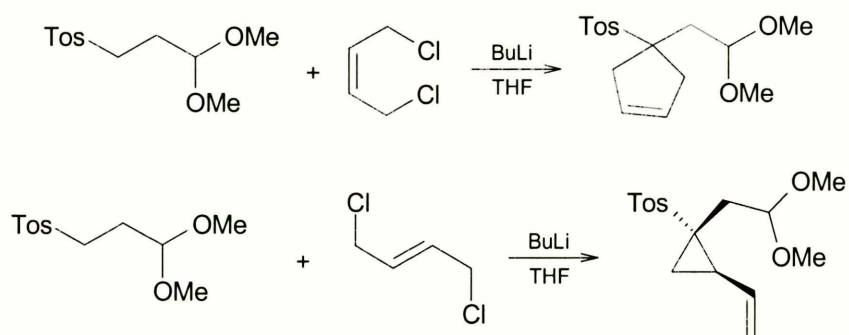


Schemat 70

### 3.3.3 Reakcje karboanionów z 1,4-dichloro-*E*-but-2-enem oraz 1,4-dichloro-*Z*-but-2-enem

Reakcje 1,4-dichloro-*E*-but-2-enu oraz 1,4-dichloro-*Z*-but-2-enu z karboanionami metylenowymi przebiegają poprzez podstawienie jednego anionu chlorkowego i następują wewnątrzcząsteczkową reakcją nowo utworzonego karboanionu przebiegającą z odejściem drugiego jonu chlorkowego. Reakcje izomeru *E* mogą przebiegać wyłącznie zgodnie z mechanizmem  $\text{S}_{\text{N}}2'$ , dając pochodne winylocyklopropanów, natomiast izomer *Z* może przekształcać się w cyklopenten zgodnie z mechanizmem  $\text{S}_{\text{N}}2$  lub w winylocyklopropan zgodnie z mechanizmem  $\text{S}_{\text{N}}2'$ .

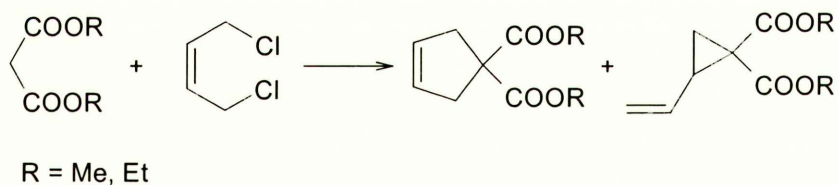
Bonete i Najera<sup>148</sup> badali reakcje karboanionu generowanego działaniem butylolitu na acetal aldehydu 3-tosylopropionowego z 1,4-dichloro-*E*-but-2-enem i 1,4-dichloro-*Z*-but-2-enem.



Schemat 71

Reakcja karboanionu z izomerem *Z* prowadziła do odpowiedniego cyklopentenu, a więc przebiegała drogą  $S_N2$ , podczas gdy izomer *E* dawał wyłącznie *trans*-podstawiony cyklopropan w reakcji  $S_N2'$ .

Opisane są liczne reakcje 1,4-dichloro-*Z*-but-2-enu z pochodnymi fenyloacetonitrylu,<sup>149</sup> kwasu 4-metoksykarbonylo-nikotynowego<sup>150</sup> oraz z malonianem dietylu,<sup>151</sup> malonianem dimetylu,<sup>152,153</sup> jak również malonianem metylo-*tert*-butylu,<sup>154</sup> w których otrzymywano wyłącznie pochodne cyklopentenu. Jedynie Depres i Greene<sup>155</sup> otrzymali poza cyklopentenenem również pochodne winylocyklopropanu, choć zawsze był to produkt uboczny.



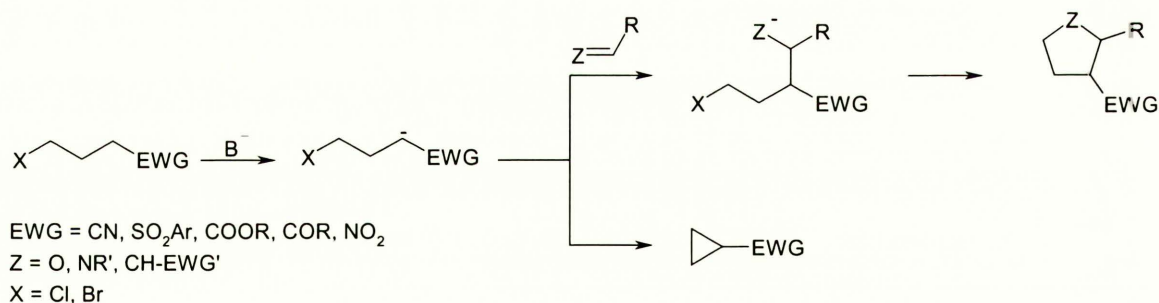
Schemat 72

Użycie zasad zawierających twardsze kationy, przejście od rozpuszczalników protonowych do aprotonowych oraz, w niewielkim stopniu, zastąpienie estrów etylowych przez metylowe w malonianach powodowało wzrost udziału cyklopropanu w mieszaninie reakcyjnej.

## BADANIA WŁASNE

### 4. Wstęp

Wykorzystanie  $\gamma$ -halokarboanionów w syntezie organicznej ograniczone jest ich krótkim czasem życia, spowodowanym dużą szybkością wewnątrzcząsteczkowego podstawienia, zwanego również  $\gamma$ -eliminacją, prowadzącego do pochodnych cyklopropanów.<sup>156</sup> W 2000 roku Mąkosza ze współpracownikami<sup>16</sup> opisał reakcje karboanionu  $\gamma$ -chlorobutyronitrylu, wytworzonego w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego (*phase transfer catalysis*, PTC), z aldehydami aromatycznymi prowadzące do 2-arylo-3-cyjanotetrahydrofuranów. Ta obserwacja skłoniła go do zbadania, czy również inne  $\gamma$ -halokarboaniony mogą wstępować w reakcje międzycząsteczkowe z typowymi aktywnymi elektrofilami, co prowadziłoby do podstawionych związków pięciocłonowych. Okazało się, że w reakcjach  $\gamma$ -halokarboanionów z aldehydami, iminami i akceptorami Michaela możliwe jest otrzymanie odpowiednio pochodnych tetrahydrofuranów,<sup>21,22,157</sup> piperolidyn<sup>28</sup> i cyklopentanów.<sup>29</sup> Powodzenie tych reakcji zależy od relacji szybkości dwóch konkurencyjnych procesów: wewnątrzcząsteczkowej substytucji 1,3- w  $\gamma$ -halokarboanionie oraz addycji karboanionu do elektrofila i następczego podstawienia 1,5- halogenu.



Schemat 1

W ramach mojej pracy doktorskiej zajęłam się określeniem czynników wpływających na tę konkurencję, co pozwoliłoby przesunąć ją na korzyść addycji karboanionu do elektrofila i następczego podstawienia 1,5- atomu halogenu, prowadzącego do powstania podstawionych pochodnych tetrahydrofuranu, piperolidyny oraz cyklopentanu. Wyniki ujęłam w czterech głównych blokach tematycznych:

- Badania wpływu rodzaju grupy opuszczającej na relację szybkości reakcji wewnątrz- i międzycząsteczkowej. W tym celu otrzymałam difenylofosfinian 3-hydroksypropylo fenylosulfonu i zbadalam reakcje jego karboanionu. Zastąpienie



chloru mało aktywną grupą opuszczającą – difenylofosfinoksylogą - znacznie spowolniło reakcję wewnątrzcząsteczkową prowadzącą do cyklopropanu, co umożliwiło reakcje międzycząsteczkowe tego karboanionu i otrzymanie licznych pochodnych 2,3-dipodstawionych tetrahydrofuranów. Zastąpienie chloru przez grupę difenylofosfinoksylogą umożliwiło również otrzymanie tetrahydrofuranów zawierających podstawniki alkilowe, w wyniku reakcji difenylofosfinianu (3-fenylosulfonylo)propylu (**1**) z aldehydami alifatycznymi, również takimi, które zawierają kwaśne protony w pozycji  $\alpha$  w stosunku do grupy karbonylowej, z wydajnościami rzędu 50-80%.

- Badania wpływu dodatkowego podstawnika w pozycji  $\gamma$  na relację szybkości reakcji wewnątrz- i międzycząsteczkowej; badania przeprowadziłam dla  $\gamma$ -chloropropylsulfonów zawierających w pozycji  $\gamma$  grupę metylową, fenylową oraz fenylotiolową. Dodatkowy podstawnik w tej pozycji stanowi zawadę steryczną, która powinna powodować spowolnienie reakcji  $S_N2$ , a co za tym idzie wolniejszą cyklizację do cyklopropanu. Z drugiej strony wprowadzenie do cząsteczki podstawnika fenylowego powoduje, że atom chloru znajduje się w pozycji benzylowej, co z kolei powinno przyspieszyć substytucję nukleofilową. W tym przypadku oba te przeciwstawne efekty będą wpływały na konkurencję między substytucją 1,3- a addycją elektrofila do cząsteczki karboanionu. Reakcje tego typu karboanionów z aldehydami pozwoliły na otrzymanie 2,3,5-tripodstawionych tetrahydrofuranów z wysokimi wydajnościami.

- Badania nad reakcjami winylogów  $\gamma$ -halokarboanionów zawierających wiązanie podwójne w łańcuchu węglowym. Zbadałam reakcje winylogów  $\gamma$ -chlorokarboanionów, w przypadku których podstawienie wewnątrzcząsteczkowe przebiegało według mechanizmu  $S_N2'$ . W takich karboanionach proces cyklizacji do cyklopropanu jest znacznie spowolniony w porównaniu do klasycznej reakcji  $S_N2$ , dzięki czemu w reakcjach z aldehydami i akceptorami Michaela otrzymałam szereg 2,3,5-tripodstawionych pochodnych tetrahydrofuranów i cyklopentanów zawierających jako jeden z podstawników ugrupowanie winylowe. Reakcja ta może mieć dużą wartość dla syntezy, gdyż podstawnik winylowy można łatwo funkcjonalizować za pomocą znanych reakcji chemicznych.

Zbadałam również reakcje winylogów  $\gamma$ -chlorokarboanionów, w których wiązanie podwójne znajdowało się w bezpośrednim sąsiedztwie grupy elektronoakceptorowej. W ich wyniku otrzymałam szereg 2,3-dipodstawionych tetrahydrofuranów.

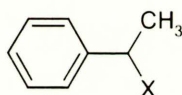
- Reakcje  $\gamma$ -halokarboanionów, zawierających obie grupy funkcyjne, prekursor  $\gamma$ -halokarboanionu oraz fragment elektrofilowy w obrębie jednej cząsteczki. W wyniku tych reakcji możliwe było otrzymanie związków policyklicznych w jednym kroku syntetycznym.

Eksperymenty prowadziłam głównie z udziałem związków, w których grupą stabilizującą karboanion była grupa fenylosulfonowa, ponieważ z uprzednio prowadzonych w zespole badań wynikało,<sup>157</sup> że karboaniony alkilo-fenylosulfonów wykazują optymalną nukleofilowość i stabilizację ładunku, co powoduje, że możliwe było otrzymanie pożądaných produktów z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami. Poza tym obecność grupy fenylosulfonowej ułatwia śledzenie przebiegu reakcji metodą TLC, co znacznie upraszczało analizy oraz wydzielanie otrzymanych produktów. Dodatkową zaletą była skłonność pochodnych tetrahydrofuranu, cyklopentanu i pirolidyny zawierających podstawnik fenylosulfonowy do krystalizacji.

## 5. Badanie relacji szybkości reakcji wewnątrz- i międzycząsteczkowej karboanionów zawierających w pozycji $\gamma$ grupę difenylofosfinoksyłową

W międzycząsteczkowych reakcjach  $\gamma$ -halokarboanionów istotne znaczenie ma konkurencja między wewnątrzcząsteczkowym podstawieniem 1,3- grupy opuszczającej, a addycją karboanionu do cząsteczki elektrofila.

Ponieważ żadna z dotychczas stosowanych grup opuszczających nie pozwalała na całkowite przesunięcie konkurencji na korzyść tworzenia pochodnych tetrahydrofuranu, zajęłam się poszukiwaniami podstawnika, który spełniałby to zadanie. Z badań prowadzonych przez Noyce<sup>158</sup> nad reakcją solwolizy pochodnych estrowych i halogenowych  $\alpha$ -fenyloetanu (rysunek 1), przebiegających zgodnie z mechanizmem  $S_N1$ , wynikało, że grupa difenylofosfinoksyłowa, w mieszaninie etanolu i wody (80:20) w temperaturze 75 °C, ulega dysocjacji prawie 30 razy wolniej niż anion chlorkowy. W tabeli 1 przedstawiłam względną szybkość ( $k_{rel}$ ) wymiany różnych grup opuszczających w porównaniu do atomu chloru.



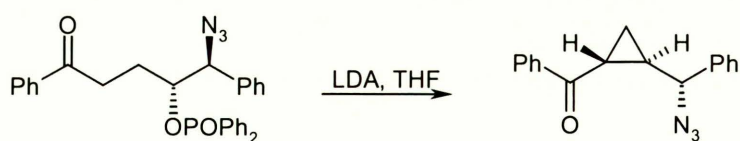
Rysunek 1

Tabela 1

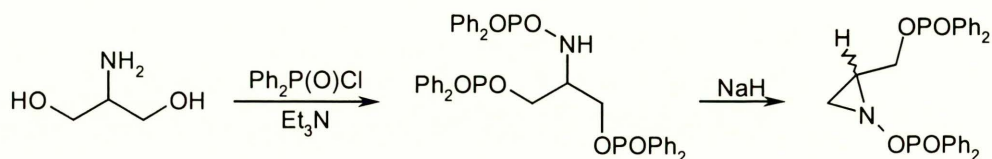
X	$k_{rel}$
F	$9.0 \times 10^{-6}$
$\text{Ph}_2\text{P(O)O}$	$3.8 \times 10^{-2}$
Cl	1.0
Br	$1.4 \times 10^1$
I	$9.1 \times 10^1$

Nie są znane międzycząsteczkowe reakcje substytucji nukleofilowej typu  $S_N2$ , w których grupa difenylofosfinoksyłowa ulegałaby podstawieniu, natomiast znane są przykłady reakcji wewnątrzcząsteczkowego podstawienia nukleofilowego tej grupy. W ich wyniku otrzymywano pochodne cyklopropanów (schemat 2)<sup>159,160</sup> oraz azyrydyn (schemat 3).<sup>161</sup>





Schemat 2



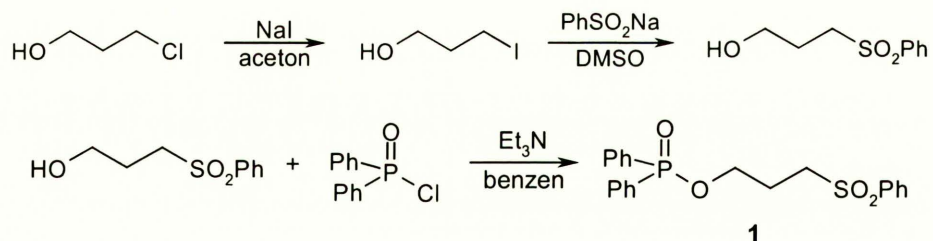
Schemat 3

Te pozytywne rezultaty dały podstawy do przypuszczeń, że reakcje karboanionu generowanego z difenylofosfinianu (3-fenylosulfonylo)propylu (**1**) oraz z difenylofosfinianu (3-cyjano)propylu (**2**) z aldehydami pozwolą na otrzymanie podstawionych tetrahydrofuranów.

### 5.1 Synteza substratów

Jako związki modelowe wybrałam difenylofosfinian (3-fenylosulfonylo)propylu (**1**) i difenylofosfinian (3-cyjano)propylu (**2**).

Związek **1** otrzymałam w szeregu przemian przedstawionych na schemacie 4.



Schemat 4

Z 3-chloropropan-1-olu pod działaniem jodku sodu otrzymałam 3-jodopropan-1-ol, który następnie przekształciłam w sulfon, a ten pod działaniem chloroku difenylofosfinowego dał difenylofosfinian (3-fenylosulfonylo)propylu (**1**).

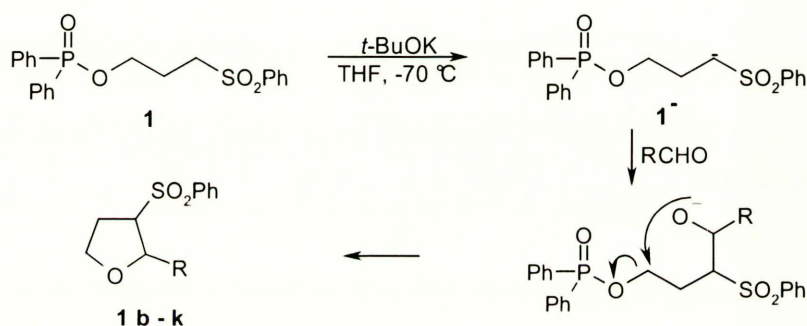
W podobny sposób otrzymałam również difenylofosfinian (3-cyjano)propylu (**2**); schemat reakcji prezentuję poniżej.



W odróżnieniu od **1**, w reakcjach karboanionu difenylofosfinianu (3-cyano)propylu (**2<sup>-</sup>**) nie powstawała pochodna cyklopropanu bez względu na rodzaj użytej zasady oraz rozpuszczalnik. Prawdopodobną przyczyną jest liniowy charakter karboanionu **2<sup>-</sup>**. Taka struktura przestrzenna utrudnia podstawienie dużej grupy difenylofosfinoksylowej.

### 5.3 Reakcje karboanionów **1<sup>-</sup>** i **2<sup>-</sup>** z aldehydami i ketonami

Na schemacie 7 przedstawiłam przebieg reakcji difenylofosfinianu (3-fenylosulfonylo)propylu (**1**) z aldehydami, a w tabeli 2 wydajności otrzymanych produktów. Reakcje prowadziłam w roztworze THF stosując jako zasadę *t*-BuOK. Po zmieszaniu substratów w temperaturze -70 °C mieszaninę stopniowo ogrzewałam do temperatury pokojowej.



Schemat 7

Tabela 2

Nr	R=	Wydajność [%]		
			Tetrahydrofuran	Cyklopropan <b>1a</b>
1	Ph	<b>1b</b>	80 <sup>[a]</sup>	-
2	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>1c</b>	76 <sup>[a]</sup>	-
3	<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>1d</b>	79	-
4	PhCH=CH	<b>1e</b>	45 <sup>[a]</sup>	-
5	3-Pirydył	<b>1f</b>	35	-
6	2-Furył	<b>1g</b>	51	-
7	Me <sub>3</sub> C	<b>1h</b>	89 <sup>[a]</sup>	-
8	CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sup>[b]</sup>	<b>1i</b>	50	20
9	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <sup>[b]</sup>	<b>1j</b>	46	15
10	CH <sub>3</sub> <sup>[b]</sup>	<b>1k</b>	20	22

<sup>[a]</sup> Związek opisany w poprzednich publikacjach.<sup>21</sup> <sup>[b]</sup> Aldehyd dodany po upływie 15 s od wkroplenia zasady.



Wszystkie reakcje karboanionu difenylofosfinianu(3-fenylosulfonylo)propylu (**1**<sup>-</sup>) z aldehydami prowadzone były w standardowych warunkach, których nie optymalizowałam dla poszczególnych aldehydów.

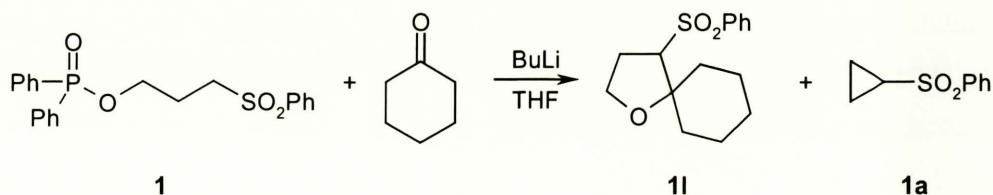
Reakcje karboanionu **1**<sup>-</sup> z aldehydami aromatycznymi prowadzą do pożądaných produktów na ogół z dobrymi wydajnościami (około 80%). Jest więc to dogodna metoda syntezy 2,3-dipodstawionych tetrahydrofuranów. W porównaniu do reakcji uprzednio badanego sulfonu 3-chloropropylo-fenyłowego wydajności są minimalnie niższe, co może być spowodowane faktem, że zawady steryczne stwarzane przez dużą objętościową grupę difenylofosfinoksyłową utrudniają jej podstawienie przez anion aldolu. Pochodne tetrahydrofuranu we wszystkich przypadkach były jedynymi produktami; nie obserwowałam tworzenia się cyklopropanu. W przeciwieństwie do reakcji z aldehydami aromatycznymi reakcje z aldehydem cynamonowym oraz aldehydami heteroaromatycznymi, takimi jak aldehyd nikotynowy oraz furfural, przebiegają ze znacznie niższymi wydajnościami, chociaż również tutaj z mieszaniny reakcyjnej udało mi się wydzielić wyłącznie pochodne tetrahydrofuranu. Wydaje się, że przyczyną niższych wydajności może być mała szybkość podstawienia 1,5- co powodowało, że powstające aniony aldoli mogły ulegać reakcjom ubocznym, w wyniku których powstawały produkty smoliste, co znacznie obniżało wydajność właściwego produktu - tetrahydrofuranu, z uwagi na konsumpcję aldehydu.

Jedną z głównych przyczyn badania reakcji karboanionów zawierających w pozycji  $\gamma$  mniej aktywną grupę odchodzącą było zrealizowanie międzycząsteczkowej reakcji karboanionu generowanego z sulfonu z aldehydami alifatycznymi prowadzącej do tetrahydrofuranów podstawionych resztami alifatycznymi. Okazało się, że w porównaniu do reakcji sulfonu 3-chloropropylo-fenyłowego reakcja difenylofosfinianu (3-fenylosulfonylo)propylu (**1**) z aldehydem piwałowym dała nieco lepszą wydajność (89% w porównaniu do 76% uzyskanych w reakcji z sulfonem 3-chloropropylo-fenyłowym). Szczególnie korzystną różnicę zaobserwowałam w reakcjach karboanionu **1**<sup>-</sup> z aldehydami zawierającymi kwaśne protony w pozycji  $\alpha$  w stosunku do grupy karbonyłowej - takimi jak aldehyd masłowy, izomasłowy i octowy. Niewielka szybkość wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,3- w karboanionie **1**<sup>-</sup> pozwala najpierw wytwarzać karboanion i do uprzednio wytworzonego karboanionu dodawać aldehydy. Ten sposób postępowania zmniejsza niepożądane reakcje deprotonowania aldehydów, dzięki czemu w mieszaninie reakcyjnej zaobserwowałam zarówno pożądaný produkt,

podstawiony tetrahydrofuran, z wydajnością około 50% w przypadku aldehydu masłowego i izomasłowego oraz 20% dla aldehydu octowego, jak i cyklopropan. W porównaniu do reakcji sulfonu zawierającego chlor w pozycji 3- wydajności te były znacznie wyższe. Reakcja aldehydu octowego z sulfonem 3-chloropropylu-fenylowym nie prowadziła do podstawionego tetrahydrofuranu, tu natomiast udało mi się otrzymać 3-fenylosulfonylo-2-metylotetrahydrofuran (**1k**) z wydajnością 20%; warunków reakcji nie optymalizowałam.

Tetrahydrofurany powstające w wyniku reakcji karboanionu  $1^-$  z aldehydami mogą się tworzyć jako dwa izomery geometryczne, gdzie podstawniki w pozycji 2 i 3 mogą być w stosunku do siebie w relacji *cis* albo *trans*. W warunkach reakcji powstawał wyłącznie izomer *trans*, a jedynym wyjątkiem był aldehyd octowy, w przypadku którego powstawała praktycznie równomolowa mieszanina obu izomerów. Taka geometria powstających tetrahydrofuranów spowodowana jest preferencją powstawania mniej zatłoczonego izomeru, gdzie oddziaływania dużych przestrzennie grup, fenylosulfonowej oraz grupy pochodzącej od aldehydu, są jak najmniejsze, co zapewniało niższą energię cząsteczki. Ponieważ grupa metylowa, pochodząca od aldehydu octowego jest mała objętościowo, oddziaływania z grupą fenylosulfonową były mniejsze, co umożliwiało powstawanie również izomeru *cis*.

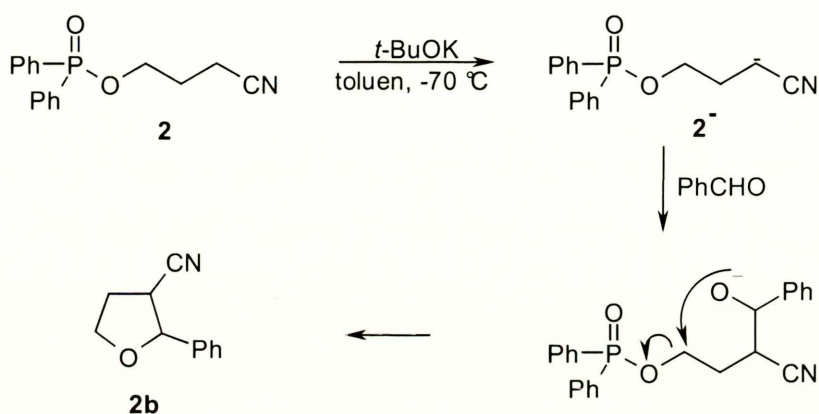
$\gamma$ -Halokarboaniony i ich analogi mogą reagować nie tylko z aldehydami, ale również z ketonami, przy czym wiadomo, że z uwagi na znacznie większe zatłoczenie steryczne występujące w ketonach takie reakcje zachodzą znacznie wolniej. Rzeczywiście, okazało się, że w wyniku reakcji cykloheksanonu z karboanionem difenylofosfinianu (3-fenylosulfonylo)propylu prowadzonej w standardowych warunkach następował wyłącznie zwrot substratu, podczas gdy w analogicznej reakcji z benzaldehydem tetrahydrofuran powstawał z wydajnością powyżej 80%. Dopiero zmiana zasady na BuLi pozwoliła na otrzymanie oczekiwanej spiro pochodnej tetrahydrofuranu z wydajnością 22%. Równocześnie powstał cyklopropan z wydajnością 20% (schemat 8).



Schemat 8



Następnie zbadalam reakcje karboanionu **2<sup>-</sup>** z aldehydem benzoesowym w celu otrzymania 3-cyjano-2-fenylotetrahydrofuranu. Gdy reakcję prowadziłam w standardowych warunkach (*t*-BuOK/THF) przez 1 godzinę obserwovalam wyłącznie zwrot substratu. Dopiero zamiana THF na mniej polarny toluen oraz wydłużenie czasu reakcji do 48 godzin w 0 °C umożliwiło otrzymanie pochodnej tetrahydrofuranu.

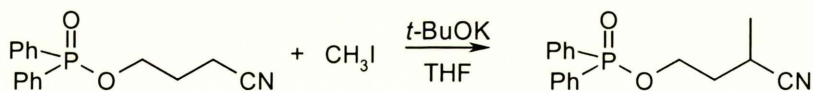


Schemat 9

Tabela 3

Nr	R=	Wydajność [%]		Stosunek diastereizomerów <i>trans:cis</i>
1	Ph	<b>2b</b>	40	1:1
2	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2c</b>	45	4:1

Przeprowadziłam również reakcję alkilowania difenylofosfinianu (3-cyjano)propylu (**2**) z jodkiem metylu i otrzymałam difenylofosfinian (3-cyjano-3-metylo)propylu z wydajnością 52% przy 40% zwrocie substratu.



Schemat 10

Niskie wydajności podstawionych tetrahydrofuranów oraz brak pochodnej cyklopropanu obserwowane w reakcjach karboanionu **2<sup>-</sup>** z aldehydami nasuwały wątpliwości co do jego powstawania. Jednakże jak wykazała reakcja z jodkiem metylu karboanion **2<sup>-</sup>** powstaje i jest trwały, lecz prawdopodobnie zawady steryczne związane z obecnością grupy difenylofosfinoksylovej w cząsteczce uniemożliwiały zajście reakcji do końca.



## 6. Badanie wpływu podstawników w pozycji $\gamma$ $\gamma$ -halokarboanionów na relacje szybkości reakcji wewnątrz-i międzycząsteczkowej

Możliwość realizacji międzycząsteczkowych reakcji  $\gamma$ -chlorokarboanionów z aldehydami zależy od relacji szybkości powstawania karboanionu, wewnątrzcząsteczkowego podstawienia prowadzącego do cyklopropanów i międzycząsteczkowej addycji do zewnętrznego partnera elektrofilowego. Relacje te powinny zależeć od dodatkowych podstawników w łańcuchu  $\gamma$ -chlorokarboanionu.

Mogłam oczekiwać, że wprowadzenie podstawnika w pozycję  $\gamma$   $\gamma$ -chlorokarboanionu nie zmniejszy szybkości addycji do aldehydów, natomiast zmniejszy szybkość wewnątrzcząsteczkowego 1,3-podstawienia.

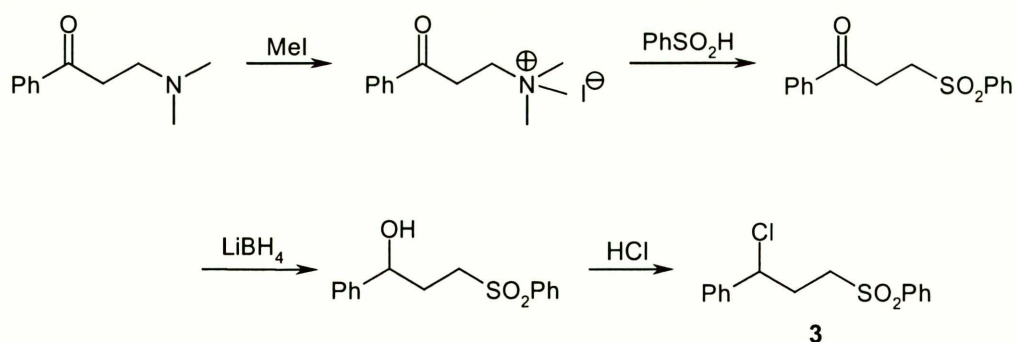
Jako związki modelowe zawierające w pozycji  $\gamma$  podstawniki: fenyłowy, metyloowy oraz fenylotiolowy wybrałam sulfon 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyloowy (**3**), sulfon 3-chlorobutylo-fenyloowy (**4**) oraz sulfon 3-chloro-(3-fenylotio-propylo)-fenyloowy (**5**).

Pragnę zaznaczyć, że w pracach badawczych nad reakcjami prekursorów  $\gamma$ -chlorokarboanionów zawierających dodatkowe podstawniki w pozycji  $\gamma$  brała udział Agnieszka Brand, studentka z Uniwersytetu Ludwika Maksymiliana w Monachium oraz Marcin Śniezek, student Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej.

### 6.1 Reakcje sulfonu 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenylowego (**3**)

#### 6.1.1 Otrzymywanie sulfonu 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenylowego (**3**)

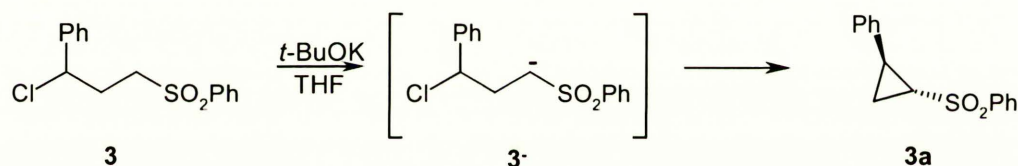
Sulfon 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyloowy (**3**), otrzymałam alkilując 3-(dimetyloamino)-1-fenylopropan-1-on, otrzymany w reakcji Mannicha acetofenonu z formaldehydem i chlorowodorkiem dimetyloaminy,<sup>162</sup> jodkiem metylu, następnie tak otrzymaną sól amoniową przekształciłam w sulfon w reakcji eliminacji-addycji z anionem fenylsulfonianowym. Powstały keton poddałam redukcji do alkoholu, a następnie grupę hydroksylową wymieniłam na chlor pod wpływem kwasu solnego (schemat 11).



Schemat 11

### 6.1.2 Reakcje karboanionu 3<sup>-</sup> bez udziału zewnętrznego elektrofila

W warunkach standardowych, *t*-BuOK, THF, -70 °C, karboanion sulfonu 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowego (3<sup>-</sup>) cyklizował do pochodnej cyklopropanu z wydajnością 84% (schemat 12). Cyklopropan ten został wcześniej otrzymany w wyniku reakcji sulfonu 3-bromo-(3-fenylopropylo)-fenyłowego z butylolitem w THF.<sup>163,164</sup>



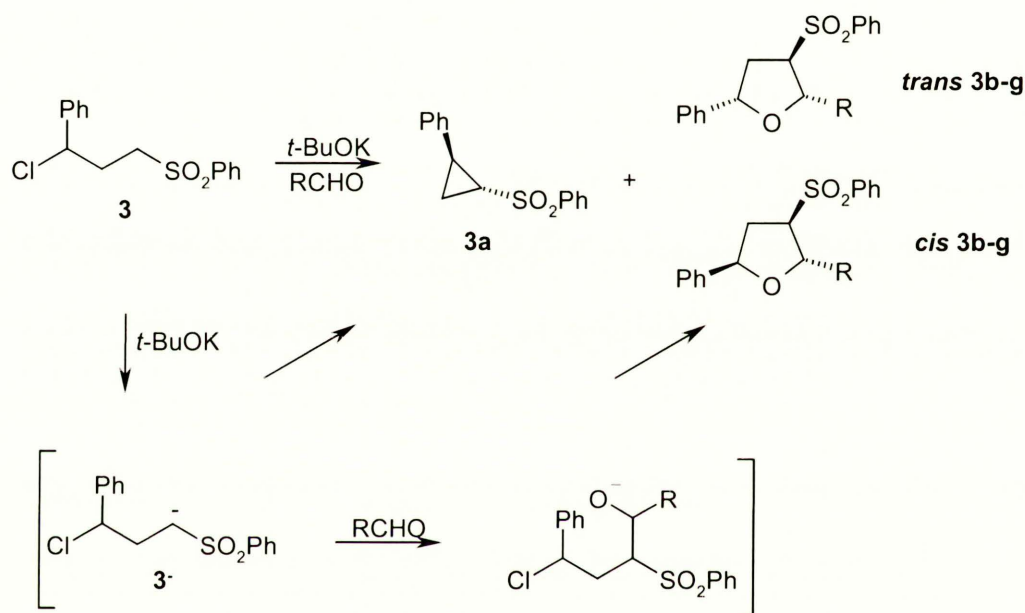
Schemat 12

Podstawienie chlorowca przy drugorzędowym atomie węgla powinno przebiegać z mniejszą szybkością, niż przy pierwszorzędowym, tak więc cyklopropanowanie sulfonu zawierającego podstawniki w pozycji  $\gamma$  powinno być wolniejsze niż sulfonu 3-chloropropylo-fenyłowego. Równocześnie podstawnik fenyłowy w pozycji  $\gamma$  powoduje, że chlor znajduje się w pozycji benzyłowej, co powinno powodować przyspieszenie reakcji cyklopropanowania. Istotne wydawało mi się ustalenie, który z tych czynników będzie przeważał. W tym celu zbadalam czas połówkowej konwersji ( $\tau_{1/2}$  - czas, po którym połowa karboanionu była przekształcana w cyklopropan) karboanionu 3<sup>-</sup> i zaobserwowałam, że w temperaturze -70 °C dla pochodnej potasowej wynosi on poniżej 1s. Efekt spowolnienia reakcji wywoływany przez dużą objętościowo grupę był niwelowany przez zwiększenie podatności atomu chloru w związku z zajęciem przez niego pozycji benzyłowej, co powodowało, że sulfon 3-chloro-(3-fenylopropylo)-

fenyłowy (**3**) wykazywał podobny czas połówkowej konwersji co sulfon 3-chloropropylo-fenyłowy.

### 6.1.3 Reakcje karboanionu 3<sup>-</sup> z aldehydami

Kolejnym etapem mojej pracy było zbadanie reakcji sulfonu 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowego (**3**) z aldehydami. Po wstępnych eksperymentach wybrałam dla tej reakcji warunki *t*-BuOK/THF (zasada/rozpuszczalnik), temperatura -30 °C.



Schemat 13

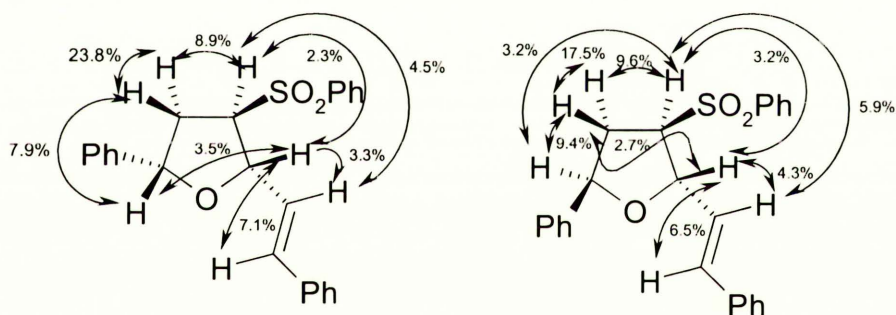
Tabela 4

Nr	R=	Produkt	Wydajność [%]		Stosunek diastereizomerów <i>trans:cis</i>
			Cyklopropan	Tetrahydrofuran	
1	Ph	<b>3b</b>	10	68	38:62
2	<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3c</b>	16	70	67:33
3	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3d</b>	6	56	57:43
4	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3e</b>	15	53	29:71
5	Ph-CH=CH	<b>3f</b>	17	53	31:69
6	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	<b>3g</b>	25	60	62:38

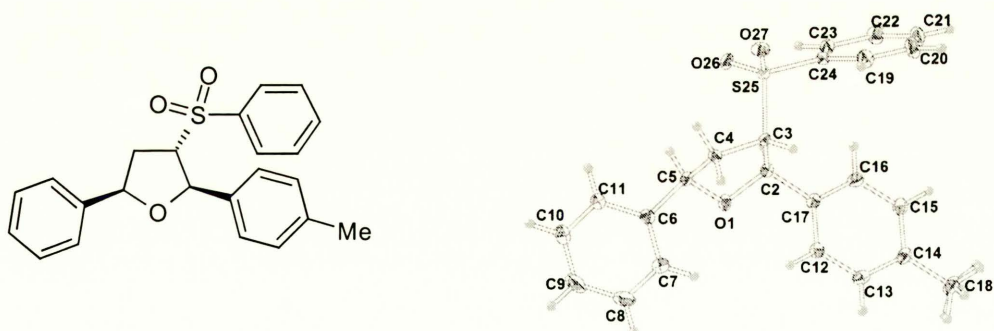


W tych warunkach reakcje karboanionu sulfonu 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenylowego (**3'**) przebiegały ze średnimi wydajnościami pochodnych tetrahydrofuranów. W każdym przypadku tworzył się również cyklopropan **3a**.

W wyniku reakcji sulfonu 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenylowego (**3**) z aldehydami powstawały dwa diastereoizomeryczne produkty. Podstawniki fenylsulfonowy oraz podstawnik pochodzący od aldehydu są zawsze *trans* względem siebie, natomiast powstawanie dwóch diastereoizomerów związane jest z położeniem podstawnika fenylowego w pozycji 5. Analiza efektów NOE na widmach  $^1\text{H}$  NMR (przykładowo przedstawiona dla 5-fenylo-3-fenylosulfonylo-2-(2-fenylowinyl)-tetrahydrofuranu (**3f**), rysunek 2) oraz analiza rentgenostrukturalna 5-fenylo-3-fenylosulfonylo-2-(4-metylofenylo)-tetrahydrofuranu (**3c**) pozwoliła na przypisanie konfiguracji odpowiednim diastereoizomerom. Z reguły główny produkt stanowił związek, w którym grupa fenylsulfonowa w pozycji 3 oraz podstawnik fenylowy w pozycji 5 znajdowały się w relacji *trans* (rysunek 3).



Rysunek 2



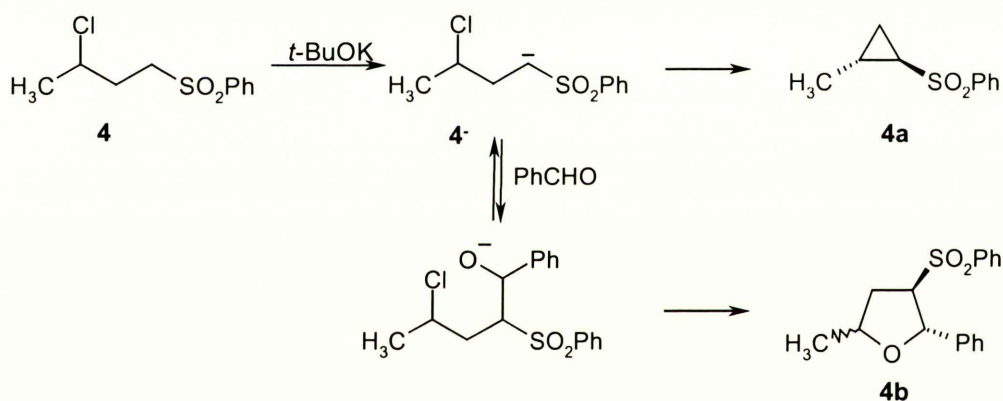
Rysunek 3



1,3-podstawienia w  $\gamma$ -chlorokarboanionie **4<sup>-</sup>** w porównaniu do czasu półkowej konwersji karboanionu generowanego z sulfonu 3-chloropropylo-fenyłowego. Tak długi czas półkowej konwersji karboanionu pozwala na zastosowanie metodyki rozdziału w czasie w reakcji karboanionu tego sulfonu z elektrofilami.

### 6.2.3 Reakcje karboanionu **4<sup>-</sup>** z aldehydami

Reakcje **4** z aldehydami przeprowadzone w warunkach, które przyjąłem za standardowe przebiegały niezadowalająco - udział cyklopropanu w produktach był zawsze znaczący. Tak więc konieczna była optymalizacja warunków reakcji, tak aby preferowana była reakcja międzycząsteczkowego przyłączenia aldehydu z wytworzeniem adduktu aldolowego, a następnie wewnątrzcząsteczkowego 1,5- podstawienia nukleofilowego w powstającym anionie aldolowym prowadząca do pierścienia pięciocząłowego podstawionego tetrahydrofuranu (schemat 16).



Schemat 16

Prowadząc reakcje w obecności  $t\text{-BuOK}$  w THF zmieniałem temperaturę procesu, a analizy mieszanin reakcyjnych przeprowadziłem z wykorzystaniem chromatografii gazowej. Najkorzystniejszy stosunek pochodnej tetrahydrofuranu do cyklopropanu wynosił 6:1; uzyskałem go gdy do schłodzonego do temperatury  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  roztworu **4** i aldehydu benzoowego w THF dodałem  $t\text{-BuOK}$  w THF, a następnie mieszaninę pozwoliłem ogrzać się powoli do temperatury pokojowej. Ponieważ w tych warunkach wydajność pochodnej tetrahydrofuranu<sup>170,171</sup> **4b** nie przekraczała 60%, a wydajność cyklopropanu **4a** 16%, zająłem się zbadaniem wpływu rozpuszczalnika na wydajność pochodnej tetrahydrofuranu. Reakcja prowadzona w bezwodnym etanolu skutkowałą całkowitym zwrotem substratu, natomiast zastosowanie eteru dietylowego prowadziło do otrzymania pochodnej tetrahydrofuranu z wydajnością 51% przy 14% udziale



cyklopropanu. Dopiero zastosowanie toluenu znacznie poprawiło wyniki reakcji. Tetrahydrofuran powstawał z wydajnością 78%, a cyklopropan z wydajnością 15%. Czas połówkowej konwersji ( $\tau_{1/2}$ ) karboanionu **4**<sup>-</sup> w toluenie w 0 °C wyniósł 1 minutę, co świadczy o mniejszej aktywności tego karboanionu w toluenie w porównaniu z aktywnością w THF, gdzie czas połówkowej konwersji, zbadany w temperaturze -70 °C, wynosił 1 minutę. Określiłam również szybkość cyklizacji sulfonu 3-chlorobutylofenylowego (**4**) wobec *t*-BuOK w temperaturze -40 °C w THF, eterze dietylowym oraz toluenie. Wyznaczone czasy połówkowej konwersji karboanionu **4**<sup>-</sup> prezentuję w tabeli 5.

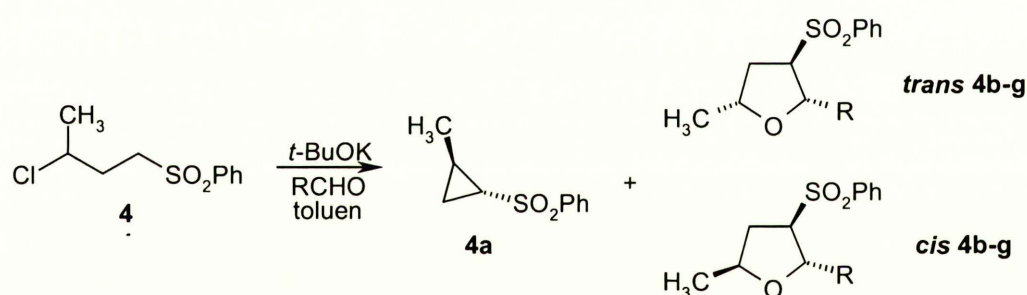
Tabela 5

Rozpuszczalnik	Temperatura	( $\tau_{1/2}$ )
THF	-40 °C	1.5 minuty
Eter dietylowy	-40 °C	2 minuty
Toluen	-40 °C	>10 minut

Jak przedstawiłam w tabeli 5, karboanion **4**<sup>-</sup> w THF i eterze dietylowym jest bardziej aktywny niż w toluenie, co jest skutkiem słabszej asocjacji karboanionu z kationem potasowym, który w eterach jest lepiej solwatowany niż w toluenie. Aktywność nukleofilowa karboanionu – a więc szybkość reakcji karboanionu z czynnikami alkilującym i elektrofilami - jest zależna od stopnia asocjacji kation – karboanion, a ta z kolei od solwatacji kationu przez rozpuszczalnik. Szybkość przyłączenia karboanionu do aktywnego elektrofila, jakim jest aldehyd, jest większa od reakcji z czynnikiem alkilującym. Jednak przyłączenie elektrofila do  $\gamma$ -halokarboanionu jest procesem odwracalnym, co powoduje, że o wydajności reakcji międzycząsteczkowej przebiegającej z zamknięciem pierścienia pięcioczłonowego, decydują, poza aktywnością karboanionu, takie czynniki jak: stała równowagi powstawania przejściowego adduktu, nukleofilowość przejściowego anionu aldolu, stosunek szybkości reakcji międzycząsteczkowej do reakcji wewnątrzcząsteczkowej. Stopień dysocjacji adduktu można zmniejszyć zwiększając stężenie elektrofila w roztworze, natomiast nukleofilowość przejściowego anionu aldolu zależy od rodzaju kationu i rozpuszczalnika. Stosunek szybkości reakcji międzycząsteczkowej do wewnątrzcząsteczkowej zależy od stężenia reagentów, nadmiaru elektrofila jak i jego aktywności.

Długi czas połówkowej konwersji karboanionu **4**<sup>-</sup> w toluenie pozwala na zastosowanie metodyki rozdziału w czasie. Znacząca różnica w wydajnościach pochodnej tetrahydrofuranu otrzymywanej w reakcji karboanionu z aldehydem benzoowym w zależności od użytego rozpuszczalnika, wynika prawdopodobnie z różnego stopnia asocjacji pary jonowej karboanion-kation potasowy. Lepsza solwatacja kationu w THF zmniejsza stopień asocjacji pary jonowej karboanion-kation potasowy, co zwiększa aktywność karboanionu i powoduje szybką cyklizację do cyklopropanu **4a**. Aktywność karboanionu **4**<sup>-</sup> w zależności od użytego rozpuszczalnika można powiązać z jego czasem połówkowej konwersji: im dłuższy czas połówkowej konwersji karboanionu tym niższa aktywność. Zamiana rozpuszczalnika z THF na toluen może również wpływać na przesunięcie równowagi addycji aldehydu do karboanionu **4**<sup>-</sup> w stronę aldolu.

Wyniki reakcji  $\gamma$ -halokarboanionu **4**<sup>-</sup> z aldehydami w toluenie w 0 °C przedstawione są w tabeli 6. Dla porównania przedstawiłam również wynik reakcji **4** z benzaldehydem przeprowadzonej w THF.



Schemat 17

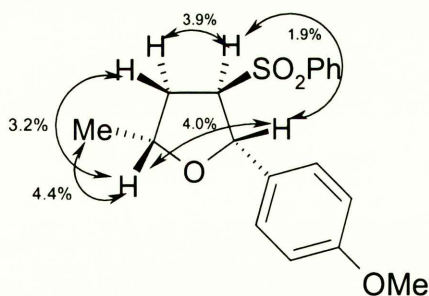
Tabela 6

Nr	R=	Produkt	Wydajność [%]		Stosunek diastereizomerów <i>trans:cis</i>
			Cyklopropan	Tetrahydrofuran	
1	Ph <sup>a</sup>	<b>4b</b>	16	60	84:16
2	Ph	<b>4b</b>	15	78	91:9
3	<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4c</b>	12	82	97:3
4	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4d</b>	5	92	97:3
5	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4e</b>	28	53	93:7
6	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	<b>4f</b>	<1	79	100:0
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<b>4g</b>	35	11	100:0

<sup>a</sup> Reakcja prowadzona w THF.

Reakcje sulfonu 3-chlorobutylo-fenyłowego (**4**) z aldehydami aromatycznymi przebiegały z dobrymi wydajnościami. Najgorszy wynik uzyskałam w reakcji sulfonu z aldehydem *p*-chlorobenzoesowym. Wydaje się, że znaczny spadek wydajności, w porównaniu z pozostałymi aldehydami, spowodowany jest głównie słabą rozpuszczalnością tego aldehydu w toluenie. Tetrahydrofuran podstawiony grupą *t*-butylową otrzymałam z dobrą wydajnością w wyniku reakcji z aldehydem piwalowym. Natomiast reakcja z aldehydem masłowym prowadziła wyłącznie do cyklopropanu. Dopiero przy zastosowaniu metodologii rozdziału w czasie procesów deprotonowania oraz dodania aldehydu do mieszaniny reakcyjnej udało mi się otrzymać niewielką ilość podstawionego tetrahydrofuranu, a cyklopropan powstawał z wydajnością powyżej 30%. Aldehyd masłowy jest silnym CH kwasem i w warunkach zasadowych ulega deprotonowaniu i następnej reakcji aldolowej. Ten proces uboczny powoduje, że efektywne stężenie aldehydu w mieszaninie reakcyjnej jest bardzo niskie.

W wyniku reakcji sulfonu 3-chlorobutylo-fenyłowego (**4**) z aldehydami mogą powstawać cztery diastereoizomeryczne produkty, z czego w mieszaninie reakcyjnej zaobserwowałam tworzenie tylko dwóch z nich. Podstawniki fenylosulfonowy oraz podstawnik pochodzący od aldehydu są zawsze *trans* względem siebie, natomiast powstawanie dwóch diastereoizomerów związane jest z ułożeniem podstawnika metylowego w pozycji 5. Analiza efektów NOE na widmach <sup>1</sup>H NMR wykazała, że głównym produktem jest ten, w którym podstawnik metylowy jest *trans* względem grupy fenylosulfonowej.



Rysunek 4

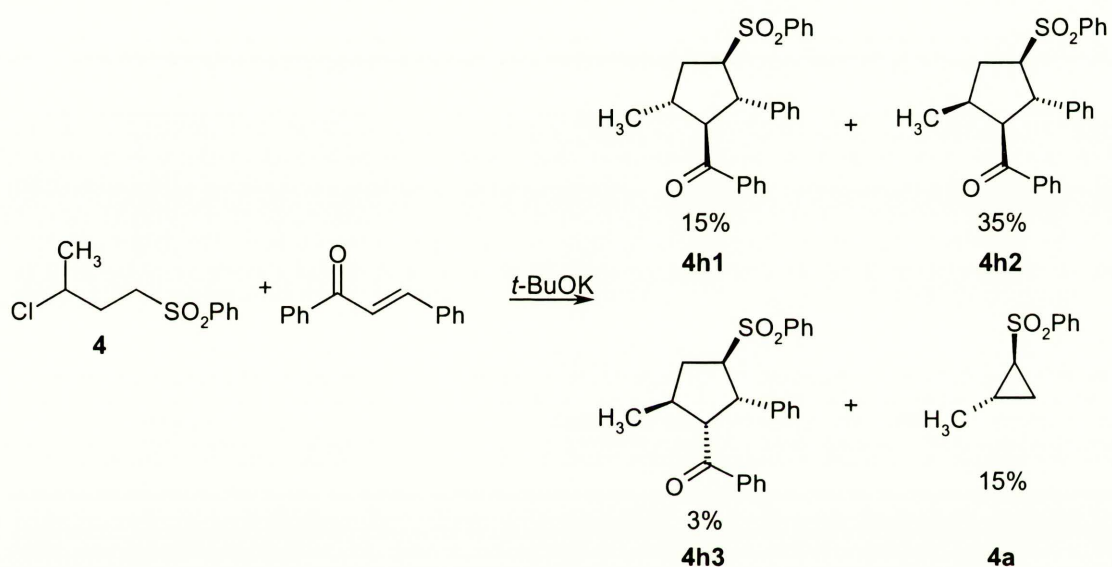
#### 6.2.4 Reakcje karboanionu 4' z akceptorami Michaela

Reakcje z akceptorami Michaela wymagają zastosowania metodologii rozdziału w czasie. Spowodowane jest to dużą podatnością elektrofila na reakcję z zasadą, co powoduje jego



przedwczesną konsumpcją. W wyniku reakcji 3-chloro-1-fenylosulfonylobutanu (**4**) z akceptorami Michaela spodziewałam się otrzymać podstawione cyklopentany.

Reakcje **4** z akceptorami Michaela zakończyły się powodzeniem jedynie w przypadku chalkonu. Próby przeprowadzenia reakcji z akrylanem *t*-butylu oraz sulfonem fenylo-winylowym zakończyły się niepowodzeniem, ponieważ związki te, mimo zastosowaniu metodologii rozdziału w czasie, ulegały polimeryzacji w warunkach reakcji. Poniżej prezentuję schemat i wyniki reakcji 3-chloro-1-fenylosulfonylobutanu (**4**) z chalkonem. Reakcję prowadziłam w mieszaninie THF:toluen (3:10) w temperaturze -78 °C).



Schemat 18

W wyniku reakcji 3-chloro-1-fenylosulfonylobutanu (**4**) z chalkonem przeprowadzonej w zoptymalizowanych warunkach otrzymałam trzy diastereoizomery podstawionego cyklopentanu **4h** z łączną wydajnością 53%. Ponieważ akceptor Michaela ulega reakcji z zasadą użytą w nadmiarze wydajność cyklopentanów jest niższa od wydajności tetrahydrofuranów.

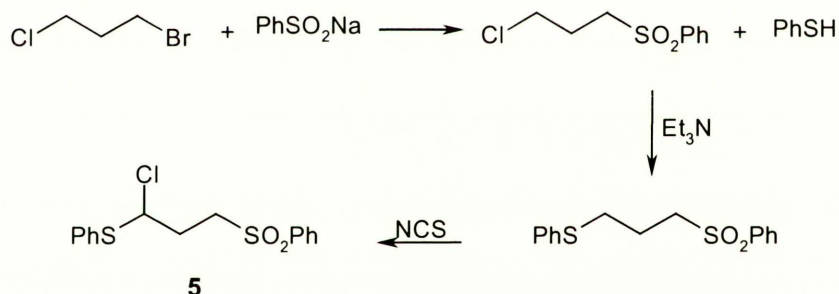
We wszystkich powstałych diastereoizomerach podstawnik fenyłowy jest w pozycji *trans* względem grupy fenylosulfonylowej. Jest to prawdopodobnie wynikiem równowagi termodynamicznej, identycznej jak w przypadku reakcji z aldehydami. Z analizy wydajności poszczególnych diastereoizomerów, wynika że najbardziej preferowanym ustawieniem pozostałych podstawników jest pozycja *cis* grupy metylowej i benzoilowej względem grupy fenylosulfonylowej (**4h2**). Mniej korzystnym ustawieniem jest pozycja *trans* grupy metylowej i *cis* benzoilowej względem grupy fenylosulfonylowej (**4h1**), pomimo, iż w tym diastereoizomerze wszystkie sąsiadujące podstawniki w pierścieniu

cyklopentanu są w pozycji *trans* względem siebie. Diastereoizomer otrzymany z najmniejszą wydajnością (**4h3**) i ten otrzymany z największą wydajnością mogą przekształcać się jeden w drugi pod wpływem zasady. Wnioskuje, że ułożenie podstawników w tych diastereoizomerach i ich wydajności są wynikiem równowagi termodynamicznej, a nie diastereoselektywnej reakcji podstawienia, lecz nie badałam tego problemu.

### 6.3 Reakcje sulfonu 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowego (**5**)

#### 6.3.1 Otrzymywanie sulfonu 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowego (**5**)

W opisywanych dotychczas reakcjach  $\gamma$ -chlorokarboanionów z elektrofilami do drugorzędowego węgla  $\gamma$  była przyłączona grupa aryłowa i alkilowa. Postanowiłam zbadać również reakcje  $\gamma$ -chlorokarboanionu zawierającego w pozycji  $\gamma$  podstawnik inny niż alkilowy. W tym celu zsyntezowałam sulfon 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowy (**5**). Wybraną drogę syntezy tego związku przedstawiłam na schemacie 19.

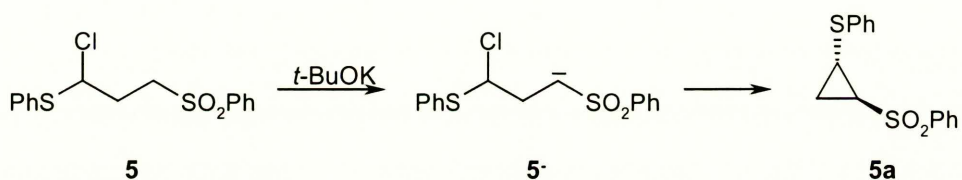


Schemat 19

Jako związek wyjściowy użyłam 1-bromo-3-chloropropan, który po przekształceniu pod wpływem sulfonianu sodu w sulfon 3-chloropropylo-fenyłowy, poddałam reakcji z tiofenolem w obecności trietyloaminy. Otrzymany 1-fenylosulfonylo-3-(fenylopropylo)propan, wcześniej zsyntezowany przez Cartera i współpracowników w wyniku reakcji siarczku 3-bromopropylo-fenyłowego z fenylosulfinianem sodu,<sup>172</sup> poddałam rodnikowej reakcji chlorowania N-chlorosukcynoimidem w czterochlorku węgla zgodnie z protokołem zaproponowanym przez Oku i współpracowników.<sup>173</sup> Sulfon 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowy (**5**) używałam do dalszych reakcji bez oczyszczania, ponieważ nawet dodatek trietyloaminy nie zapobiegał jego rozkładowi na kolumnie chromatograficznej.

### 6.3.2 Reakcje karboanionu 5<sup>-</sup> bez udziału zewnętrznego elektrofila

Wewnątrzcząsteczkową reakcję karboanionu 5<sup>-</sup> bez udziału zewnętrznego elektrofila przeprowadziłam w toluenie w temperaturze 0 °C generując 5<sup>-</sup> przy pomocy stałego *t*-BuOK. W wyniku tej reakcji otrzymałam cyklopropan 5a z wydajnością 74%. Natomiast gdy reakcję przeprowadziłam w THF w -30 °C 5a otrzymałam z wydajnością 96%. Tak wysoka wydajność cyklopropanu świadczy o dużej czystości surowego 5 otrzymanego w reakcji chlorowania.

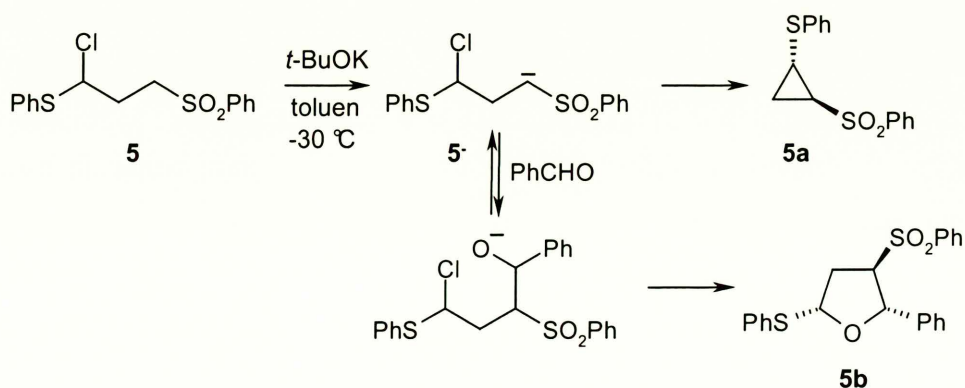


Schemat 20

Czas połówkowej konwersji karboanionu 5<sup>-</sup> w toluenie w 0 °C wynosił 2 minuty, co oznacza że po upływie tego czasu połowa substratu została przekształcona w pochodną cyklopropanu.

### 6.3.3 Reakcje karboanionu 5<sup>-</sup> z aldehydami

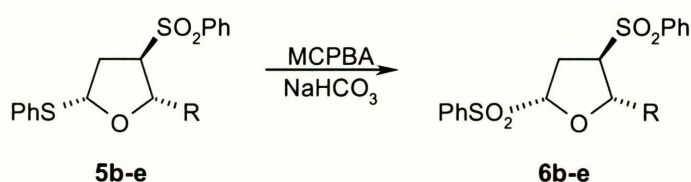
W reakcjach 5 z aldehydami w obecności *t*-BuOK prowadzonych w THF powstawała wyłącznie pochodna cyklopropanu 5a, natomiast zamiana rozpuszczalnika na toluen pozwalała na otrzymanie pochodnych tetrahydrofuranów z zadowalającymi wydajnościami. Różne zachowanie 5<sup>-</sup> w toluenie i THF może świadczyć o korzystniejszym stosunku szybkości addycji elektrofila do karboanionu i następczego wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,5- do 1,3-podstawienia. Przebieg reakcji karboanionu wytworzonego z 5 z aldehydem benzoesowym przedstawiłam za schemacie 21.



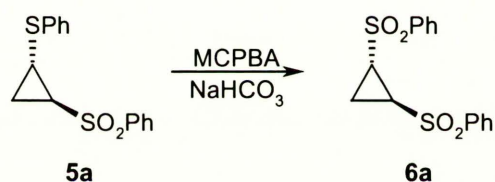
Schemat 21



W wyniku reakcji powstawała mieszanina tetrahydrofuranu oraz śladowych ilości cyklopropanu. Mimo niewielkiego udziału cyklopropanu rozdział tej mieszaniny przy pomocy chromatografii kolumnowej był utrudniony, ponieważ pochodne tetrahydrofuranów są mieszanymi tioacetalami o niewielkiej trwałości i ulegały rozkładowi w trakcie oczyszczania. Aby ominąć trudności związane z wydzielaniem produktów surową mieszaninę reakcyjną poddawałam działaniu kwasu *m*-chloronadbenzoesowego zgodnie z procedurą zaproponowaną przez Nicolaou,<sup>174</sup> co skutkowało utlenieniem siarczku do sulfonu. Tak otrzymane pochodne 3,5-di(fenylosulfonyl)-tetrahydrofuranów można było już łatwo wydzielić i oczyścić.



Schemat 22



Schemat 23

Tabela 7

Nr	R=	Produkt	Wydajność [%]
1	-	<b>6a</b>	63
2	Ph	<b>6b</b>	42
3	<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>6c</b>	50
4	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>6d</b>	45
5	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>6e</b>	28

Wydajności disulfonów są umiarkowane. Prawdopodobnie straty następują na etapie utleniania siarczku do sulfonu, co wpływa niekorzystnie na wydajność otrzymywanych pochodnych tetrahydrofuranu, ponieważ wydajność 1-fenylosulfonyl-2-(fenylotio)cyklopropanu (**5a**) jest znacznie wyższa niż 1,2-bis(fenylosulfonyl)cyklopropanu (**6a**) i wynosiła 96% w porównaniu do 63% otrzymanych po

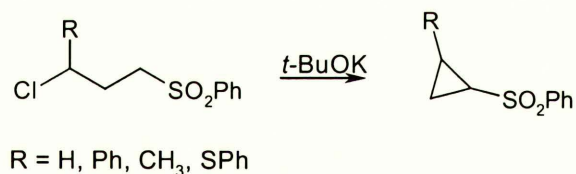
utlenianiu. 1,2-Bis(fenylosulfonylo)cyklopropan (**6a**) był uprzednio otrzymywany w wyniku termicznej eliminacji cząsteczki azotu z 3,4-difenylosulfonylo-4,5-dihydro-1*H*-pirazolu.<sup>175</sup>

We wszystkich przypadkach powstawał tetrahydrofuran wyłącznie jako jeden diastereoizomer, w którym podstawnik aryłowy pochodzący od aldehydu i grupa fenylosulfonylowa w pozycji 3 znajdują się w relacji *trans* względem siebie, natomiast grupa fenylosulfonylowa w pozycji 5 zajmuje pozycję *trans* w stosunku do grupy fenylosulfonylowej w pozycji 3.

#### 6.4 Porównanie reakcji karboanionów sulfonów 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowego (**3**), 3-chlorobutylo-fenyłowego (**4**) oraz 3-chloro-(3-fenylotiopropylo)-fenyłowego (**5**)

##### 6.4.1 Reakcje karboanionów 3', 4' oraz 5' bez udziału zewnętrznego elektrofila

W warunkach standardowych – *t*-BuOK, THF, -70 °C, sulfony: 3-chloropropylo-fenyłowy, 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowy (**3**), 3-chlorobutylo-fenyłowy (**4**) oraz 3-chloro-(3-fenylotiopropylo)-fenyłowy (**5**) cyklizowały do pochodnych cyklopropanów z wysokimi wydajnościami.



Schemat 24

Tabela 8

Nr	Sulfon	Wydajność [%]
1	sulfon 3-chloropropylo-fenyłowy	94
2	sulfon 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowy ( <b>3</b> )	84
3	sulfon 3-chlorobutylo-fenyłowy ( <b>4</b> )	71
4	sulfon 3-chloro-(3-fenylotiopropylo)-fenyłowy ( <b>5</b> )	74

Analogiczna reakcja prowadzona w toluenie pozwoliła na otrzymanie większości cyklopropanów z wyższymi wydajnościami.

Tabela 9

Nr	Sulfon	Wydajność [%]
1	sulfon 3-chloropropylo-fenyłowy	94
2	sulfon 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowy ( <b>3</b> )	98
3	sulfon 3-chlorobutylo-fenyłowy ( <b>4</b> )	71
4	sulfon 3-chloro-(3-fenylotiopropylo)-fenyłowy ( <b>5</b> )	96

Podstawienie chlorowca przy drugorzędowym atomie węgla powinno przebiegać z mniejszą szybkością, niż przy pierwszorzędowym, tak więc cyklopropanowanie sulfonów zawierających podstawniki w pozycji  $\gamma$  powinno być wolniejsze, zwłaszcza w przypadku sulfonu 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowego (**3**) oraz sulfonu 3-chloro-(3-fenylotiopropylo)-fenyłowego (**5**) z uwagi na większe zatłoczenie steryczne niż sulfonu 3-chloropropylo-fenyłowego. Jednakże podstawnik fenyłowy w pozycji  $\gamma$  powoduje, że chlor znajduje się w pozycji benzyłowej, co powinno powodować przyspieszenie reakcji cyklopropanowania. Wyniki badania czasu połówkowej konwersji karboanionów generowanych z sulfonów pod wpływem *t*-BuOK w THF w temperaturze  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  przedstawiłam w tabeli 10.

Tabela 10

Nr	Sulfon	( $\tau_{1/2}$ )
1	sulfon 3-chloropropylo-fenyłowy	poniżej 1 s
2	sulfon 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowy ( <b>3</b> )	poniżej 1 s
3	sulfon 3-chlorobutylo-fenyłowy ( <b>4</b> )	60 s
4	sulfon 3-chloro-(3-fenylotiopropylo)-fenyłowy ( <b>5</b> )	120 s <sup>a</sup>

<sup>a</sup> reakcja prowadzona w toluenie w  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$

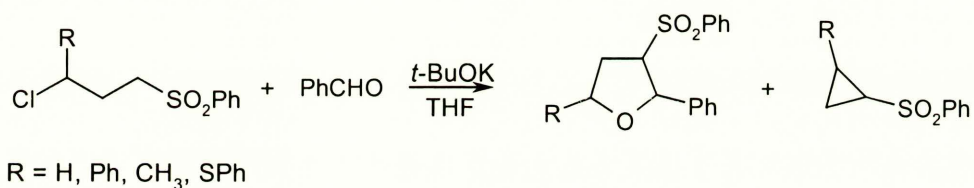
Wprowadzenie podstawnika metylowego, jak również fenyliolowego w pozycję  $\gamma$  spowolniło proces wewnątrzcząsteczkowego 1,3- podstawienia. W przypadku grupy fenyłowej efekt spowolnienia reakcji wywoływany przez dużą objętościowo grupę był niwelowany przez zwiększenie podatności atomu chloru na nukleofilowe podstawienie  $S_N2$  w związku z zajęciem przez niego pozycji benzyłowej. Powoduje to, że sulfon 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowy (**3**) wykazywał podobny czas połówkowej konwersji jak sulfon 3-chloropropylo-fenyłowy. Wyniki uzyskane dla sulfonu 3-chlorobutylo-fenyłowego (**4**) oraz sulfonu 3-chloro-(3-fenylotiopropylo)-fenyłowego (**5**) pozwalały



przypuszczać, że możliwe będzie rozdzielenie w czasie procesu deprotonowania i następczych reakcji karboanionów, co powinno umożliwić przeprowadzenie reakcji z elektrofilami mogącymi ulegać reakcjom pod wpływem zasady, takimi jak akceptory Michaela.

#### 6.4.2 Reakcje 3<sup>-</sup>, 4<sup>-</sup> oraz 5<sup>-</sup> z aldehydami

Sulfon 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenylowy (**3**), sulfon 3-chlorobutylo-fenylowy (**4**) oraz sulfon 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenylowy (**5**) reagują z benzaldehydem pod wpływem *t*-BuOK. Wyniki reakcji prowadzonych w THF prezentuję w tabeli 11, natomiast wydajności uzyskane w toluenie w tabeli 12.



Schemat 25

Tabela 11

Sulfon	Wydajność [%]	
	Tetrahydrofuran	Cyklopropan
sulfon 3-chloropropylo-fenylowy	93	-
sulfon 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenylowy ( <b>3</b> )	68	10
sulfon 3-chlorobutylo-fenylowy ( <b>4</b> )	60	16
sulfon 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenylowy ( <b>5</b> )	-	80

Tabela 12

Sulfon	Wydajność [%]	
	Tetrahydrofuran	Cyklopropan
sulfon 3-chloropropylo-fenylowy	94	-
sulfon 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenylowy ( <b>3</b> )	90	-
sulfon 3-chlorobutylo-fenylowy ( <b>4</b> )	78	15
sulfon 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenylowy ( <b>5</b> ) <sup>a</sup>	42	ślady

<sup>a</sup>wydajności po utlenieniu mieszaniny reakcyjnej przy pomocy MCPBA

Najlepsze rezultaty dawał sulfon 3-chloropropylo-fenyłowy: tetrahydrofuran powstawał z wydajnością powyżej 90% i nie obserwowano tworzenia się cyklopropanu. W reakcjach sulfonów zawierających podstawniki w pozycji  $\gamma$  zawsze tworzył się cyklopropan, a w przypadku sulfonu 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowego (**5**) był on jedynym produktem. W THF reakcje sulfonów: 3-chlorobutylo-fenyłowego i 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowego (**3**) z aldehydami przebiegały z podobnymi wydajnościami zarówno tetrahydrofuranu jak i cyklopropanu, natomiast w toluenie wyższe wydajności otrzymywano dla sulfonu **4**. Niższe wydajności otrzymywane w wyniku reakcji sulfonu **3** z aldehydami są prawdopodobnie spowodowane tym, że grupa fenyłowa wprowadzona w pozycję  $\gamma$  jest objętościowo większa niż grupa metylowa i większe w tym przypadku zawady steryczne utrudniają zajście procesu podstawienia atomu chlorowca przez anion aldolu.

#### 6.4.3 Reakcje 3', 4' oraz 5' z akceptorami Michaela

Reakcje z akceptorami Michaela wymagają zastosowania metodologii rozdziału w czasie – a mianowicie wytworzenie karboanionu przed dodaniem akceptora do mieszaniny. Spowodowane jest to dużą podatnością elektrofila na reakcję z zasadą, co powoduje jego przedwczesną konsumpcję. Sulfon 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowy (**3**) ma zbyt krótki czas połówkowej konwersji (poniżej 1 sekundy), w związku z tym nie można było zastosować w jego przypadku tej metodologii. Przeprowadziłam natomiast reakcje sulfonu 3-chlorobutylo-fenyłowego (**4**) oraz sulfonu 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowego (**5**) z akceptorami Michaela w celu otrzymania podstawionych cyklopentanów.

W reakcjach sulfonu 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowego (**5**) z chalkonem, akrylanem *t*-butylu oraz benzylidenomalonodinitrylem nie otrzymywałam pożądaných pochodnych cyklopentanów, powstawał wyłącznie cyklopropan. Reakcja sulfonu 3-chlorobutylo-fenyłowego (**4**) zakończyła się powodzeniem tylko w przypadku reakcji z chalkonem.

## 7. Badanie reakcji analogów $\gamma$ -chlorokarboanionów zawierających wiązanie podwójne w łańcuchu węglowym

### 7.1. Badanie reakcji izomerów *E* i *Z* 1-chloro-5-fenylosulfonylo-pent-2-enu

W dotychczas opisanych przeze mnie reakcjach  $\gamma$ -halokarboanionów, zarówno wewnątrz- jak i międzycząsteczkowych, podstawienie grupy opuszczającej zachodziło według mechanizmu  $S_N2$ . Wiadomo jest, że reakcje podstawienia nukleofilowego w układach alilowych mogą przebiegać według alternatywnego mechanizmu  $S_N2'$ , przy czym zazwyczaj szybkość reakcji  $S_N2'$  jest mniejsza od  $S_N2$ . Mogłam więc oczekiwać, że wewnątrzcząsteczkowe podstawienie w analogu  $\gamma$ -chlorokarboanionu (winylogu), w którym centrum karboanionowe oddzielone jest od węgla połączonego z atomem chloru wiązaniem podwójnym powinno przebiegać wolniej niż w  $\gamma$ -chlorokarboanionie. Dodatkową korzyścią wynikającą z wprowadzenia wiązania podwójnego do łańcucha  $\gamma$ -halokarboanionu byłoby powstawanie w reakcji z aldehydami i akceptorami Michaela pochodnych tetrahydrofuranów i cyklopentanów podstawionych ugrupowaniem winylowym, które stosunkowo łatwo można poddać dalszej funkcjonalizacji.

Jako związki modelowe do tych badań wybrałam sulfony: 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-en (**7**) oraz 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*Z*-pent-2-en (**8**). Grupa fenylosulfonowa zapewnia odpowiednią nukleofilowość oraz stabilizację generowanych karboanionów, jak również ułatwia śledzenie przebiegu reakcji metodą TLC, co znacznie upraszcza analizy oraz wydzielanie produktów. Dodatkową zaletą jest skłonność związków zawierających ugrupowanie  $SO_2Ph$  do krystalizacji.

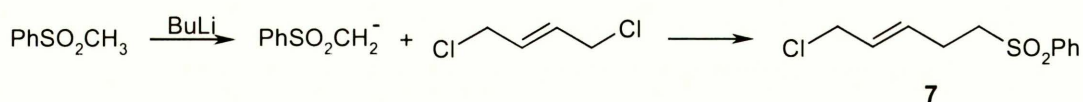
Wstępne eksperymenty nad wykorzystaniem 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (**7**) jako prekursora winylogu  $\gamma$ -chlorokarboanionu przeprowadził magister Bartosz Lewandowski w ramach swojej pracy magisterskiej, wykonanej pod opieką dr Marka Judki.

#### 7.1.1 Reakcje 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (**7**)

##### 7.1.1.1 Synteza 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (**7**)

5-Fenylosulfonylo-1-chloro-*E*-pent-2-en (**7**) otrzymałam na drodze przedstawionej na schemacie 26.

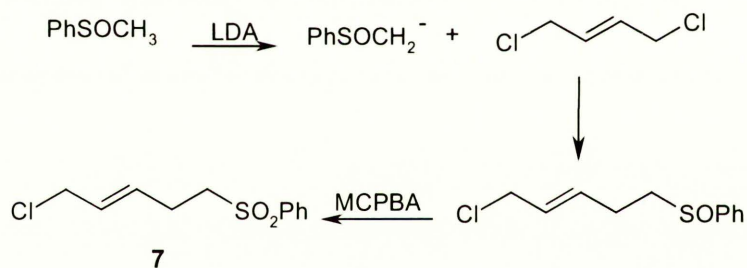




Schemat 26

Sulfon fenylo-metylowy deprotonowałam za pomocą BuLi w temperaturze  $-70\text{ }^\circ\text{C}$ . Po godzinie dodałam 1,4-dichloro-*E*-but-2-enu, nadal w  $-70\text{ }^\circ\text{C}$ , a następnie mieszaninę reakcyjną ogrzałam do temperatury pokojowej. Wydzieliłam produkt z wydajnością 35%. Głównym problemem przeprowadzonej syntezy był niski stopień konwersji sulfonu fenylo-metylowego (rzędu 50%), jednak ani wydłużenie czasu reakcji, ani zwiększenie ilości czynnika alkilującego nie wpłynęło znacząco na zmianę stosunku substratu do produktu. Z uwagi na niską wydajność tej metody postanowiłam poszukać innej drogi syntezy prowadzącej do pożądanego sulfonu.

Kolejna próba syntezy polegała na alkilowaniu sulfotlenku fenylo-metylowego 1,4-dichloro-*E*-but-2-enem, a następnie utlenianie produktu do sulfonu przy pomocy kwasu *meta*-chloronadbenzoesowego (MCPBA).

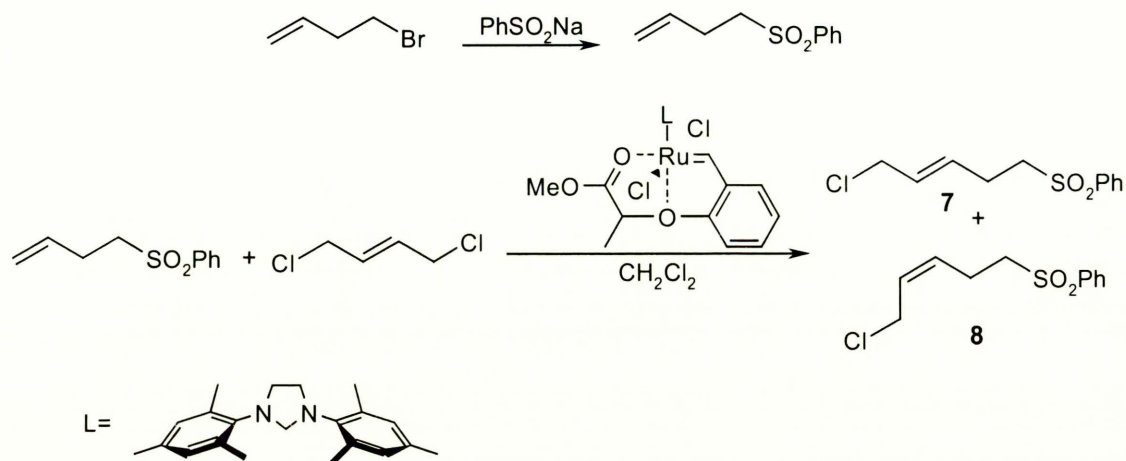


Schemat 27

Karboanion sulfotlenku generowałam w THF stosując LDA jako zasadę, a następnie alkilowałam go za pomocą 1,4-dichloro-*E*-but-2-enu. Wydajność reakcji wyniosła zaledwie 20%, natomiast utlenianie otrzymanego sulfotlenku za pomocą MCPBA w chlorku metylenu przebiegało zadowalająco, z wydajnością 80%.

Od kilku lat jedną z częściej stosowanych i niezawodnych metod syntezy związków zawierających wiązanie podwójne jest reakcja metatezy alkenów. Postanowiłam więc zbadać, czy również 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-en (**7**) można otrzymać stosując tą metodologię. Substrat - sulfon fenylo-homoallilowy,<sup>25,151</sup> otrzymałam w reakcji bromku homoallilowego z benzenosulfinianem sodu. Sulfon fenylo-homoallilowy poddałam następnie reakcji z 1,4-dichloro-*E*-but-2-enem w chlorku metylenu w obecności estrowej pochodnej katalizatora Hoveydy.<sup>176</sup> W tym przypadku

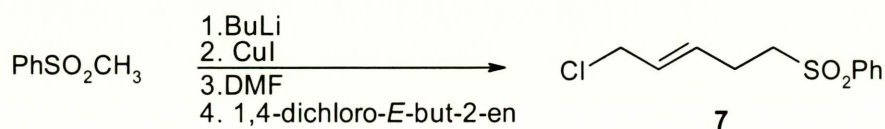
wydajność reakcji była bardzo dobra (89%), ale powstała mieszanina dwóch izomerów *E* i *Z* w proporcji 9:1, której nie udało mi się rozdzielić za pomocą chromatografii kolumnowej. Przebieg reakcji przedstawiłam na schemacie 28.



Schemat 28

Ponieważ nie udało mi się rozdzielić mieszaniny izomerów *E* i *Z*, reakcja metatezy nie wydawała mi się odpowiednią metodą syntezy prowadzącą do 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu. Dodatkowo wyjściowy sulfon fenylo-homoallilowy był związkiem mało dostępnym. Istniała wprawdzie możliwość, że oba izomery wykazują podobną reaktywność, a otrzymane pochodne tetrahydrofuranów wykazują taką samą stereochemię, co zamierzałam sprawdzić w toku dalszych badań.

Ponieważ przypuszczałam, że niski stopień konwersji sulfonu fenylo-metylowego w reakcji alkilowania przy pomocy 1,4-dichloro-*E*-but-2-enu wynikał z reakcji eliminacji, jakiej ulegał czynnik alkilujący, co powodowało przedwczesną konsumpcję jednego z reagentów, postanowiłam przeprowadzić próbę syntezy 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-en (7) z wykorzystaniem litomiedziowej pochodnej sulfonu fenylo-metylowego. Zastosowanie miedziorganicznej pochodnej karboanionu powinno sprzyjać reakcji podstawienia, zmniejszając udział reakcji eliminacji (schemat 29).

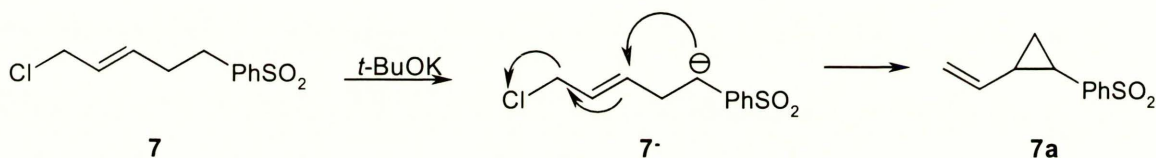


Schemat 29

Sulfon fenyloowo-metylowy deprotonowałam za pomocą BuLi w temperaturze  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , po 5 minutach dodałam CuI, a po kolejnej minucie dodałam DMF. Po godzinie wkropliłam 1,4-dichloro-*E*-but-2-enu, nadal w  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a następnie mieszaninę reakcyjną ogrzałam do temperatury pokojowej. W wyniku takiego postępowania otrzymałam pożądany produkt **7** z wydajnością 90%.

### 7.1.1.2 Badanie wytwarzania i reakcji karboanionu **7** bez udziału zewnętrznego elektrofila

Analiza struktury 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (**7**) sugerowała, że wewnątrzcząsteczkowa reakcja będzie zachodziła według mechanizmu  $\text{S}_{\text{N}}2$  prowadząc do winylocyklopropanu.

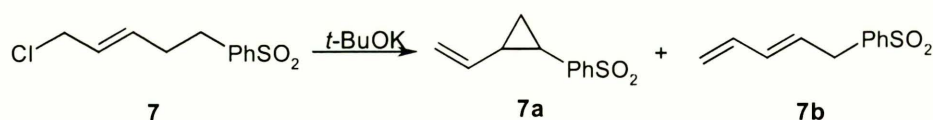


Schemat 30

Przeprowadzony eksperyment wykazał, że reakcja karboanionu **7** w układzie *t*-BuOK/toluen prowadzona w temperaturze  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  w relatywnie wolnej reakcji prowadziła do pożądanego 1-fenylosulfonylo-2-winylocyklopropanu (**7a**) z wydajnością 30% przy pełnym zużyciu substratu. Tak niska wydajność reakcji wydała mi się dość zaskakująca, więc postanowiłam zbadać, jak zmienia się skład mieszaniny reakcyjnej w czasie. Przeprowadziłam szereg eksperymentów używając sulfonu difenylowego jako wzorca wewnętrznego, w których reakcja była kończona przez dodanie wodnego roztworu chlorku amonu w różnych temperaturach i po różnym czasie. Następnie analizowałam skład otrzymanych mieszanin reakcyjnych za pomocą chromatografii gazowej. Okazało się, że równocześnie z zanikiem substratu **7** w mieszaninie reakcyjnej, poza winylocyklopropanem **7a**, pojawiał się jeszcze jeden produkt, który przy dłuższym prowadzeniu reakcji zanikał. Równocześnie ilość otrzymanego cyklopropanu **7a** pozostawała na podobnym poziomie. Po wydzieleniu i przeprowadzeniu odpowiednich analiz okazało się, że produktem zanikającym w trakcie reakcji jest 5-fenylosulfonylopenta-1,3-dien<sup>177,178</sup> (**7b**) otrzymywany z wydajnością około 30%. Dien **7b** jest mało stabilny i jeśli reakcja prowadzona była przez dłuższy czas, ulegał polimeryzacji dając niezidentyfikowane produkty zesmolenia, co tłumaczy niską



wydajność procesu wewnątrzcząsteczkowego podstawienia prowadzącego do cyklopropanu **7a**.

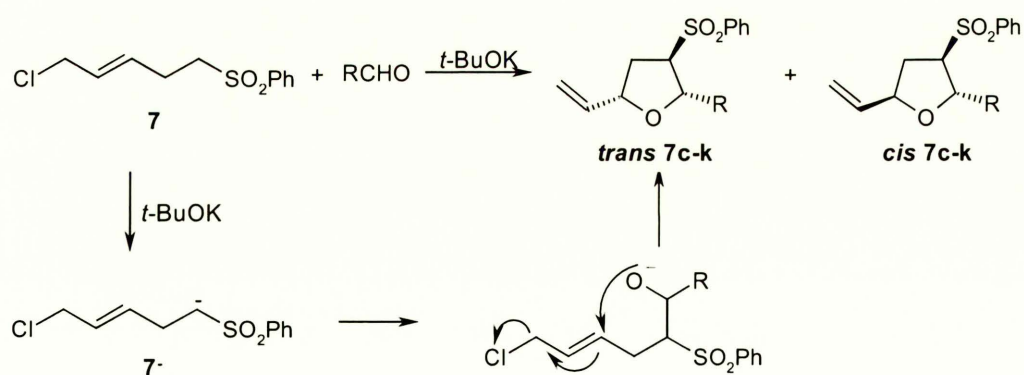


Schemat 31

Z eksperymentów przeprowadzonych w układzie *t*-BuOK/DMF wynikało, że czas połówkowej konwersji karboanionu **7** jest dość krótki - w ciągu pierwszej minuty zanikało 50 % substratu. Czas połówkowej konwersji **7** w THF jest jeszcze krótszy, bez względu na rodzaj zasady użytej do reakcji (*t*-BuOK lub LDA) i wynosi około 20 s. W obu przypadkach czas połówkowej konwersji jest jednak wystarczająco długi, aby możliwe było zastosowanie metodologii rozdziału w czasie. Procedura ta jest szczególnie użyteczna w przypadku reakcji z akceptorami Michaela.

### 7.1.1.3 Reakcje karboanionu **7** z aldehydami

Następnie przystąpiłam do zbadania reakcji 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (**7**) z aldehydami. Badania optymalizacyjne przeprowadzone dla reakcji **7** z benzaldehydem wykazały, że najkorzystniejszym układem dla reakcji **7** z aldehydami jest *t*-BuOK/THF oraz temperatura -30 °C. W wyniku reakcji powstawały 2,3,5-trójpodstawione pochodne tetrahydrofuranu. W żadnej z reakcji nie obserwowałam tworzenia winylocyklopropanu **7a**.



Schemat 32

Tabela 13

Nr	R	Produkt	Wydajność [%]	Stosunek diastereoizomerów <i>trans:cis</i>
1	Ph	<b>7c</b>	82	85:15
2	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7d</b>	80	86:14
3	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7e</b>	76	84:16
4	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7f</b>	85	82:18
5	PhCH=CH	<b>7g</b>	85	65:35
6	2-Tienyl	<b>7h</b>	79	75:25
7	3-Pirydył	<b>7i</b>	90	82:18
8	2-Furył	<b>7j</b>	50	63:37
9	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	<b>7k</b>	49	72:28

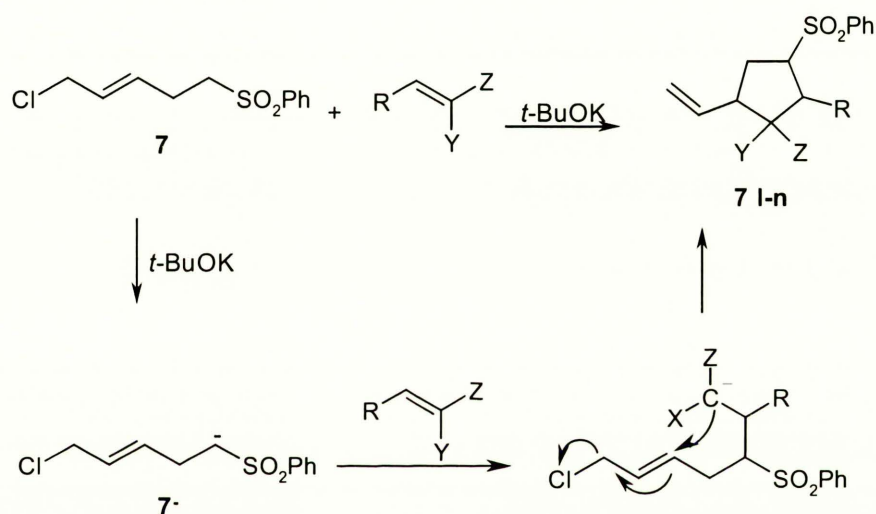
Reakcje 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (**7**) z aldehydami aromatycznymi, tak samo jak z aldehydami heteroaromatycznymi oraz z aldehydem cynamonowym, przebiegają z dobrymi wydajnościami, powyżej 76%. Jedynym wyjątkiem jest alifatyczny aldehyd piwalowy, gdzie wydajność procesu jest niższa, około 50%, jednakże reakcja w dalszym ciągu ma wartość preparatywną. Przyczyną tak niskiej wydajności jest prawdopodobnie niższa elektrofilowość aldehydu piwalowego w porównaniu z aldehydami aromatycznymi, co powoduje, że szybkość jego addycji do karboanionu wytwarzanego z sulfonu jest na tyle niska, że zachodzą procesy uboczne prowadzące do niezidentyfikowanych produktów.

Badania uprzednio prowadzone w naszym zespole<sup>18</sup> nad reakcjami  $\gamma$ -halokarboanionów prowadzącymi do otrzymania 2,3-dipodstawionych pochodnych tetrahydrofuranów wykazały, że podstawniki w pozycji 2 i 3 są najczęściej w pozycji *trans* względem siebie. Również w przypadku otrzymanych przez mnie winylo-tetrahydrofuranów zachowana jest ta stereochemia. Obecność dodatkowego podstawnika winylowego powoduje jednak, że powstają dwa diastereoizomeryczne produkty różniące się konfiguracją na atomie 5, przy czym w znacznej przewadze powstają tetrahydrofurany, w których podstawnik winylowy jest w relacji *cis* względem podstawnika pochodzącego od aldehydu i *trans* względem grupy fenylosulfonowej, prawdopodobnie ze względu na duże zatłoczenie steryczne wywoływane przez grupę fenylosulfonylową. Analiza efektów NOE na

widmach  $^1\text{H}$  NMR pozwoliła na przypisanie konfiguracji odpowiednim diastereoizomerom.

#### 7.1.1.4 Reakcje karboanionu **7** z akceptorami Michaela

Z uwagi na dość dużą stabilność karboanionu wytwarzanego z 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (**7**) możliwe było rozdzielenie w czasie procesu deprotonowania wyjściowego sulfonu oraz wprowadzenia do mieszaniny reakcyjnej partnera elektrofilowego.



Schemat 33

Tabela 14

Nr	R, Z, Y	Produkt	Wydajność [%]
1	R=Ph, Z=COPh, Y=H	<b>7l</b>	68
2	R=Ph, Z=Y=CN	<b>7m</b>	48
3	R=Ph, Z=COPh, Y=CO <sub>2</sub> Et	<b>7n</b>	70

Reakcje z akceptorami Michaela okazały się znacznie bardziej stereoselektywne w porównaniu z analogicznymi reakcjami, gdzie partnerem elektrofilowym były aldehydy. W wyniku reakcji **7** z chalkonem oraz benzylidenomalonodinitrylem tworzył się wyłącznie jeden diastereoizomer. Natomiast w reakcji **7** z 2-benzoilo-3-fenylakrylanem etylu powstawały dwa diastereoizomery. Wynikało to z możliwości różnego ustawienia podstawników elektronoakceptorowych pochodzących od akceptora Michaela. Synteza podstawionych cyklopentanów w reakcji **7** z akceptorami Michaela przebiega z niższą

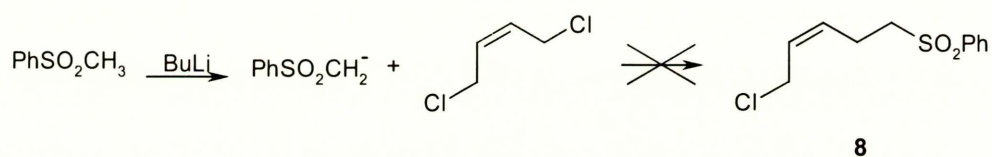


wydajnością, co spowodowane jest niższą elektrofilowością akceptorów Michaela w porównaniu do aldehydów. Wolniejsza addycja karboanionu do akceptora umożliwia przebieg procesów ubocznych, którym może ulegać karboanion.

## 7.1.2 Reakcje 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*Z*-pent-2-enu (8)

### 7.1.2.1 Synteza 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*Z*-pent-2-enu (8)

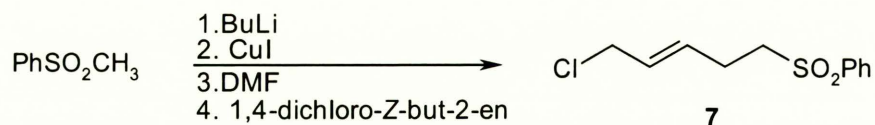
1-Chloro-5-fenylosulfonylo-*Z*-pent-2-en (8) próbowałam otrzymać na drodze bezpośredniego alkilowania sulfonu fenylo-metylowego 1,4-dichloro-*Z*-but-2-enem w analogicznej reakcji jak w przypadku izomeru *E*, co przestawiłam na schemacie 34.



Schemat 34

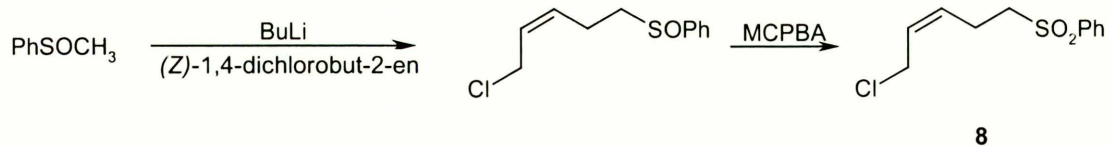
Analiza mieszaniny reakcyjnej wykazała obecność jedynie śladowych ilości 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*Z*-pent-2-enu (8) oraz prawie ilościowy zwrot sulfonu fenylo-metylowego, nie wykazała natomiast obecności 1,4-dichloro-*Z*-but-2-enu. Wydaje się prawdopodobne, że w warunkach reakcji nastąpiła eliminacja chlorowodoru prowadząca do lotnych produktów.

Przeprowadziłam również próbę syntezy 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*Z*-pent-2-enu (8) z wykorzystaniem litomiedziowych pochodnych karboanionu sulfonu fenylo-metylowego. Jednakże w reakcji otrzymałam wyłącznie 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-en (7) z wydajnością 94%.



Schemat 35

Następnie podjęłam próbę otrzymania 8 na drodze alkilowania sulfotlenku fenylo-metylowego 1,4-dichloro-*Z*-but-2-enem, a otrzymany sulfotlenek utleniłam do sulfonu za pomocą kwasu *m*-chloronadbenzoesowego, schemat 36.

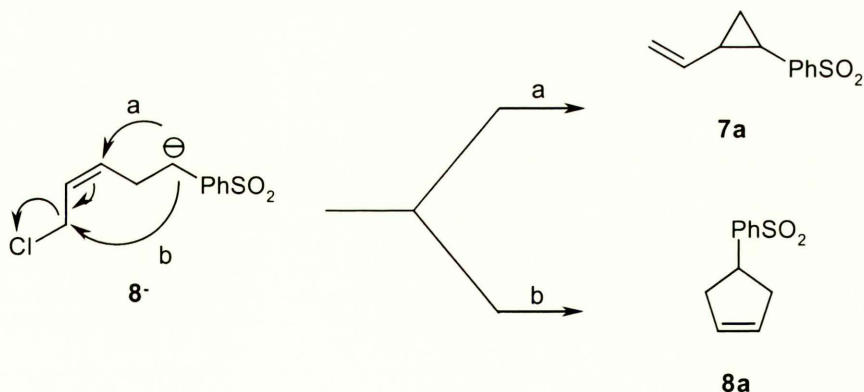


Schemat 36

Sulfotlenek fenylo-metylowy rozpuszczony w THF deprotonowałam działaniem LDA w temperaturze  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Po godzinie mieszaninę reakcyjną ochłodziłam do temperatury  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a następnie dodałam 1,4-dichloro-Z-but-2-en. W wyniku reakcji otrzymałam oczekiwany sulfotlenek z wydajnością 45%. Również w tym przypadku zaobserwowałam znaczny zwrot sulfotlenku fenylo-metylowego. Kolejnym etapem było utlenienie sulfotlenku kwasem *m*-chloronadbenzoesowym do sulfonu **8** z wydajnością 85% (sumaryczna wydajność po dwóch etapach 38%).

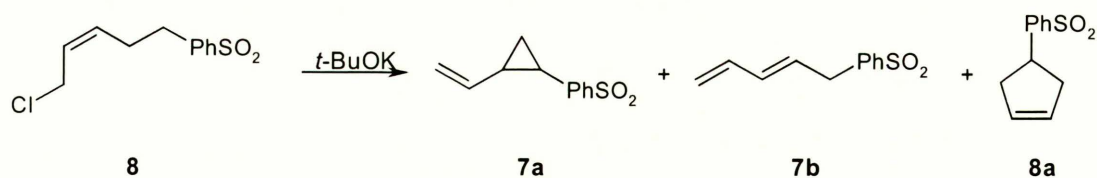
#### 7.1.2.2 Reakcje karboanionu **8**<sup>-</sup> bez udziału zewnętrznego elektrofila

Reakcja 1-chloro-5-fenylosulfonylo-Z-pent-2-enu (**8**) prowadzona bez zewnętrznego elektrofila może przebiegać według mechanizmu  $\text{S}_{\text{N}}2'$  prowadząc do winylocyklopropanu **7a** lub według mechanizmu  $\text{S}_{\text{N}}2$ , prowadząc do odpowiednio podstawionego cyklopentenu uprzednio otrzymanego w wyniku reakcji metatezy 4-fenylosulfonylohept-1,6-dienu<sup>179</sup> **8a** (schemat 37).



Schemat 37

W wyniku reakcji **8** w obecności *t*-BuOK/DMF prowadzonej w temperaturze  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  powstawała mieszanina winylocyklopropanu **7a** (z wydajnością 25%) oraz 4-fenylosulfonylocyklopentenu **8a** (z wydajnością 4%). Również tutaj produktem ubocznym, ulegającym zesmoleniu w trakcie reakcji, jest 5-fenylosulfonylopenta-1,3-dien **7b**, otrzymywany przy krótkim czasie reakcji z wydajnością około 30%.

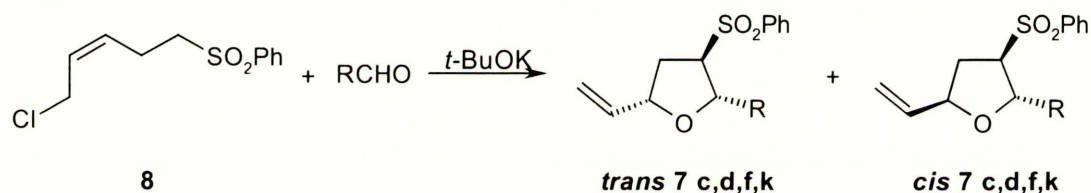


Schemat 38

Czas połowicznej konwersji karboanionu **8** wytworzonego w układzie *t*-BuOK/DMF wynosi około 60s, natomiast w THF jest niewiele krótszy i wynosi około 50s.

### 7.1.2.3 Reakcje karboanionu **8**<sup>-</sup> z aldehydami

Reakcje 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*Z*-pent-2-enu (**8**) z aldehydami przeprowadziłam w standardowych warunkach, wobec *t*-BuOK w THF w temperaturze -30 °C. Przebieg reakcji przedstawiłam na schemacie 39, a wydajności oraz stosunek diastereoizomerów zaprezentowałam w tabeli 15.



Schemat 39

Tabela 15

Nr	R	Produkt	Wydajność [%]	Stosunek diastereoizomerów <i>trans:cis</i>
1	Ph	<b>7c</b>	90	85:15
2	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7d</b>	75	90:10
3	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7f</b>	86	94:6
4	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	<b>7k</b>	82	95:5

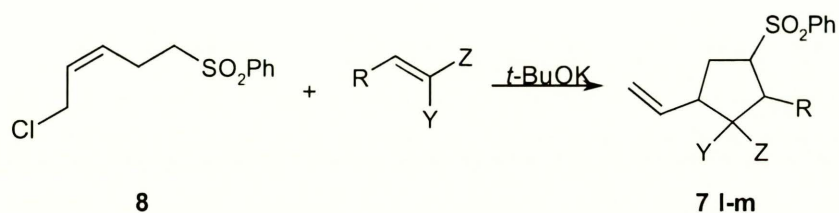
Produktami reakcji 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*Z*-pent-2-enu (**8**) z aldehydami są, tak jak w przypadku 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (**7**), dwie diastereoizomeryczne pochodne tetrahydrofuranu. Również w tym przypadku głównym diastereoizomerem jest związek, w którym podstawnik winylowy jest w relacji *cis* względem podstawnika pochodzącego od aldehydu i *trans* względem grupy fenylosulfonowej, tak więc geometria



podwójnego wiązania w substracie nie wpływa w sposób znaczący na stereochemię powstających produktów.

#### 7.1.2.4 Reakcje karboanionu 8<sup>-</sup> z akceptorami Michaela

Przeprowadziłam również próby reakcji karboanionu 1-chloro-5-fenylosulfonylo-Z-pent-2-enu (8) z akceptorami Michaela.



Schemat 40

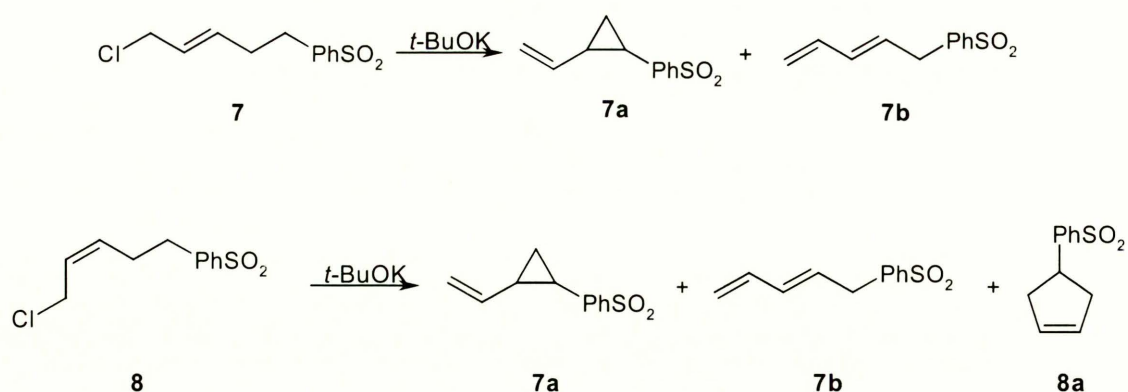
Reakcja 8 z chalkonem w standardowych warunkach przebiegała zadowalająco, prowadząc do oczekiwanego podstawionego cyklopentanu z wydajnością 48%, natomiast reakcja z benzylidenomalonodinitrylem prowadziła do pochodnej cyklopentanu z wydajnością zaledwie 5%; w mieszaninie reakcyjnej zaobserwowałam również niewielką ilość cyklopropanu oraz niezmienionego 1-chloro-5-fenylosulfonylo-Z-pent-2-enu (8).

### 7.1.3 Porównanie reakcji karboanionów 1-chloro-5-fenylosulfonylo-E-pent-2-enu (7) i 1-chloro-5-fenylosulfonylo-Z-pent-2-enu (8)

#### 7.1.3.1 Reakcje karboanionów 7<sup>-</sup> oraz 8<sup>-</sup> bez udziału zewnętrznego elektrofila

Reakcja 1-chloro-5-fenylosulfonylo-E-pent-2-enu (7) prowadzona bez udziału zewnętrznego elektrofila zachodzi według mechanizmu S<sub>N</sub>2' i prowadzi do winylocyklopropanu z wydajnością 30%, natomiast w wyniku reakcji 1-chloro-5-fenylosulfonylo-Z-pent-2-enu (8) powstaje mieszanina produktów, winylocyklopropan powstający w wyniku reakcji S<sub>N</sub>2' z wydajnością 25% oraz 4-fenylosulfonylocyklopenten powstający w wyniku reakcji S<sub>N</sub>2 z 4% wydajnością.

Niskie wydajności obu reakcji można wytłumaczyć konkurencyjnym procesem eliminacji chlorowodoru prowadzącym do 5-fenylosulfonylopenta-1,3-dienu (7b), który w mieszaninie reakcyjnej ulega prawdopodobnie polimeryzacji dając niezidentyfikowane produkty.



Schemat 41

Czas połówkowej konwersji karboanionów **7** oraz **8** w układzie *t*-BuOK/DMF wynosi około 1 minuty, natomiast w THF, bez względu na rodzaj użytej zasady, był znacznie dłuższy w przypadku izomeru *E*, po minucie pozostawało około 90% niezmienionego substratu, oraz krótszy dla izomeru *Z*. W tym przypadku po 1 minucie pozostawało około 30% substratu. W tabeli 16 prezentuję ilości substratów (w %), jakie pozostały po 1 minucie reakcji gdy wytwarzałam karboaniony **7** i **8** w układzie *t*-BuOK/THF oraz LDA/THF. Wartości te oznaczałam metodą GLC, porównując ilość substratów z ilością wzorca wewnętrznego.

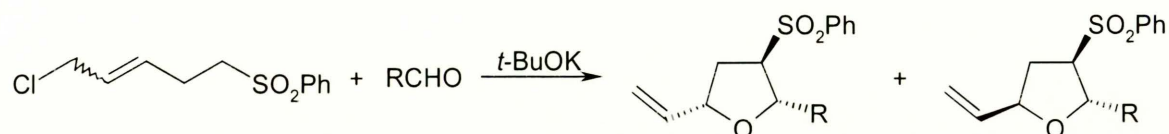
Tabela 16

Substrat	<i>t</i> -BuOK/THF	LDA/THF
1-chloro-5-fenylosulfonylo- <i>E</i> -pent-2-en ( <b>7</b> )	87%	90%
1-chloro-5-fenylosulfonylo- <i>Z</i> -pent-2-en ( <b>8</b> )	34%	34%

Jak wynika z danych prezentowanych w tabeli 16, karboanion **7** generowany z 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (**7**) ma dłuższy czas połówkowej konwersji niż karboanion **8** wytwarzany z 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*Z*-pent-2-enu (**8**) bez względu na rodzaj użytej zasady. Pozwala to przypuszczać, że reakcje izomeru *E* z aldehydami prowadzące do podstawionych tetrahydrofuranów oraz z akceptorami Michaela prowadzące do pochodnych cyklopentanów będą przebiegały z wyższymi wydajnościami niż dla izomeru *Z*. Stosunkowo długi czas połówkowej konwersji karboanionów obu izomerów pozwalają na zastosowanie metodologii rozdziału w czasie w reakcjach ze związkami elektrofilowymi.

### 7.1.3.2 Reakcje karboanionów 7 i 8 z aldehydami

Reakcje 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (7) oraz 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*Z*-pent-2-enu (8) z aldehydami prowadzące do 2,3,5-trójpodstawionych tetrahydrofuranów przebiegają z podobnymi wydajnościami, również diastereoizomery produktów powstają w zbliżonych proporcjach.



Schemat 42

Tabela 17

R	Produkt	1-Chloro-5-fenylosulfonylo- <i>E</i> -pent-2-en (7)		1-Chloro-5-fenylosulfonylo- <i>Z</i> -pent-2-en (8)	
		Wydajność [%]	Stosunek diastereoizomerów <i>trans:cis</i>	Wydajność [%]	Stosunek diastereoizomerów <i>trans:cis</i>
Ph	<b>7c</b>	82	85:15	90	85:15
<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7d</b>	80	86:14	75	90:10
<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>7f</b>	85	82:18	86	94:6
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	<b>7k</b>	49	72:28	82	95:5

Reakcje obu izomerów, *E* i *Z*, 1-chloro-5-fenylosulfonylo-pent-2-enu z aldehydami prowadzą do otrzymania pochodnych tetrahydrofuranu z podobnymi wydajnościami, wyjątek stanowi jedynie reakcja z aldehydem piwalowym. Jego reakcja z 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enem (7) prowadzi do odpowiedniego tetrahydrofuranu z 49% wydajnością, podczas gdy izomer *Z* daje tetrahydrofuran **7k** z wydajnością 82%. Prawdopodobnie w tym drugim przypadku wewnątrzcząsteczkowe podstawienie 1,5- jest szybsze niż procesy uboczne obniżające wydajność pożądanego produktu. W wyniku reakcji izomerów *E* i *Z* 1-chloro-5-fenylosulfonylo-pent-2-enu powstają mieszaniny diastereoizomerów o podobnym składzie, co oznacza, że geometria podwójnego wiązania w substracie nie wpływa w sposób znaczący na stereochemię powstających produktów.

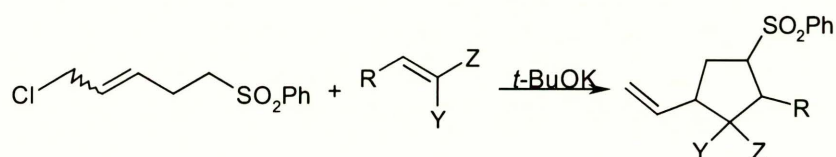
Ponieważ wydajności i diastereoselekcja reakcji prowadzonych z udziałem **7** i **8** są zbliżone, wydaje się, że dogodną metodą otrzymywania 2,3,5-tripodstawionych tetrahydrofuranów, jest synteza z wykorzystaniem 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-



enu (7), który można otrzymać z dobrą wydajnością w wyniku reakcji litomiedziowej pochodnej sulfonu fenylowo-metylowego z 1,4-dichloro-*E*-2-butenem.

### 7.1.3.3 Reakcje karboanionów 7<sup>-</sup> oraz 8<sup>-</sup> z akceptorami Michaela

Reakcja karboanionu 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (7) z akceptorami Michaela przebiega lepiej niż reakcja karboanionu 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*Z*-pent-2-enu (8<sup>-</sup>), pochodne cyklopentanów powstają z wyższymi wydajnościami.



Schemat 43

Tabela 18

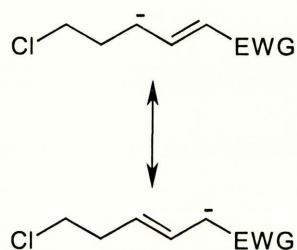
R, Z, Y	1-Chloro-5-fenylosulfonylo- <i>E</i> -pent-2-en (7)	1-Chloro-5-fenylosulfonylo- <i>Z</i> -pent-2-en (8)
	Wydajność [%]	
R=Ph, Z=COPh, Y=H	68	48
R=Ph, Z=Y=CN	48	5

Reakcje z akceptorami Michaela są stereoselektywne, w ich wyniku powstaje jeden diastereoizomer, podczas gdy w wyniku reakcji 7 i 8 z aldehydami powstawała mieszanina izomerów *trans* i *cis*.

Karboaniony *E*- i *Z*- 1-chloro-5-fenylosulfonylo-pent-2-enów 7 i 8 mogą ulegać reakcjom wewnątrzcząsteczkowym według dwóch ścieżek: wewnątrzcząsteczkowemu podstawieniu 1,3- biegnącemu zgodnie z mechanizmem S<sub>N</sub>2' i prowadzącemu do winylocyklopropanu oraz eliminacji anionu chlorkowego w reakcji homo E1cb dając podstawione pentadieny. Karboaniony te wytwarzane w obecności aktywnych elektrofilu, takich jak aldehydy, ulegały szybkiemu przyłączeniu do elektrofilu. Następnie wewnątrzcząsteczkowe podstawienie 1,5- powstałego anionu aldolu było procesem szybkim i prowadziło do winyloctetrahydrofuranów z dobrymi wydajnościami. Wewnątrzcząsteczkowe reakcje karboanionów 7<sup>-</sup> i 8<sup>-</sup> (1,3-;1,5-; oraz eliminacja Cl<sup>-</sup>) są procesami dość wolnymi co umożliwiło wytworzenie karboanionów przed dodaniem akceptorów Michaela – elektrofilu podatnych na reakcję z zasadą, podstawione winylocyklopentany zostały otrzymane ze średnimi wydajnościami.

## 7.2 Reakcje $\alpha,\beta$ -winylogów $\gamma$ -halokarboanionów

Wiązanie podwójne jest dobrym przenośnikiem efektów elektronowych spodziewałam się więc, że pochodne 5-chloropent-1-enu zawierające przy wiązaniu C=C grupy elektronoakceptorowe będą pod wpływem zasady tworzyły karboaniony o charakterze allilowym, a powstające karboaniony byłyby dobrze stabilizowane przez grupę elektronoakceptorową. Rozkład ładunku w takim karboanionie przedstawiają dwie struktury rezonansowe. Karboaniony takie winny ulegać reakcjom 1,3- podstawienia atomu chloru prowadzącym do pochodnych cyklopropanu oraz addycji zewnętrznego elektrofila i następczej 1,5-addycji prowadzących do podstawionych pierścieni pięciocłonowych.

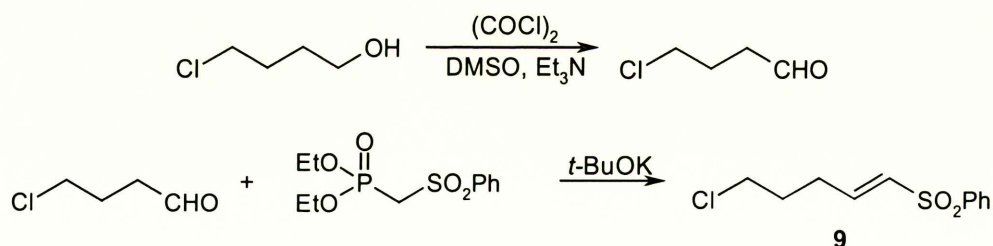


Schemat 44

Jako związki modelowe do tych badań wybrałam 5-chloro-1-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-en (**9**) oraz 6-chloroheks-2-enian *tert*-butylu (**10**).

### 7.2.1. Synteza związków modelowych.

5-Chloro-1-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-en (**9**) otrzymałam według procedury przedstawionej na schemacie 45.

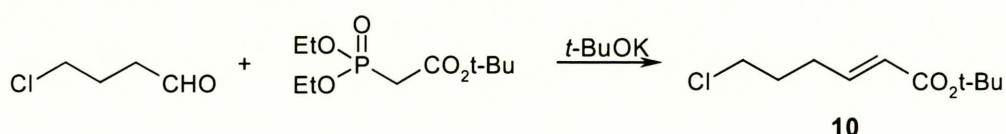


Schemat 45

Alkohol 4-chloro-1-butylowy, otrzymany w wyniku reakcji otwarcia pierścienia tetrahydrofuranu pod wpływem gazowego chlorowodoru, utleniałam do aldehydu za pomocą PCC lub stosując reakcję utleniania Swerna.<sup>180</sup> Tak otrzymany aldehyd poddałam

reakcji Wittiga-Hornera z fenylosulfonylometanofosfonianem dietylu<sup>181</sup> i otrzymałam 5-chloro-1-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-en (**9**).

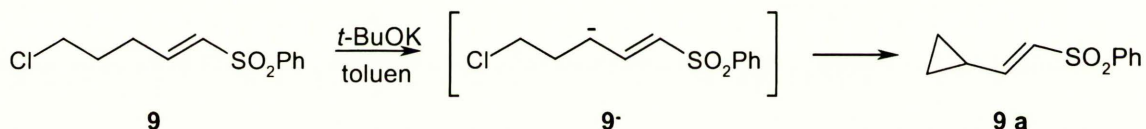
6-Chloroheks-2-enian *tert*-butylu (**10**) otrzymałam również z aldehydu 4-chloromasłowego w wyniku reakcji Wittiga-Hornera z *t*-butoksykarbonylometanofosfonianem dietylu<sup>182</sup> według schematu 46.



Schemat 46

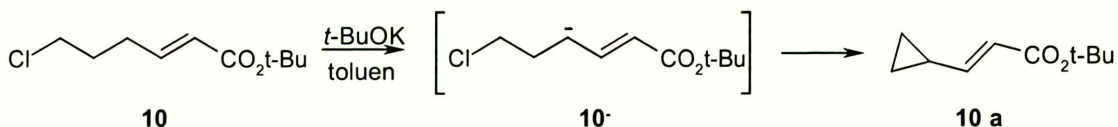
### 7.2.2 Badanie reakcji karboanionów **9<sup>-</sup>** i **10<sup>-</sup>** bez udziału zewnętrznego elektrofila

Karboanion **9<sup>-</sup>** wytwarzany z 5-chloro-1-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (**9**) pod wpływem *t*-BuOK w toluenie ulegał cyklizacji do cyklopropanu **9a** z wydajnością 40%, mimo długiego czasu prowadzenia reakcji następował znaczny zwrotu substratu (30%).



Schemat 47

Karboanion **10<sup>-</sup>**, utworzony z 6-chloroheks-2-enianu *tert*-butylu (**10**) pod wpływem *t*-BuOK w THF, ulegał wewnątrzcząsteczkowemu postawieniu chloru według mechanizmu S<sub>N</sub>2 z utworzeniem cyklopropanu **10a** z wydajnością 82%.

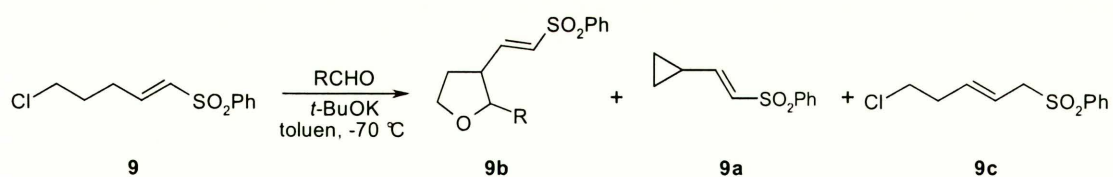


Schemat 48

### 7.2.3 Reakcje karboanionów **9<sup>-</sup>** i **10<sup>-</sup>** z aldehydami

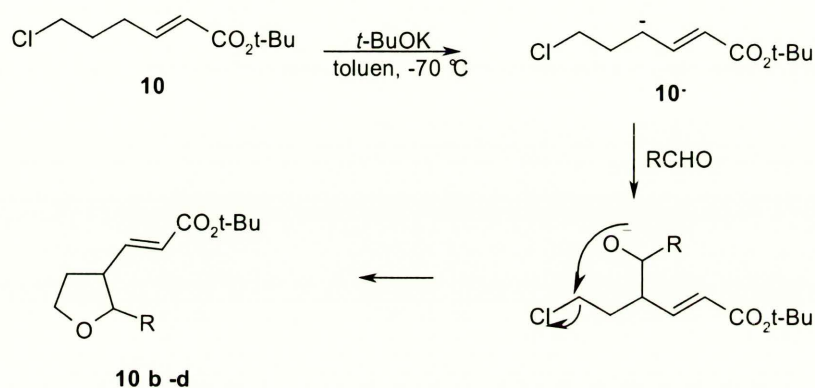
Reakcje 5-chloro-1-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (**9**) z aldehydami wobec *t*-BuOK w toluenie prowadziły do mieszaniny produktów, gdzie pochodna tetrahydrofuranu stanowiła zaledwie 9%. Wydzieliłam również cyklopropan **9a** z wydajnością 40% oraz izomer substratu z wydajnością 37%.





Schemat 49

Znacznie lepsze wyniki uzyskałam w reakcjach 6-chloroheks-2-enianu *tert*-butylu (**10**) z aldehydami które prowadziłam w toluenie, w temperaturze  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  przy użyciu *t*-BuOK jako zasady.



Schemat 50

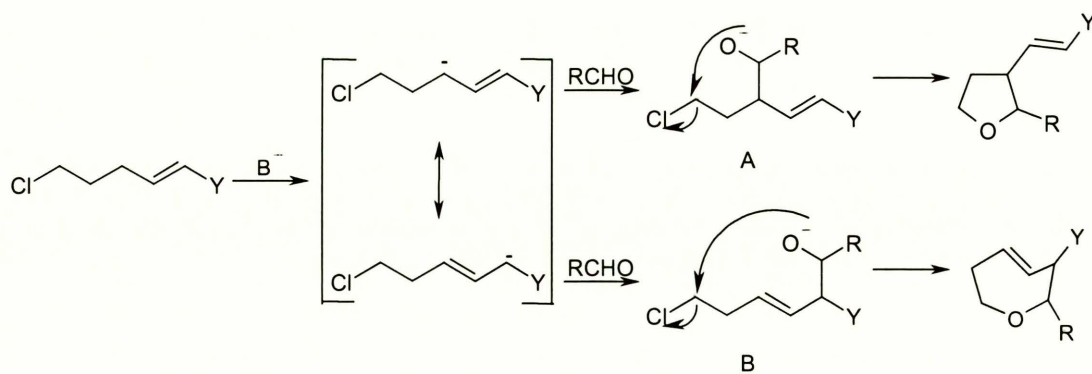
Tabela 19

Nr.	R=	Produkt	Tetrahydrofuran
1	Ph	<b>10b</b>	33
2	<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10c</b>	35
3	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10d</b>	47

Reakcje 6-chloroheks-2-enianu *tert*-butylu (**10**) przebiegały ze średnimi wydajnościami pochodnych tetrahydrofuranów. Za każdym razem tworzył się jeden diastereoizomer produktu, gdzie grupa elektronoakceptorowa oraz podstawnik wprowadzony przez aldehyd są zawsze *trans* względem siebie, a wiązanie podwójne miało konfigurację *E*.

Prawdopodobną przyczyną niskich wydajności uzyskiwanych w wyniku reakcji 6-chloroheks-2-enianu *tert*-butylu (**10**) oraz praktycznie całkowitego niepowodzenia w reakcjach karboanionu generowanego z 5-chloro-1-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (**9**) jest ambidentny charakter wytwarzanego karboanionu, co przedstawiają struktury rezonansowe. Powoduje to, że w wyniku addycji aldehydu do karboanionu mogą tworzyć

się dwa izomeryczne aniony aldoli, z których tylko jeden (A) może ulegać szybkiej cyklizacji (schemat 51).



Schemat 51

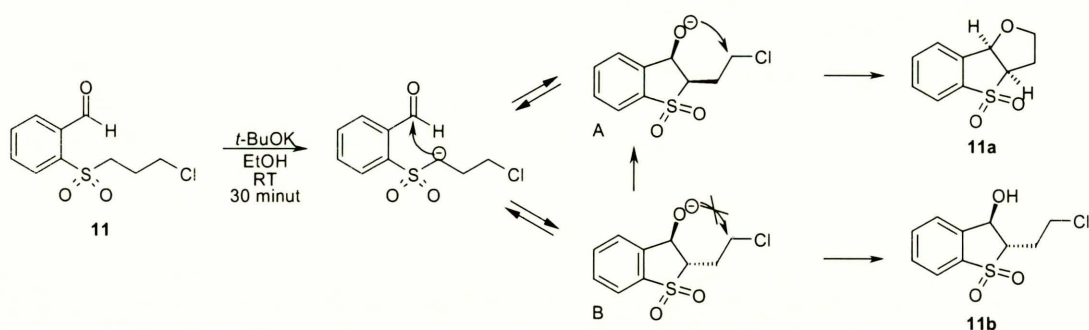
## 8. Reakcje $\gamma$ -halokarboanionów zawierających w swej strukturze drugie centrum elektrofilowe

W poprzednich rozdziałach omówiłam reakcje  $\gamma$ -halokarboanionów, które w wyniku wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,3- prowadziły do cyklopropanu, podczas gdy reakcje międzycząsteczkowej addycji karboanionu do elektrofila i następczego wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,5- halogenu prowadziły do odpowiednio podstawionych pochodnych tetrahydrofuranu, piperolidyny lub cyklopentanu. W reakcjach międzycząsteczkowych konkurencja między podstawieniem 1,3- i addycją elektrofila do karboanionu zależy od nukleofilowości karboanionu, aktywności elektrofila, podatności grupy odchodzącej na podstawienie oraz stężenia reagentów w mieszaninie reakcyjnej. Umieszczenie fragmentu elektrofilowego w cząsteczce  $\gamma$ -halokarboanionu uniezależnia reakcję od stężenia reagentów, a konkurencja między procesami cyklopropanowania i addycji karboanionu do elektrofila wynika wyłącznie z różnic aktywności oraz specyficznych efektów konformacyjnych, sterycznych i stereoelektronowych.

Dla lepszego zrozumienia tych zależności przeprowadziłam badania reakcji modelowych  $\gamma$ -chlorokarboanionów zawierających dodatkowy podstawnik elektrofilowy. Jako związki modelowe do wytwarzania takich karboanionów wybrałam pochodne sulfonu 3-chloropropyloвого zawierające w pozycji *ortho* pierścienia benzenowego grupy elektrofilowe. Reakcje te były interesujące z uwagi na możliwość tworzenia układów policyklicznych w jednym kroku syntetycznym.

W ramach pracy doktorskiej dr Michał Barbasiewicz<sup>19</sup> przeprowadził wstępne badania reakcji sulfonu 3-chloropropyloвого *o*-formylofenylowego (**11**).  $\gamma$ -Chlorokarboanion wytwarzany z sulfonu **11** działaniem *t*-BuOK w etanolu (w istocie EtOK), przyłączał się do grupy karbonylowej, a następcze wewnątrzcząsteczkowe podstawienie chloru prowadziło do pochodnej tricyklicznej **11a** z wydajnością 77% oraz bicyklicznego adduktu aldolowego **11b** z wydajnością 18%. Przypisanie konfiguracji stereochemicznej otrzymanym produktom wykazało, że związek tricykliczny posiadał pierścienie pięciocłonowe połączone na sposób *cis*, natomiast związek z dwoma pierścieniami posiadał względną orientację *trans*. Wydłużenie czasu reakcji do 18 godzin pozwoliło na otrzymanie wyłącznie związku tricyklicznego **11a**, wydzielonego z wydajnością 97%. Uzyskany wynik sugeruje, że etap addycji karboanionu do aldehydu jest procesem odwracalnym albo następuje proces epimeryzacji w anionie aldolu B na węglu znajdującemu się w pozycji  $\alpha$  względem grupy sulfonowej.

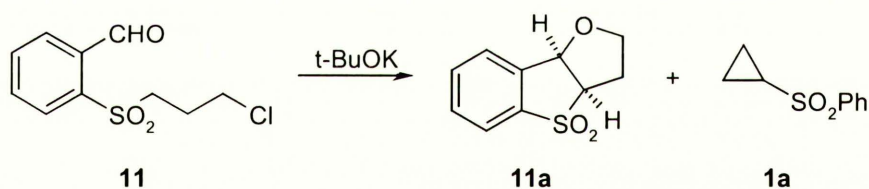




Schemat 52

Moje badania reakcji  $\gamma$ -chlorokarboanionów reagujących wewnątrzcząsteczkowo, rozpoczęłam od zbadania reakcji karboanionu **11** w innych warunkach - rozpuszczalnikach aprotowych, THF i DMF.

W wyniku reakcji prowadzonych zarówno w THF jak i DMF powstawała mieszanina dwóch głównych produktów: związku tricyklicznego **11a** oraz sulfonu cyklopropylofenyloвого (**1a**) przy czym w przypadku THF dominował cyklopropan **1a** (wydzielony z wydajnością 38%, podczas gdy związek tricykliczny **11a** wydzieliłam z wydajnością 34%), a w DMF powstawał głównie związek tricykliczny (schemat 53 i tabela 20).



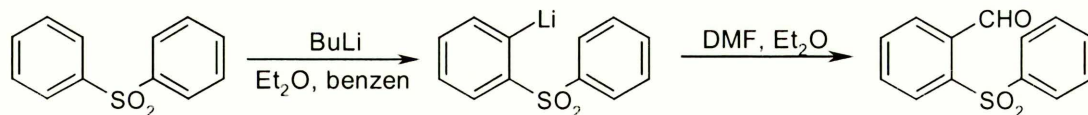
Schemat 53

Tabela 20

Rozpuszczalnik	Proporcje produktów według GC [%]	
	<b>11a</b>	<b>1a</b>
THF	47	53
DMF	72	28

Powstawanie **1a** można wyjaśnić przyjmując, że anion *t*-butanolanowy przyłącza się do grupy formylowej **11** a w utworzonym addukcie, anionie hemiacetalu, następuje rozszczepienie wiązania C-C z utworzeniem mrówczanu *t*-butylu i anionu aryłowego. Dla potwierdzenia tej hipotezy i ustalenia czy reakcja deformylowania ma charakter ogólny,

zsyntezowałam sulfon fenylo-*o*-formylofenylowy drogą litowania sulfonu difenyloвого za pomocą butylolitu i następczą reakcją *o*-litosulfonu z DMF.<sup>183</sup>



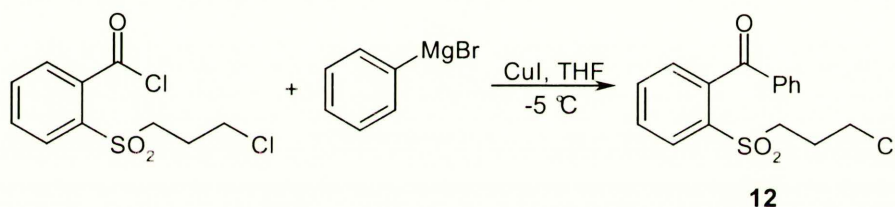
Schemat 54

Tak otrzymany aldehyd poddałam reakcji z *t*-BuOK w THF. Również w tym przypadku zaobserwowałam eliminację grupy formylowej, co prowadziło do sulfonu difenyloвого z prawie ilościową wydajnością (schemat 55).



Schemat 55

Następnie otrzymałam keton **12** zgodnie z procedurą przedstawioną na schemacie 56.<sup>184</sup>

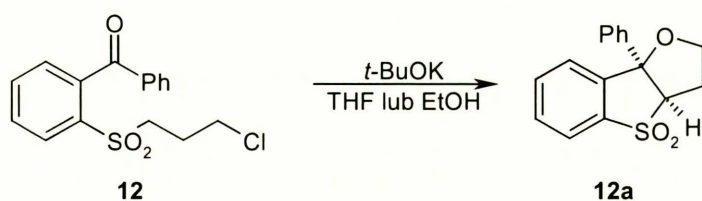


Schemat 56

Na zawiesinę jodku miedzi oraz odpowiedniego chlorku kwasowego w THF poddawałam bromkiem fenylo-magnezowym i otrzymałam keton **12** z wydajnością 65%.

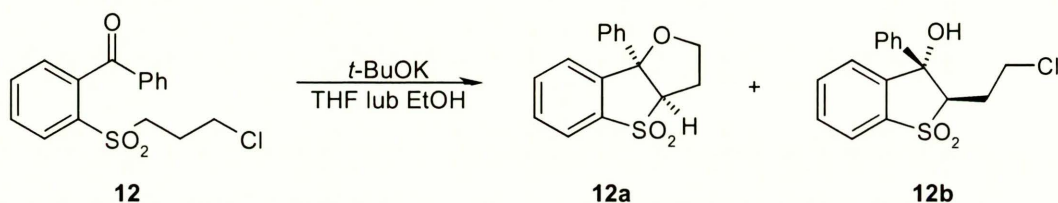
{2-[(3-Chloropropyl)sulfonylo]fenylo}(fenylo)metanon (**12**), zawierający w cząsteczce fragment prekursora  $\gamma$ -halokarboanionu oraz grupę ketonową, reagował w THF zgodnie z oczekiwaniami. Utworzony  $\gamma$ -halokarbanion przyłączał się do grupy karbonylowej, a następcze wewnątrzcząsteczkowe podstawienie atomu chloru prowadziło do pochodnej tricyklicznej **12a** w jednym kroku syntetycznym z wydajnością 68%.

Użycie etanolu jako rozpuszczalnika i prowadzenie reakcji przez 22 godziny skutkowało wytworzeniem pochodnej tricyklicznej **12a** z wydajnością 99%.



Schemat 57

Natomiast zatrzymanie reakcji prowadzonej w etanolu po 90 minutach pozwalało na otrzymanie dwóch produktów: pochodnej tricyklicznej **12a** z wydajnością 60% oraz niecyklizowanego adduktu **12b** z wydajnością 38%.

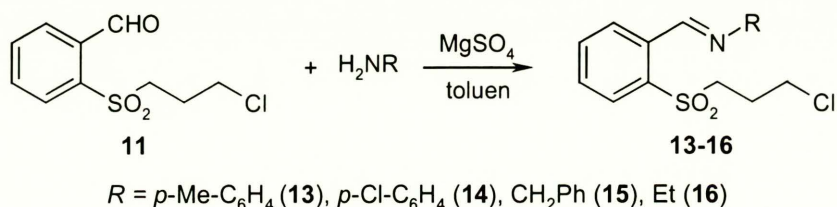


Schemat 58

Przypisanie konfiguracji stereochemicznej otrzymanym produktom wykazało, że związek tricykliczny **12a** posiadał pierścienie pięcioczłonowe połączone na sposób *cis*, natomiast niecyklizowany addukt posiadał podstawniki w pozycji *trans*. Taką samą zależność mogłam zaobserwować w przypadku reakcji 2-[(3-chloropropyl)sulfonyl]benzaldehydu (**11**).

Eksperymenty opisane przez Barbasiewicza<sup>18</sup> i moje wykazały, że  $\gamma$ -halokarboaniony mogą być skutecznie wyłapane przez grupę aldehydową stanowiącą fragment ich cząsteczki.

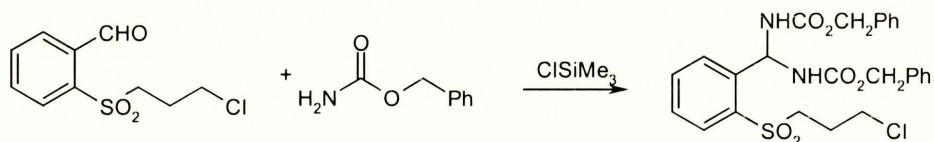
Następnie podjęłam próby otrzymania związków tricyklicznych zawierających pierścień piperidynowy. W tym celu otrzymałam szereg imin o strukturze **13-16** na drodze reakcji sulfonu 3-chloropropylowo *o*-formylofenylowego (**11**) z aminami alifatycznymi i aromatycznymi. Reakcje syntezy imin prowadziłam w warunkach przedstawionych na schemacie 59. Wszystkie reakcje biegły w temperaturze pokojowej z ilościowymi wydajnościami.



Schemat 59

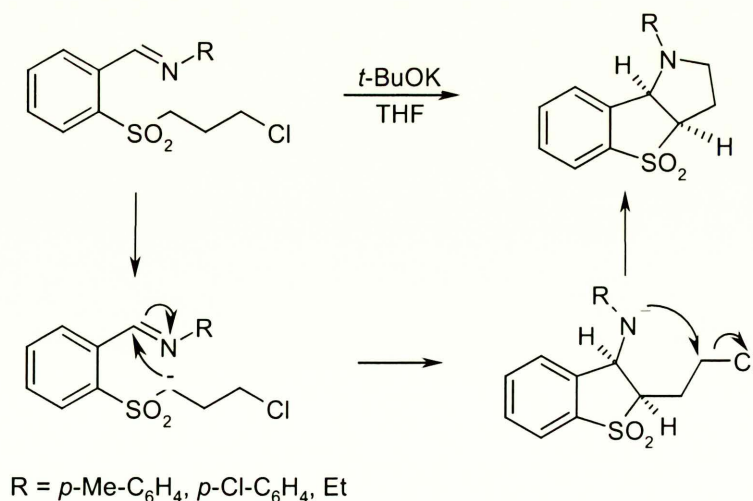


Ponieważ największą wartość preparatywną mogą mieć tricykliczne pochodne pirolidyny podstawione na azocie grupą, którą można później łatwo usunąć lub modyfikować, podjęłam również próby syntezy iminy podstawionej grupą karbaminianową lub tosyłową. Mimo że prowadziłam reakcje sulfonu 3-chloropropylowo *o*-formylofenyloвого (**11**) z karbaminianem benzylovym w różnych warunkach (sulfinian sodu/kwas octowy w roztworze wodno-metanolowym,<sup>185</sup> chlorek trimetylosililowy w kwasie octowym,<sup>186</sup> mieszanie w temperaturze wrzenia z katalityczną ilością kwasu *p*-toluenosulfonowego w aparaturze zaopatrzonej w nasadkę Deana-Starka), nie udało mi się otrzymać iminy zawierającej podstawnik karbaminianowy lub tosyłowy. W reakcji prowadzonej w obecności chlorku trimetylosililowego otrzymałam natomiast dikarbaminian, który w wyniku ogrzewania rozkładał się do wyjściowego aldehydu i karbaminianu (schemat 60).

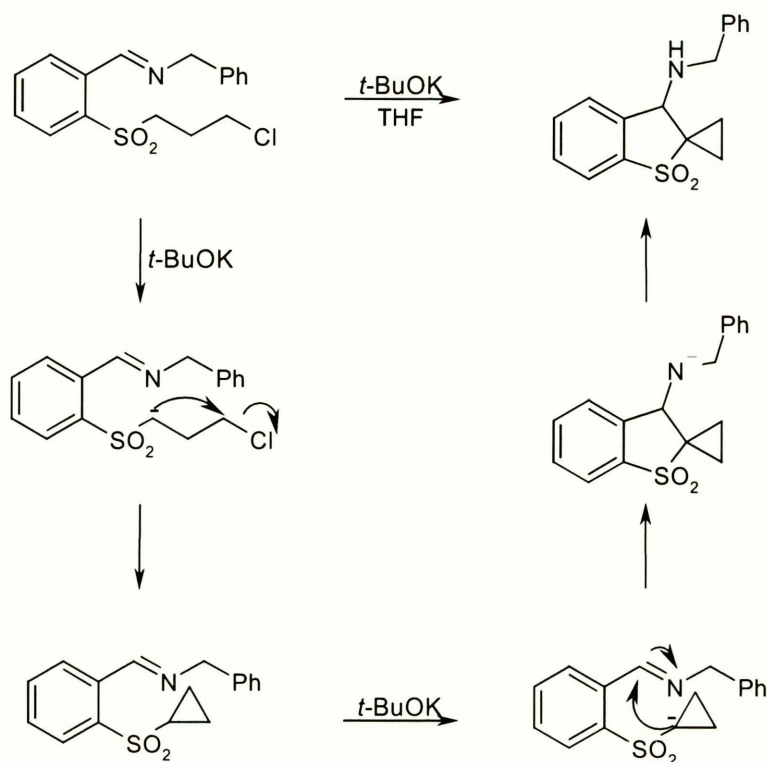


Schemat 60

Następnie zbadalam reakcje  $\gamma$ -chlorokarboanionów wytwarzanych z imin **13-16** zawierających przy atomie azotu podstawniki alkilowe i arylowe. W wyniku działania na te iminy *t*-BuOK w THF zaobserwowałam, że iminy zawierające przy atomie azotu podstawnik aromatyczny (**13** i **14**) oraz etylowy (**16**) w reakcji indukowanej *t*-BuOK dają oczekiwane tricykliczne pochodne pirolidyny, natomiast w wyniku reakcji iminy benzyłowej (**15**) otrzymywałam pochodną cyklopropanu **15a** (schematy 61 i 62).



Schemat 61

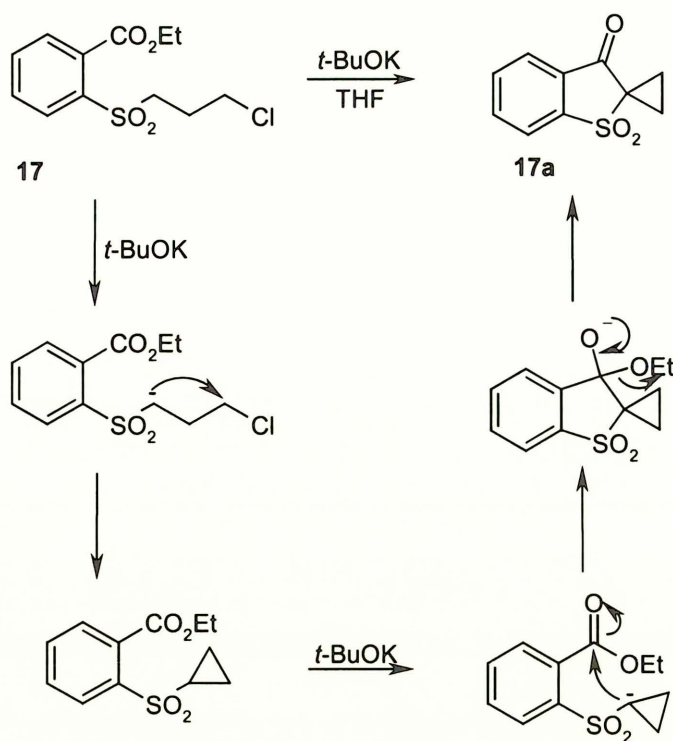


Schemat 62

W przypadku imin zawierających podstawnik N-arylowy (**13** i **14**) oraz etylowy (**16**) pierwszym etapem reakcji karboanionu było przyłączenie do elektrofilowego atomu węgla iminy przebiegające z zamknięciem pierścienia, a następnie powstały anion podstawiał chlor w reszcie propylowej, co skutkowało utworzeniem pierścienia pirolidynowego.

Natomiast w przypadku iminy zawierający podstawnik N-benzylowy (**15**) wytworzony karboanion początkowo tworzył cyclopropan. Po kolejnym deprotonowaniu następował atak karboanionu cyclopropylowego na wiązanie C=N i następcze protonowanie anionu aminowego.

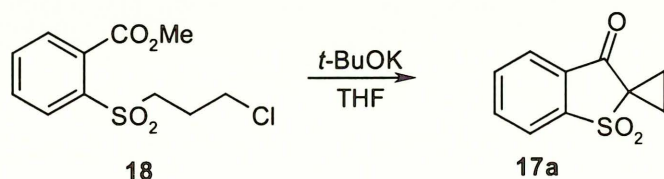
Następnie zbadalam reakcje karboanionu 2-[(3-chloropropyl)sulfonyl]benzoesu etylu (**17**)<sup>19</sup> (schemat 63). W wyniku reakcji **17** z *t*-BuOK otrzymałam pochodną cyclopropanu **17a**.



Schemat 63

Grupa COOEt jest słabszym elektrofilem niż grupa CHO dlatego powstały karboanion szybciej ulegał wewnątrzcząsteczkowej reakcji podstawienia nukleofilowego 1,3- z wytworzeniem cyklopropanu 17a niż atakowi na grupę elektrofilową. Powstały cyklopropan był jeszcze raz deprotonowany i tak powstały karboanion cyklopropylowy ulegał acylowaniu w wyniku ataku na grupę karbonylową z następczym odejściem anionu etanolowego.

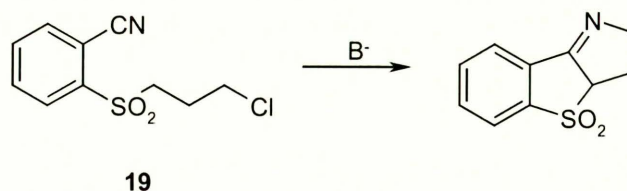
Wiadomo, że szybkość addycji nukleofila do grupy alkoksycarbonylowej zależy od efektów przestrzennych podstawnika alkoksylowego. Spodziewałam się, że w przypadku estru metylowego wewnątrzcząsteczkowa addycja karboanionu będzie szybsza niż podstawienie chloru 1,3-. Jednak karboanion 2-[(3-chloropropyl)sulfonyl]benzoianu metylu (18) reagował w analogiczny sposób co ester etylowy (schemat 64). W wyniku reakcji 18 z *t*-BuOK, prowadzonej zarówno w THF jak i w metanolu, również otrzymałam pochodną cyklopropanu 17a.



Schemat 64

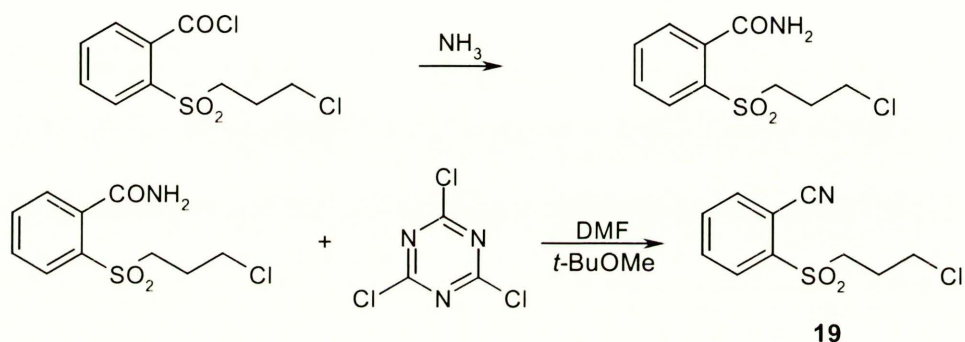


Interesująca była możliwość otrzymania pochodnej piroliny w reakcji 2-(3-chloropropano-1-sulfonylo)-benzonitrilu (**19**).



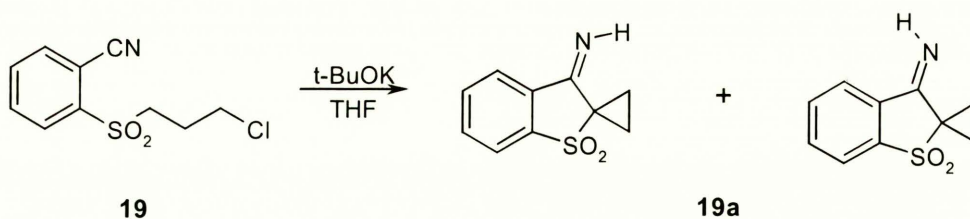
Schemat 65

Sulfon **19** otrzymałam na drodze przedstawionej na schemacie 66.



Schemat 66

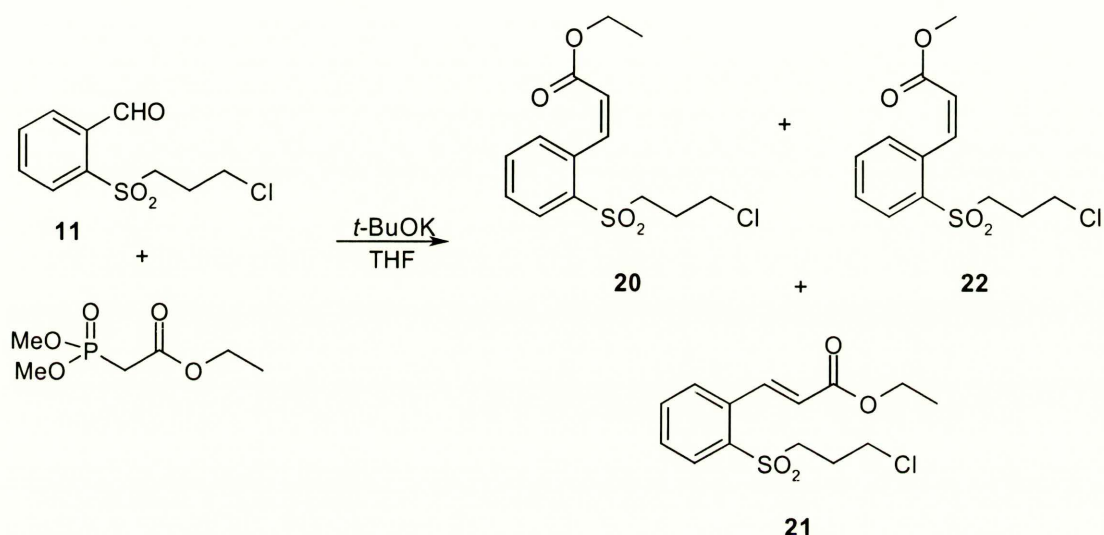
W wyniku reakcji **19** z *t*-BuOK otrzymałam jednak iminę **19a** jako mieszaninę dwóch izomerów geometrycznych. Powstający w wyniku deprotonowania karboanion **19**<sup>-</sup> ulegał szybciej wewnątrzcząsteczkowemu podstawieniu tworzący cyjanocyklopropan, który ulegał deprotonowaniu, a utworzony karboanion przyłączał się do grupy cyjanowej.



Schemat 67

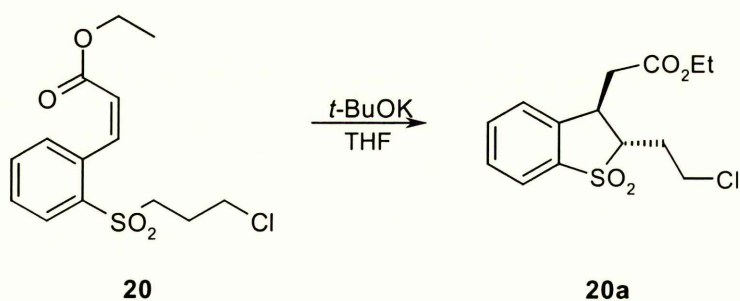
Następnie przeprowadziłam próby syntezy tricyklicznych pochodnych cyklopentanów. W tym celu otrzymałam związek zawierający w swej strukturze zarówno prekursor  $\gamma$ -halokarboanionu jak i akceptor Michaela. Związek taki otrzymałam w reakcji sulfonu 3-chloropropylowo *o*-formylofenyloвого (**11**) z etoksykarbonylometanofosfonianem dimetylu pod wpływem *t*-BuOK jako zasady i otrzymałam mieszaninę trzech produktów:

izomeru *Z* estru etylowego kwasu 3-[2-(3-chloro-propano-1-sulfonylo)-fenylo]-akrylowego (**20**) (wydajność 84%), izomeru *E* estru etylowego kwasu 3-[2-(3-chloro-propano-1-sulfonylo)-fenylo]-akrylowego (**21**) (wydajność 4%), oraz izomeru *Z* estru metylowego kwasu 3-[2-(3-chloro-propano-1-sulfonylo)-fenylo]-akrylowego (**22**) (wydajność 6%) powstającego w wyniku transestryfikacji grupą metylową pochodzącą od grup metylowych etoksykarbonylometanofosfonianu dimetylu (schemat 68).



Schemat 68

Następnie przeprowadziłam reakcje izomeru *Z* estru etylowego kwasu 3-[2-(3-chloro-propano-1-sulfonylo)-fenylo]-akrylowego (**20**) z *t*-BuOK w THF i otrzymałam związek bicykliczny **20a** (schemat 69)



Schemat 69

Wewnątrzcząsteczkowy atak karboanionu tworzonego pod wpływem zasady na wiązanie podwójne akceptora Michaela powoduje zamknięcie drugiego pierścienia z równoczesnym wytworzeniem nowego karboanionu. Zatrzymanie reakcji na etapie adduktu jest wynikiem stereochemii powstającego produktu, podstawniki są w relacji *trans*, co uniemożliwia zamknięcie pierścienia cyklopentanowego.

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Celem mojej pracy było określenie czynników wpływających na konkurencję dwóch procesów przebiegających z udziałem  $\gamma$ -halokarboanionów: wewnątrzcząsteczkowej substytucji 1,3- w  $\gamma$ -halokarboanionie oraz addycji karboanionu do elektrofila i następczego wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,5- grupy opuszczającej, co pozwoliłoby przesunąć tę konkurencję na korzyść addycji karboanionu do elektrofila. Możliwość kontroli tej konkurencji winna umożliwić syntezę podstawionych pochodnych tetrahydrofuranu, pirolidyny oraz cyklopentanu w reakcji  $\gamma$ -halokarboanionów ze związkami karbonyłowymi, iminami i akceptorami Michaela.

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdziłam, że:

1. Zastąpienie chloru mniej aktywną grupą opuszczającą – difenylofosfinoksyłową – znacznie spowolniło reakcję wewnątrzcząsteczkowego podstawienia prowadzącą do cyklopropanu, co umożliwiło reakcje międzycząsteczkowe tego karboanionu i otrzymanie licznych pochodnych 2,3-dipodstawionych tetrahydrofuranów. Zastąpienie chloru przez grupę difenylofosfinoksyłową umożliwiło również otrzymanie tetrahydrofuranów zawierających podstawniki alkilowe, w wyniku reakcji tego karboanionu z aldehydami alifatycznymi, również będącymi mocnymi CH-kwasami.
2. Wprowadzenie dodatkowego podstawnika fenyłowego w pozycję  $\gamma$  nie powoduje istotnego spowolnienia substytucji 1,3- w karboanionie sulfonu 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowego (**3**), ponieważ efekt spowalniający spowodowany dużą zawadą steryczną jest niwelowany przez umiejscowienie chloru w pozycji benzyłowej, co przyspiesza substytucję nukleofilową.
3. Wprowadzenie dodatkowego podstawnika metylowego oraz fenylotiolowego w pozycję  $\gamma$   $\gamma$ -chlorokarboanionu spowodowało spowolnienie podstawienia 1,3- i przesunięcie konkurencji pomiędzy substytucją 1,3- a addycją do cząsteczki elektrofila na korzyść addycji. Umożliwiło to otrzymanie pochodnych tetrahydrofuranu z wysokimi wydajnościami jak również otrzymanie pochodnych cyklopentanu.
4. Dobrym rozpuszczalnikiem dla reakcji  $\gamma$ -chlorokarboanionów zawierających dodatkowy podstawnik metylowy lub fenylotiolowy w pozycji  $\gamma$  okazał się toluen, umożliwił on również prowadzenie reakcji w wyższej temperaturze, ok. 0 °C.



Zastosowanie niepolarnego rozpuszczalnika znacząco zwiększyło stałą tworzenia przejściowego adduktu, co skutkuje lepszymi wydajnościami produktów reakcji międzycząsteczkowej.

5. Karboaniony *E*- i *Z*- 1-chloro-5-fenylosulfonylo-pent-2-enu, które można uważać za winylogi  $\gamma$ -halokarboanionów, mogą ulegać reakcjom wewnątrzcząsteczkowym według dwóch ścieżek: wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,3-, biegnącego zgodnie z mechanizmem  $S_N2'$ , prowadzącego do winylocyklopropanu oraz eliminacji anionu chlorkowego w reakcji homo E1cb, dając podstawione pentadieny. Wytwarzanie tych karboanionów w obecności aktywnych elektrofilów, takich jak aldehydy, umożliwiło przyłączenie karboanionu do elektrofila, a następcze wewnątrzcząsteczkowe podstawienie 1,5- powstającego anionu aldolu prowadziło do winylotetrahydrofuranów z dobrymi wydajnościami. Wewnątrzcząsteczkowe reakcje tych karboanionów są procesami dość wolnymi, co umożliwiło wytworzenie karboanionów przed dodaniem akceptorów Michaela, a tym samym syntezę podstawionych winylocyklopentanów z umiarkowanymi wydajnościami.
6. Wykorzystanie reakcji  $\gamma$ -chlorokarboanionów zawierających w swej strukturze oba elementy funkcyjne, prekursor  $\gamma$ -chlorokarboanionu oraz centrum elektrofilowe, do budowy złożonych związków umożliwiło otrzymanie tricyklicznych pochodnych zawierających pierścienie tetrahydrofuranu i pirolidyny.

## OPISY EKSPERYMENTÓW ORAZ DANE ANALITYCZNE NOWYCH ZWIĄZKÓW

### Informacje ogólne

Jeżeli nie podano inaczej, wszystkie reakcje w warunkach niewodnych, prowadzone były w atmosferze argonu stosując tradycyjną technikę Schlenck'a. Handlowy tetrahydrofuran był suszony nad stałym KOH, a następnie destylowany z nadkrotności potasowego benzofenonu. Toluen był destylowany z nadkrotności sodu w atmosferze gazu obojętnego. Chlorek metylenu, chloroform, octan etylu oraz heksan (frakcja z nafty) były destylowane. Etanol, metanol, aceton oraz acetonitryl o czystości cz. d. a. były używane bez oczyszczania.

Analizy TLC były wykonywane na płytkach Merck silica gel 60 F<sub>254</sub> i wizualizowane za pomocą lampy UV lub komory anizowej.<sup>187</sup> Chromatografia kolumnowa była wykonywana na żelu Silicagel 60 (0.040 - 0.063 mm, 230 – 400 mesh ASTM) Merck. Analizy GC wykonywano na chromatografie Shimadzu GC-14A z kolumną kapilarną Hewlett-Packard HP-55% PH ME Siloxane 30 m x 0.32 mm x 0.25 mm.

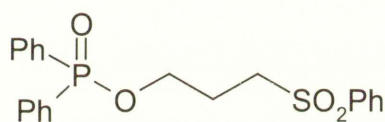
Rutynowe widma <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR wykonywane były na aparacie Varian 200, natomiast bardziej złożone pomiary (COSY, NOE itp.) na aparatach Varian 400 oraz Bruker 500. Przesunięcie chemiczne zostało podane w ppm, jako wzorca użyto sygnału rozpuszczalnika (CDCl<sub>3</sub> 7.26 ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub> 2.49 ppm). Widma w podczerwieni wykonywane były na aparacie PerkinElmer FT-IR Spectrum 2000 w postaci filmu (dla cieczy) lub w pastylkach z KBr (dla ciał stałych). Spektrometria mas była wykonywana na aparacie AMD-604 firmy Intectra GmbH (w trybie Electron Impact, EI) lub Mariner<sup>TM</sup> (w trybie Electrospray, ESI).

Dla większości nowych związków wykonywane były następujące analizy: IR, <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR, MS oraz analiza elementarna. Związki izolowane w poszczególnych eksperymentach wymieniane są w kolejności, w jakiej były eluowane z kolumny chromatograficznej, kolejno od najmniej do najbardziej polarnych.

## Część eksperymentalna do rozdziału 5

### Synteza difenylofosfinianu(3-fenylosulfonylo)propylu (**1**)

Do roztworu sulfonu 3-hydroksypropylo-fenyłowego (5.00 g, 25.0 mmol) i trietyloaminy (3.80 g, 37.5 mmol) w benzenie (50 ml) wkropliłam chlorek difenylofosfinowy (5.60 g, 25.0 mmol) w 10 ml benzenu i mieszałam przez 2h w temperaturze wrzenia. Mieszaninę przemyłam wodą (50 ml), następnie rozcieńczonym HCl (50 ml), nasyconym roztworem NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) i solanką (50 ml). Odparowałam rozpuszczalnik, a produkt oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu) otrzymując **1** (wydajność 7.50 g, 79%).



T.t. 71-73 °C (EtOH); <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.12-2.19 (m, 2H), 3.24-3.28 (m, 2H), 4.06-4.11 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 4H), 7.51-7.58 (m, 4H), 7.63-7.67

(m, 1H), 7.73-7.78 (m, 4H), 7.88-7.91 (m, 2H); <sup>13</sup>CNMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 24.16, 52.86, 62.54, 127.98, 128.56, 128.66, 129.33, 130.38, 131.45, 131.53, 132.34, 132.36, 133.79, 138.86; IR (film CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3452, 3059, 2961, 1591, 1483, 1439, 1307, 1225, 1145, 1131, 1113, 1087, 1071, 1019, 997, 953, 822. 789, 754, 730, 694, 597, 559, 534; MS (EI 70eV) *m/z* (%): 400(M<sup>+</sup>, <1), 259(100), 231(34), 219(34), 201(81), 141(42), 118(80), 91(1), 77(56), 51(13), 41(17); HRMS (EI): obliczone dla: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>PS: 400.0898, znalezione: 400.0882; anal. elem. obliczone dla C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>PS: C 62.99, H 5.29, S 8.01, znalezione: C 62.74, H 5.22, S 8.22.

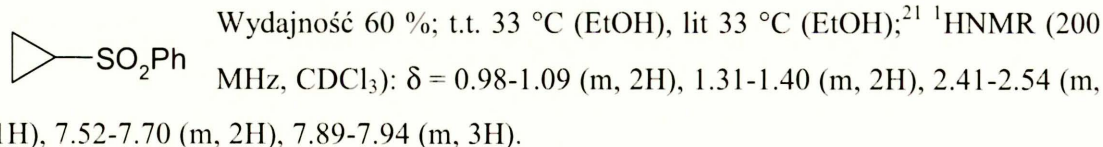
### Procedura ogólna dla reakcji difenylofosfinianu(3-fenylosulfonylo)propylu (**1**) z aldehydami aromatycznymi.

Do roztworu **1** (200 mg, 0.5 mmol) i aldehydu (0.75 mmol) w THF (2 ml) w temperaturze -75 °C wkropliłam *t*-BuOK (112 mg, 1 mmol, w 1 ml THF). Po 30 minutach mieszaninę ogrzałam do temperatury pokojowej i mieszałam przez kolejne 60 min. Po tym czasie dodałam wodny roztwór NH<sub>4</sub>Cl, mieszaninę ekstrahowałam CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 25 ml), połączone fazy organiczne przemyłam solanką i suszyłam MgSO<sub>4</sub>. Odparowałam rozpuszczalnik, a produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu) otrzymując podstawione tetrahydrofurany **1b-1h**.

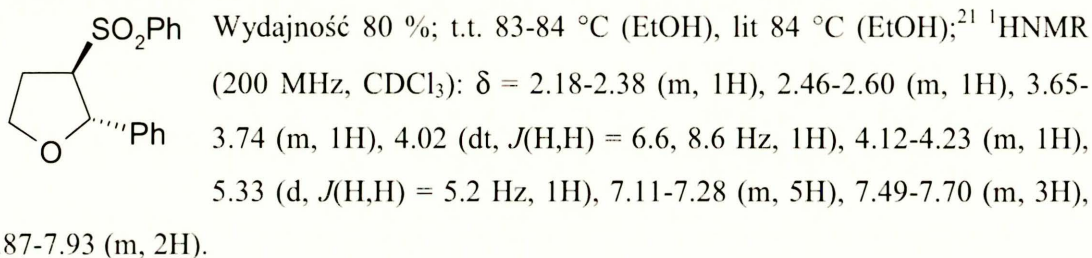


### Fenylosulfonylo-cyklopropan (1a)

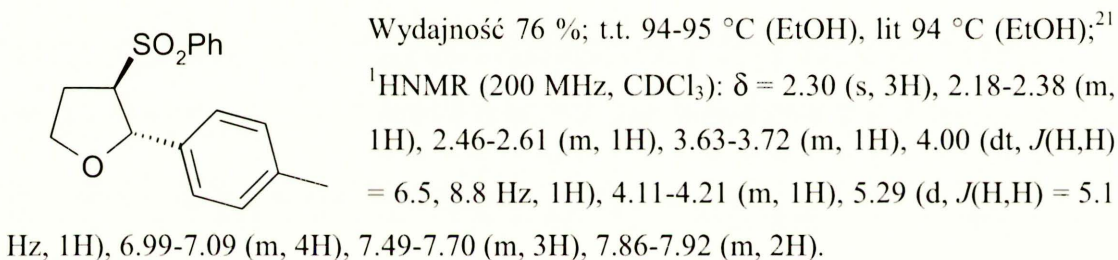
Otrzymałam według procedury ogólnej bez użycia aldehydu.



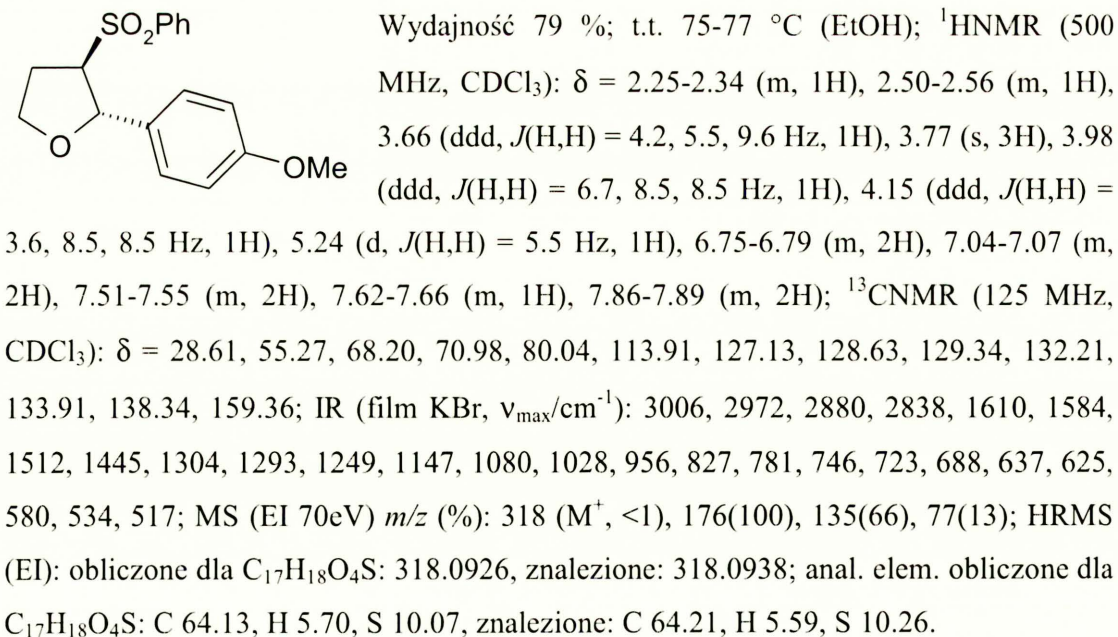
### Trans-2-fenilo-3-fenylosulfonylo-tetrahydrofuran (1b)



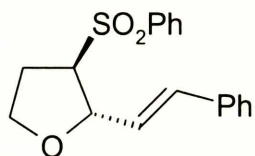
### Trans-3-fenylosulfonylo-2-(4-metylofenylo)-tetrahydrofuran (1c)



### Trans-3-fenylosulfonylo-2-(4-metoksyfenylo)-tetrahydrofuran (1d)



### **Trans-3-fenylosulfonylo-2-(2-fenylowinilo)-tetrahydrofuran (1e)**

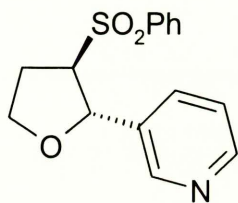


Wydajność 45 %; t.t. 71-72 °C (EtOH), lit. 71 °C (EtOH);<sup>21</sup>

<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.19-2.38 (m, 1H), 2.47-2.63 (m, 1H), 3.51-3.62 (m, 1H), 3.87-4.11 (m, 1H), 4.81 (dt, *J*(H,H) = 1.0,

6.2 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J*(H,H) = 6.3, 15.9 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J*(H,H) = 1.0, 15.9 Hz, 1H), 7.17-7.32 (m, 5H), 7.52-7.69 (m, 3H), 7.91-7.97 (m, 2H).

### **Trans-2-(2-pirydylo)-3-fenylosulfonylo-tetrahydrofuran (1f)**



Wydajność 35 %; olej, <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.23-2.32

(m, 1H), 2.49-2.56 (m, 1H), 3.65 (ddd, *J*(H,H) = 4.2, 5.6, 9.7 Hz,

1H), 4.01 (ddd, *J*(H,H) = 6.7, 8.5, 8.5 Hz, 1H), 4.16 (ddd, *J*(H,H) =

3.7, 8.5, 8.5 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*(H,H) = 5.6 Hz, 1H), 7.19 (dd,

*J*(H,H) = 4.8, 7.9 Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 3H), 7.63-7.67 (m, 1H),

7.85-7.89 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.48 (d, *J*(H,H) = 4.85 Hz, 1H); <sup>13</sup>CNMR (125 MHz,

CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.72, 68.49, 70.81, 78.18, 123.28, 128.51, 129.49, 133.68, 134.21, 135.75,

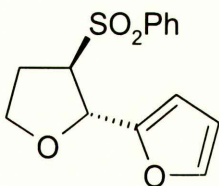
137.95, 147.55, 149.31; IR (film CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3061, 2954, 2882, 1580, 1480,

1447, 1429, 1306, 1148, 1086, 1072, 1025, 750, 721, 689, 616, 601, 561; MS (EI 70eV)

*m/z* (%): 147(100), 117(14), 106(81), 91(12), 77(40), 65(14), 51(31), 39(19); HRMS

(ESI): obliczone dla C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>SNa: 312.0665, znalezione: 312.0669.

### **Trans-2-(2-furylo)-3-fenylosulfonylo-tetrahydrofuran (1g)**



Wydajność 51 %; t.t. 79-80 °C (EtOH); <sup>1</sup>HNMR (500 MHz,

CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.38-2.46 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 3.95-4.10 (m,

3H), 5.22 (d, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H), 6.06 (d, *J*(H,H) = 3.2 Hz, 1H),

6.18 (dd, *J*(H,H) = 1.8, 3.2 Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.48-7.53

(m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.83-7.87 (m, 2H); <sup>13</sup>CNMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 27.96,

67.04, 67.95, 74.13, 108.64, 110.29, 128.36, 129.21, 133.87, 137.98, 142.82, 151.09; IR

(film CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3145, 3120, 3064, 2975, 2897, 2876, 1585, 1506, 1444, 1298,

1147, 1086, 1060, 1011, 958, 920, 882, 815, 748, 716, 685, 618, 599, 569, 538; MS (EI

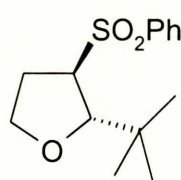
70eV) *m/z* (%): 136(100), 95(61), 77(18); HRMS (ESI): obliczone dla C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>SNa:

301.0505, znalezione: 301.0492; anal. elem. obliczone dla C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S: C 60.42, H 5.07, S

11.52, znalezione: C 60.47, H 5.00, S 11.69.



### **Trans-2-*t*-butylo-3-fenylosulfonylo-tetrahydrofuran (1h)**

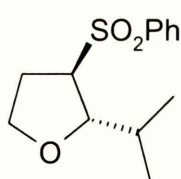


Wydajność 89 %; t.t. 115-116 °C (EtOH), lit. 116 °C (EtOH);<sup>21</sup>  
<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.84 (s, 9H), 1.95-2.17 (m, 1H), 2.36-2.48 (m, 1H), 3.49 (ddd, *J*(H,H) = 1.4, 3.6, 9.5 Hz, 1H), 3.79-3.92 (m, 1H), 4.02 (dt, *J*(H,H) = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 4.18 (d, *J*(H,H) = 3.6 Hz, 1H), 7.58-7.75 (m, 3H), 7.94-8.01 (m, 2H).

### **Procedura ogólna dla reakcji difenylofosfinianu(3-fenylosulfonylo)propyłu (1) z aldehydami alifatycznymi.**

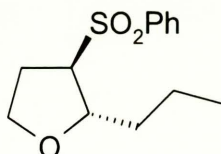
Do roztworu **1** (200 mg, 0.5 mmol) w THF (2 ml) w temperaturze -75 °C wkropiłam *t*-BuOK (112 mg, 1 mmol, w 1 ml THF), a po upływie 15 s dodałam aldehyd (0.75 mmol) w THF (1 ml). Po 30 minutach w -75 °C mieszaninę ogrzałam do temperatury pokojowej i mieszałam przez kolejne 60 min. Po tym czasie dodałam roztworu NH<sub>4</sub>Cl, mieszaninę ekstrahowałam CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 25 ml), połączone fazy organiczne przemyłam solanką i suszyłam MgSO<sub>4</sub>. Odparowałam rozpuszczalnik, a następnie oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu) otrzymując podstawione tetrahydrofurany **1i-1k**.

### **Trans-3-fenylosulfonylo-2-izo-propylo-tetrahydrofuran (1i)**



Wydajność 50 %; olej; <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.84 (t, *J*(H,H) = 6.6 Hz, 6H), 1.60-1.68 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.36-2.43 (m, 1H), 3.45 (ddd, *J*(H,H) = 3.5, 5.0, 9.5 Hz, 1H), 3.79 (ddd, *J*(H,H) = 6.5, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 3.90 (ddd, *J*(H,H) = 3.6, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.15 (t, *J*(H,H) = 5.0 Hz, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.91-7.95 (m, 2H); <sup>13</sup>CNMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 16.82, 18.88, 28.83, 31.98, 66.44, 67.49, 83.27, 128.78, 129.36, 133.920, 138.40; IR (film CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 2962, 2877, 1468, 1447, 1306, 1148, 1086, 934, 749, 720, 691, 581, 548; HRMS (ESI): obliczone dla C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>SNa: 277.0869, znaleziono: 277.0880.

### **Trans-3-fenylosulfonylo-2-propylo-tetrahydrofuran (1j)**

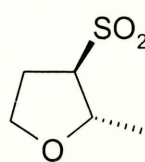


Wydajność 46 %; olej; <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.83 (t, *J*(H,H) = 7.1 Hz, 3H), 1.23-1.48 (m, 4H), 2.06-2.16 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 1H), 3.29-3.35 (m, 1H), 3.74 (ddd, *J*(H,H) = 7.0, 8.5, 8.5 Hz, 1H), 3.88 (ddd, *J*(H,H) = 4.1, 7.7, 8.5 Hz, 1H), 4.23 (ddd,



$J(\text{H,H}) = 3.3, 6.0, 8.5 \text{ Hz, (1H)}, 7.55\text{-}7.60 \text{ (m, 2H)}, 7.64\text{-}7.68 \text{ (m, 1H)}, 7.88\text{-}7.92 \text{ (m, 2H)}$ ;  $^{13}\text{CNMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.67, 18.88, 28.45, 37.21, 67.08, 68.29, 78.54, 128.52, 129.32, 133.89, 138.40$ ; IR (film  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3065, 2960, 2874, 1585, 1447, 1304, 1145, 1086, 1046, 949, 929, 837, 752, 720, 691, 602, 547; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 211(39), 147(17), 141(51), 125(11), 112(81), 84(100), 77(85), 69(23), 55(22), 51(29), 41(51); HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{SNa}$ : 277.0869, znaleziono: 277.0871; anal. elem. obliczone dla  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$ : C 61.39, H 7.13, S 12.61, znaleziono: C 61.44, H 7.30, S 12.73.

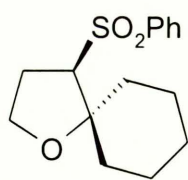
### **Trans-3-fenylosulfonylo-2-metylo-tetrahydrofuran (1k)**



Wydajność 20 %; olej;  $^1\text{HNMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.20 \text{ (d, } J(\text{H,H}) = 6.2 \text{ Hz, 3H)}, 2.13\text{-}2.22 \text{ (m, 1H)}, 2.37\text{-}2.40 \text{ (m, 1H)}, 3.28 \text{ (ddd, } J(\text{H,H}) = 5.2, 6.7, 10.1 \text{ Hz, 1H)}, 3.71\text{-}3.77 \text{ (m, 1H)}, 3.93 \text{ (ddd, } J(\text{H,H}) = 3.9, 7.8, 8.6 \text{ Hz, 1H)}, 4.31 \text{ (kwintet, } J(\text{H,H}) = 6.3 \pm 0.1 \text{ Hz, 1H)}, 7.57\text{-}7.62 \text{ (m, 2H)}, 7.66\text{-}7.70 \text{ (m, 1H)}, 7.90\text{-}7.94 \text{ (m, 2H)}$ ;  $^{13}\text{CNMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20.57, 28.70, 67.10, 69.57, 75.28, 128.55, 129.41, 133.97, 138.52$ ; IR (film  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3069, 2977, 2892, 2871, 1585, 1477, 1384, 1304, 1292, 1258, 1146, 1103, 1088, 1026, 997, 940, 897, 870, 749, 719, 692, 642, 603, 583, 545, 442; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 141(12), 84(100), 77(41), 55(17), 51(24), 43(83); HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{SNa}$ : 249.0556, znaleziono: 249.0550.

### **3-Fenylosulfonylo-2,2-pentametyleno-tetrahydrofuran (1l)**

Do roztworu **1** (200 mg, 0.5 mmol) w THF (2 ml) w temperaturze  $-75 \text{ }^\circ\text{C}$  wkropiliam BuLi (0.53 mmol, 0.33 ml, 1.6 M roztwór w heksanie), a po upływie 10 s dodałam cykloheksanon (147 mg, 1.5 mmol) w THF (1 ml). Po 30 minutach w  $-75 \text{ }^\circ\text{C}$  mieszaninę ogrzałam do  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  i mieszałam przez kolejne 17 godzin. Po tym czasie dodałam wodny roztwór  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , mieszaninę ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 25 \text{ ml}$ ), połączone fazy organiczne przemyłam solanką i suszyłam  $\text{MgSO}_4$ . Odparowałam rozpuszczalnik, a produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu) otrzymując tetrahydrofuran **1l**.

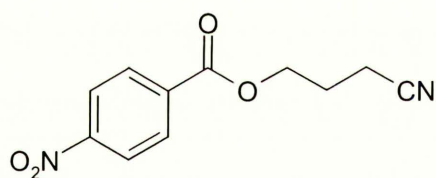


Wydajność 20 %; t.t. 97 °C (EtOH), lit. 97 °C (EtOH);<sup>21</sup> <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.19-1.31 (m, 1H), 1.52-1.70 (m, 6H), 1.86-2.13 (m, 4H), 2.45-2.54 (m, 1H), 3.20 (t, *J*(H,H) = 9.3 Hz, 1H), 3.73-3.79 (m, 1H), 3.96 (dt, *J*(H,H) = 4.2, 9.0 Hz, 1H), 7.55-7.67 (m, 3H), 7.88-7.92 (m, 2H).

## Synteza difenylfosfinian(3-cyjano)propylu (2)

### Synteza *p*-nitrobenzoesanu-(3-cyjano)propylu

W kolbie umieściłam kwas *p*-nitrobenzoesowy (25.07 g, 150.0 mmol) oraz węglanu potasu (20.73 g, 150.0 mmol) w DMF (300 ml). Po 5 min mieszania dodałam 4-chlorobutyronitryl (15.53 g, 13.41 ml, 150.0 mmol) i ogrzewałam mieszaninę w 100 °C przez 13h. Mieszaninę ekstrahowałam CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 × 50 ml), połączone ekstrakty przemyłam solanką (2 x 100 ml) i suszyłam bezwodnym MgSO<sub>4</sub>. Produkt oczyszczałam przez krystalizację z etanolu i uzyskałam *p*-nitrobenzoesanu-(3-cyjano)propylu z wydajnością 34.02 g, 97%.

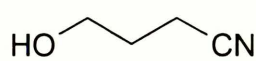


T.t. 58-60 °C (EtOH); <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.12-2.20 (m, 2H), 2.56 (t, *J*(H,H) = 7.0 Hz, 2H), 4.49 (t, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 2H), 8.18-8.22 (m, 2H), 8.24-8.28 (m, 2H); <sup>13</sup>CNMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.41, 24.71, 63.72, 118.70, 123.50, 130.71, 134.94, 150.57, 164.33; IR (KBr, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3110, 3055, 2960, 2242, 1724, 1607, 1359, 1274, 1123, 1108, 1014, 878, 833, 785, 721, 517; MS (EI 70eV) *m/z* (%): 234(M<sup>+</sup>, 6), 167(17), 150(100), 120(17), 104(30), 92(19), 76(32), 65(17), 50(21); HRMS (EI): obliczone dla C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 234.0641, znalezione: 234.0652; anal. elem. obliczone dla C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O: C 56.41, H 4.30, N 11.96, znalezione: C 56.49, H 4.20, N 11.87

### Synteza 3-cyjanopropan-1-olu<sup>188,189</sup>

*p*-Nitrobenzoesan-(3-cyjano)propylu (10.54 g, 45.0 mmol) oraz uwodniony wodorotlenek litu LiOH·H<sub>2</sub>O (1.88 g, 45.0 mmol) umieściłam w mieszaninie THF/H<sub>2</sub>O (100 ml, 5:1) i mieszałam przez 2 h w temperaturze pokojowej. Mieszaninę wylałam do wody (100 ml), ekstrahowałam CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 50 ml), połączone ekstrakty przemyłam solanką (50 ml) i

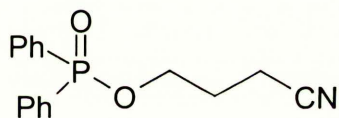
suszyłam bezwodnym MgSO<sub>4</sub>. Otrzymałam 3-cyjanopropan-1-ol z wydajnością 2.5 g, 66%. Produkt używałam bez dalszego oczyszczania.



Olej; <sup>1</sup>HNMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.80 (s, 1H), 1.87-1.95 (m, 2H), 2.51 (t, *J*(H,H) = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (t, *J*(H,H) = 5.8 Hz, 2H).<sup>187</sup>

### Synteza difenylofosfinian(3-cyano)propylu (2)

Do roztworu 3-cyjanopropan-1-olu (2.50 g, 29.0 mmol) i trietyloaminy (4.46 g, 6.10 ml, 44.0 mmol) w benzenie (50 ml) wkropliłam chlorek difenylofosfinowy (6.95 g, 5.6 ml, 29.0 mmol) w benzenie (10 ml) i ogrzewałam mieszaninę w temperaturze wrzenia przez 2h. Mieszaninę przemywałam kolejno wodą (50 ml), rozcieńczonym roztworem HCl (50 ml), nasyconym roztworem NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) i solanką (50 ml). Po wysuszeniu bezwodnym MgSO<sub>4</sub> odparowałam rozpuszczalnik. Produkt oczyszczałam przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu) i uzyskałam **2** z wydajnością 7.40 g, 63%.



Olej; <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.04-2.10 (m, 2H), 2.54 (t, *J*(H,H) = 7.2 Hz, 2H), 4.09-4.16 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 4H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.79-7.84 (m, 4H); <sup>13</sup>CNMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.86, 26.55 (d, *J*(C,P) = 6.3 Hz), 62.53 (d, *J*(C,P) = 5.6 Hz), 118.73, 128.53 (d, *J*(C,P) = 13.1 Hz), 130.26, 131.39 (d, *J*(C,P) = 10.1 Hz), 132.27 (d, *J*(C,P) = 2.8 Hz); IR (film CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3457, 3059, 2959, 2895, 2249, 1733, 1592, 1439, 1225, 1130, 1113, 1071, 1033, 969, 729, 697, 560, 530; MS (EI 70eV) *m/z* (%): 285(M<sup>+</sup>, 48), 231(46), 217(100), 201(66), 77(55); HRMS (EI): obliczone dla C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>P: 285.0919, znalezione: 285.0927.

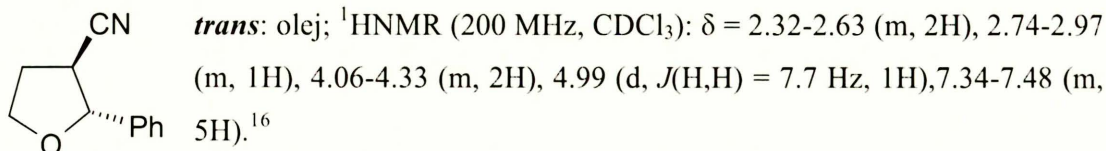
### Reakcja difenylofosfinian(3-cyano)propylu (2) z aldehydami

Do roztworu **2** (142 mg, 0.5 mmol) i aldehydu (0.75 mmol) w toluenie (5 ml) w temperaturze -75 °C, wsypałam *t*-BuOK (112 mg, 1 mmol). Po 30 min w -75 °C mieszaninę reakcyjną ogrzałam do temperatury 0 °C i prowadziłam reakcję przez kolejne 180 h. Po upływie tego czasu dodałam wodny roztwór NH<sub>4</sub>Cl, mieszaninę ekstrahowałam CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 25 ml), połączone ekstrakty przemyłam solanką i suszyłam bezwodnym MgSO<sub>4</sub>. Chromatografia kolumnowa w układzie heksan/octan etylu pozwoliła na wydzielenie podstawionych tetrahydrofuranów.



### 3-Cyjano-2-fenylotetrahydrofuran (2b)

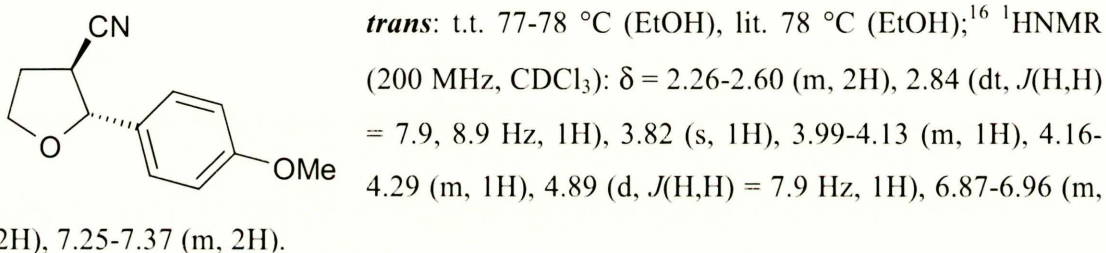
Wydajność 40 %, stosunek diastereoizomerów *trans*:*cis*: 1:1



*cis*: olej; <sup>1</sup>HNMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.37-2.60 (m, 2H), 3.39-3.48 (m, 1H), 3.97-4.09 (m, 1H), 4.32-4.43 (m, 1H), 5.01 (d, *J*(H,H) = 6.1 Hz, 1H), 7.34-7.47 (m, 5H).<sup>16</sup>

### 3-Cyjano-2-(4-metoksyfenyl)tetrahydrofuran (2c)

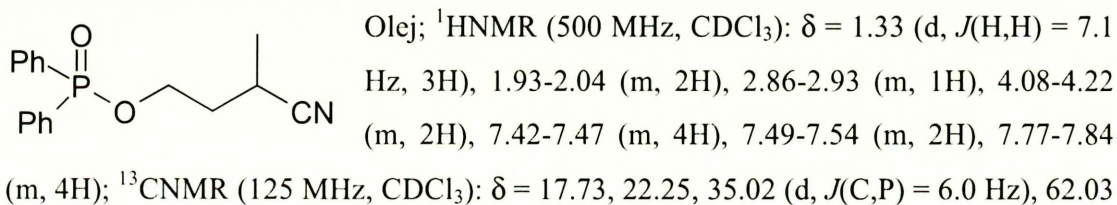
Wydajność 45 %, stosunek diastereoizomerów *trans*:*cis*: 4:1.



*cis*: t.t. 76 °C (EtOH), lit 79 °C (EtOH);<sup>16</sup> <sup>1</sup>HNMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.35-2.60 (m, 2H), 3.31-3.42 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.91-4.05 (m, 1H), 4.26-4.40 (m, 1H), 4.93 (d, *J*(H,H) = 6.1 Hz, 1H), 6.91-7.00 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 2H).

### Reakcja difenylfosfinianu(3-cyjano)propylu (2) z jodkiem metylu

Do roztworu **2** (71 mg, 0.25 mmol) w THF (5 ml) w temperaturze -75 °C, wkropiłam *t*-BuOK (56 mg, 0.5 mmol, w 1 ml THF) i po 5 s wkropiłam jodek metylu (177 mg, 0.07 ml, 1.25 mmol). Po 30 min w -75 °C mieszaninę reakcyjną ogrzałam do temperatury pokojowej i prowadziłam reakcję przez kolejne 60 minut. Po upływie tego czasu dodałam wodny roztwór NH<sub>4</sub>Cl, mieszaninę ekstrahowałam CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 15 ml), połączone ekstrakty przemyłam solanką i suszyłam bezwodnym MgSO<sub>4</sub>. Chromatografia kolumnowa w układzie heksan/octan etylu pozwoliła na wydzielenie difenylfosfinianu (3-cyjano-3-metylo)propylu z wydajnością 52% (40 mg) przy 40% (30 mg) zwrocie substratu.

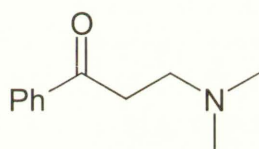


(d,  $J(\text{C,P}) = 5.7$  Hz), 122.83, 128.53 (d,  $J(\text{C,P}) = 8.0$  Hz), 128.63 (d,  $J(\text{C,P}) = 8.0$  Hz), 130.37 (d,  $J(\text{C,P}) = 47.1$  Hz), 131.38 (d,  $J(\text{C,P}) = 10.1$  Hz), 131.59 (d,  $J(\text{C,P}) = 10.1$  Hz), 132.28 (d,  $J(\text{C,P}) = 2.6$  Hz), 132.34 (d,  $J(\text{C,P}) = 2.6$  Hz); IR (film  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3459, 3059, 2980, 2241, 1592, 1439, 1226, 1130, 1113, 1045, 978, 754, 730, 697, 561, 535; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 299( $\text{M}^+$ , 48), 231(60), 217(100), 201(72), 141(24), 77(54), 51(22); HRMS (EI): obliczone dla  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{P}$ : 299.1075, znalezione: 299.1086.

## Część eksperymentalna do rozdziału 6

### Synteza sulfonu 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenylowego (3)

#### Synteza 3-(N,N-dimetylamino)-1-fenylopropan-1-onu<sup>190</sup>

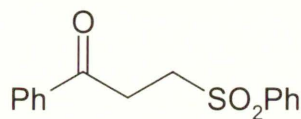


T.t: 30-31°C (EtOH), lit. 30-32 °C (EtOH);<sup>191</sup>  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.27$  (s, 6H), 2,73 (t,  $J(\text{H,H}) = 7.4$  Hz, 2H), 3.13 (t,  $J(\text{H,H})=7,4$  Hz, 2H), 7.39-7.54 (m, 3H), 7.92-7.96 (m, 2H).<sup>192</sup>

#### Synteza 1-fenylo-3-(fenylosulfonylo)propan-1-onu<sup>193</sup>

3-(N,N-Dimetylamino)-1-fenylopropan-1-on (12.0 g, 67.7 mmol) rozpuściłam w etanolu (100 ml), schłodziłam do 0 °C i bardzo powoli dodawałam jodek metylu (5.06 ml, 81.3 mmol) w etanolu (15 ml). Po dodaniu całości jodku metylu zostawiłam mieszaninę na 2 godziny w temperaturze pokojowej. Po pewnym czasie wypadł krystaliczny osad, którego po przefiltrowaniu, przemyciu etanolem oraz wysuszeniu użyłam do kolejnej reakcji bez oczyszczania.

Do zawiesiny uprzednio otrzymanej soli amoniowej (10.0 g, 31.3 mmol) w etanolu (50 ml) dodałam kwas benzenosulfonowy (4.90 g, 34.5 mmol), po czym mieszałam w temperaturze wrzenia przez noc. Odparowałam częściowo etanol, wytrząsałam z wodnym nasyconym roztworem  $\text{NaHCO}_3$  (25 ml), ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x15 ml), przemyłam wodą (1x30 ml) i suszyłam bezwodnym  $\text{MgSO}_4$ . Produkt oczyszczałam przez krystalizację z etanolu, wydajność 40%

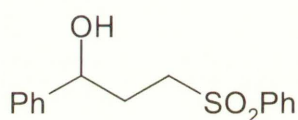


T.t: 98°C (EtOH), lit. 98-100 °C (EtOH);<sup>194</sup>  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.44$ -3.62 (m, 4H), 7.56-7.73 (m, 6H), 7.90-7.98 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 31.35$ , 50.98, 127.92, 127.99, 128.21, 128.73, 128.89, 129.01, 129.37, 133.73, 133.88.<sup>195</sup>



### Synteza 1-fenylo-3-(fenylosulfonylo)propan-1-olu

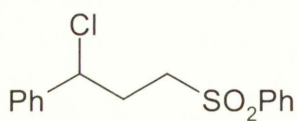
1-Fenylo-3-(fenylosulfonylo)propan-1-on (3.78 g, 13.8 mmol) rozpuściłam w THF (100 ml), schłodziłam do temperatury 10 °C i powoli dodałam LiBH<sub>4</sub> (0.747 g, 34.3 mmol), po czym reakcję prowadziłam przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie wkropiłam MeOH (20 ml). Nadmiar borowodoru rozłożyłam przez bardzo ostrożne dodanie rozcieńczonego HCl (1:1). Odparowałam część metanolu, mieszaninę rozcieńczyłam wodą (100 ml), ekstrahowałam CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x30 ml), połączone ekstrakty przemyłam wodą, osuszyłam bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i odparowałam rozpuszczalnik. Otrzymałam 1-fenylo-3-(fenylosulfonylo)propan-1-ol, 80%.



T.t: 114 °C (EtOH), lit. 115-116 °C (EtOH);<sup>196</sup> <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.98-2.20 (m; 2H), 2.41 (s, 1H), 3.09-3.32 (m, 2H), 4.78 (t, *J*(H,H) = 6.3), 7.22-7.37 (m, 5H), 7.50-7.68 (m, 3H), 7.83-7.88 (m, 2H), <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 31.71, 52.81, 72.16, 76.37, 77.00, 77.63, 125.54, 127.95, 127.99, 128.65, 129.27, 133.68.<sup>197</sup>

### Synteza sulfonu 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowego (3)

1-Fenylo-3-(fenylosulfonylo)propan-1-ol (2.0 g, 7.31 mmol) rozpuściłam w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) i mieszałam z 35% HCl (4 ml). Postęp reakcji monitorowałam przy pomocy TLC. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną wylałam na wodę z lodem, dodałam wodny roztwór NaHCO<sub>3</sub> (20 ml), a następnie ekstrahowałam CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x10 ml), połączone fazy organiczne przemyłam wodą, suszyłam bezwodnym MgSO<sub>4</sub> i odparowałam rozpuszczalnik. Otrzymałam **3** z wydajnością 70%.



T.t: 73-74 °C (EtOH); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.48-2.51 (m, 2H), 3.10-3.37 (m, 2H), 4.97 (t, *J*(H,H)=7.2 Hz, 1H), 7.26-7.39 (m, 5H), 7.53-7.73 (m, 3H), 7.88-7.94 (m, 2H), <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 32.92, 53.60, 60.99, 126.69, 127.91, 128.75, 128.83, 129.38, 133.87, 138.83, 139.85; IR (KBr, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3058, 2943, 1448, 1310, 1299, 1249, 1149, 1131, 1085, 814, 760, 717, 692, 561, 537, 526; MS (EI 70eV) *m/z* (%): 294(M<sup>+</sup>, 43), 259(17), 152(74), 143(40), 125(18), 117(100), 91(13), 77(15); HRMS (EI): obliczone dla C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub>S: 294.0481, znalezione: 294.0476; anal. elem. obliczone dla C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub>S: C 61.11, H 5.13, Cl 12.03, S 10.88, znalezione: C 61.02, H 5.16, Cl 12.08, S 10.72.

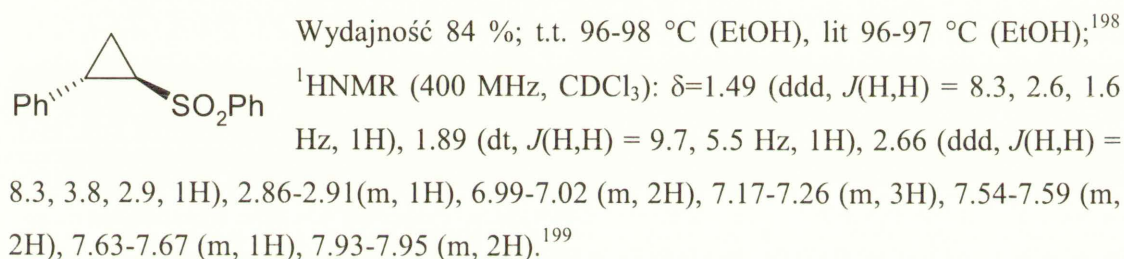


### Reakcje sulfonu 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowego (3) z aldehydami.

Do roztworu sulfonu 3-chloro-(3-fenylopropylo)-fenyłowego (3) (100 mg, 0.34 mmol) i aldehydu (0.51 mmol) w THF (10 ml), w temperaturze -30 °C dodałam powoli roztwór *tert*-butanolanu potasu (76 mg, 0.68 mmol) w THF (2 ml). Mieszaninę pozostawiłam w temperaturze -30 °C na 20 minut. Następnie dodałam wodny roztwór NH<sub>4</sub>Cl (10 ml), a mieszaninę ekstrahowałam CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam solanką, suszyłam MgSO<sub>4</sub> i odparowałam rozpuszczalnik. Produkty wydzieliłam przy pomocy chromatografii kolumnowej.

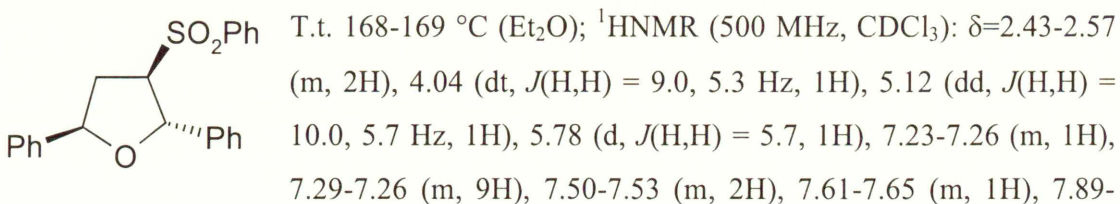
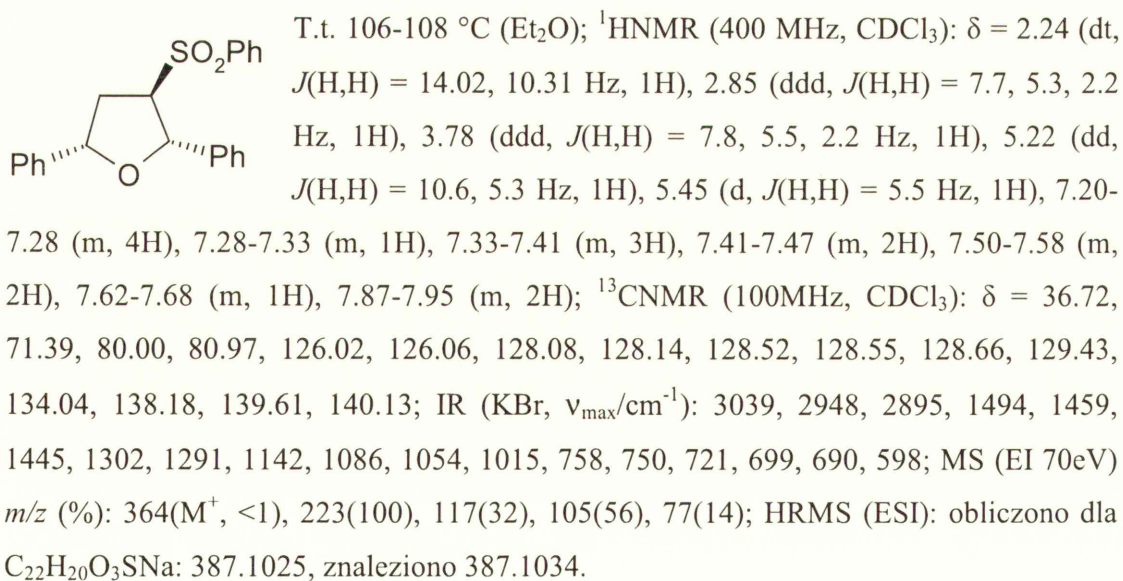
### 2-Fenylo-fenylosulfonylocyklopropan (3a)

Otrzymałam według procedury ogólnej bez dodania aldehydu.



### 2,5-Difenylo-3-fenylosulfonyltetrahydrofuran (3b)

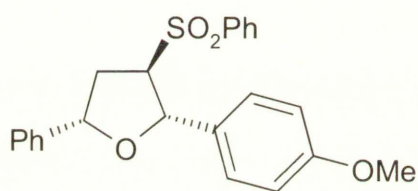
Wydajność 68 %, stosunek diastereoizomerów *trans:cis*: 38:62.



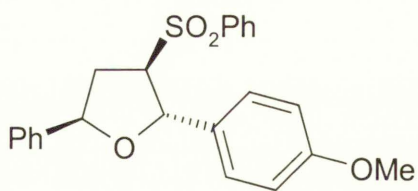
7.95 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$ NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 37.80, 71.85, 79.31, 80.77, 125.51, 126.04, 127.75, 128.18, 128.55, 128.66, 129.36, 133.98, 138.13, 139.84, 140.77$ ; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3058, 3032, 2898, 2846, 1497, 1448, 1307, 1147, 1085, 1055, 1026, 758, 747, 722, 697, 608, 555; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 364( $\text{M}^+$ , <1), 222(100), 117(42), 105(39), 91(10), 77(15); HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{SNa}$ : 378.1025, znalezienie: 378.1039; anal. elem. obliczone dla  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$ : C 72.50, H 5.53, S 8.80. znalezienie: C 72.35, H 5.61, S 9.05.

### 2-(4-Metoksyfenylo)-5-fenylo-3-fenylosulfonylo-tetrahydrofuran (3c)

Wydajność 70 %, stosunek diastereoizomerów *trans:cis*: 67:33.



T.t. 90-91 °C ( $\text{Et}_2\text{O}$ );  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.24$  (dt,  $J(\text{H,H}) = 13.9, 10.5$  Hz, 1H), 2.87 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 8.0, 5.5, 2.4$  Hz, 1H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.18 (dd,  $J(\text{H,H}) = 10.5, 5.7$  Hz, 1H), 5.38 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.7$  Hz, 1H), 6.73-6.84 (m, 2H), 7.07-7.17 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 2H), 7.58-7.69 (m, 1H), 7.84-7.92 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$ NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 36.73, 55.24, 71.20, 79.91, 80.77, 113.87, 125.98, 127.42, 128.04, 128.52, 128.62, 129.40, 132.05, 133.98, 138.21, 139.71, 159.42$ ; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3064, 3033, 2970, 2891, 1611, 1512, 1445, 1304, 1294, 1146, 1086, 1063, 1031, 827, 760, 752, 701, 689, 650, 600, 520; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 394( $\text{M}^+$ , <1), 252(100), 147(15), 135(66), 117(61), 105(12), 91(14), 77(18); HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{SNa}$ : 417.1131, znalezienie: 401.1145; anal. elem. obliczone dla  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}$ : C 70.03, H 5.62, S 8.13. znalezienie: C 69.98, H 5.59, S 8.21.



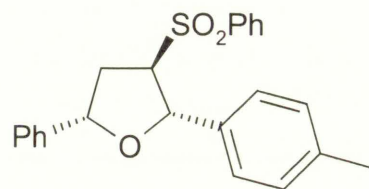
T.t. 134-135 °C ( $\text{Et}_2\text{O}$ );  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.43$ -2.59 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.02 (dt,  $J(\text{H,H}) = 9.3, 5.7$  Hz, 1H), 5.12 (dd,  $J(\text{H,H}) = 9.9, 5.7$  Hz, 1H), 5.7 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.7$  Hz, 1H), 6.80-6.86 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 3H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.84-7.92 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$ NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 37.76, 55.29, 71.67, 79.21, 80.57, 114.02, 126.04, 126.95, 128.18, 128.56, 128.65, 129.35, 132.61, 133.97, 138.13, 139.99, 159.19$ ; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3063, 3033, 2935, 2837, 1612, 1513, 1447, 1305, 1250, 1176, 1148, 1086, 1031, 831, 758, 720, 700, 689, 607, 565; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 394( $\text{M}^+$ , <1),



252(100), 237(4), 221(9), 135(73), 117(51), 91(11), 77(13). HRMS (EI): obliczone dla  $C_{23}H_{22}O_4S$ : 394.1239, znalezienie: 394.1254; anal. elem. obliczone dla  $C_{23}H_{22}O_4S$ : C 70.03, H 5.62, S 8.13. znalezienie: C 70.05, H 5.88, S 8.16.

### 5-Fenyl-3-fenylosulfonylo-2-(4-metylofenylo)-tetrahydrofuran (3d)

Wydajność 56 %, stosunek diastereoizomerów *trans*:*cis*: 57:43.



T.t. 130-132 °C ( $Et_2O$ );  $^1H$ NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.23 (dt,  $J(H,H) = 13.9, 10.4$ , 1H), 2.31 (s, 3H), 2.86 (ddd,  $J(H,H) = 7.7, 5.4, 2.2$  Hz, 1H), 3.76 (ddd,  $J(H,H) = 7.9, 5.5, 2.2$  Hz, 1H), 5.21 (dd,  $J(H,H) = 10.6, 5.5$  Hz,

1H), 5.41 (d,  $J(H,H) = 5.41$  Hz, 1H), 7.02-7.14, (m, 4H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.87-7.94 (m, 2H);  $^{13}C$ NMR (100MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.12, 36.77, 71.42, 79.98, 80.90, 126.00, 126.02, 128.05, 128.53, 128.68, 129.19, 129.42, 134.00, 137.16, 137.92, 138.23, 139.72; IR (KBr,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ ): 3062, 3034, 2969, 2891, 1515, 1443, 1315, 1146, 1087, 1064, 1011, 820, 782, 748, 723, 698, 688, 649, 600; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 236(100), 221(19), 131(21), 119(82), 105(60), 91(28), 77(16); HRMS (ESI): obliczone dla  $C_{23}H_{22}O_3SNa$ : 401.1181, znalezienie: 401.1178; anal. elem. obliczone dla  $C_{23}H_{22}O_3S$ : C 72.99, H 5.86, S 8.47. znalezienie: C 73.00, H 6.01, S 8.75.



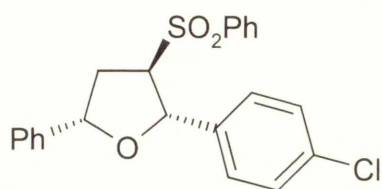
T.t. 141-142 °C ( $Et_2O$ );  $^1H$ NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.32 (s, 3H), 2.39-2.57 (m, 2H), 4.03 (dt,  $J(H,H) = 8.6, 5.3$  Hz, 1H), 5.11 (dd,  $J(H,H) = 10.0, 5.8$  Hz, 1H), 5.76 (d,  $J(H,H) = 5.3$  Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.21-7.24

(m, 2H), 7.27-7.37 (m, 5H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.87-7.93 (m, 2H);  $^{13}C$ NMR (100MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.04, 37.77, 71.83, 79.23, 80.66, 125.44, 126.05, 128.18, 128.55, 128.68, 129.34, 129.37, 133.96, 137.52, 137.72, 138.09, 139.89; IR (KBr,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ ): 3060, 3025, 2924, 2899, 1514, 1445, 1294, 1144, 1086, 1063, 1048, 1020, 932, 800, 756, 718, 702, 689, 600, 564, 549, 515, 495; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 236(76), 221(22), 131(24), 119(100), 105(15), 91(39), 77(30), 65(7), 51(9); HRMS (ESI): obliczone dla  $C_{23}H_{22}O_3SNa$ : 401.1182, znalezienie: 401.1179; anal. elem. obliczone dla  $C_{23}H_{22}O_3S$ : C 72.99, H 5.86, S 8.47. znalezienie: C 72.88, H 5.81, S 8.42.

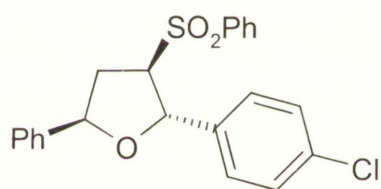


### 2-(4-Chlorofenylo)-5-fenylo-3-fenylosulfonylo-tetrahydrofuran (3e)

Wydajność 53 %, stosunek diastereoizomerów *trans:cis*: 29:71.



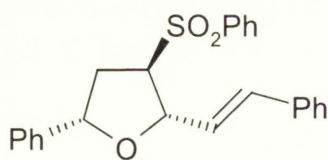
Olej;  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.22 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 13.9, 10.4 Hz, 1H), 2.83 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 7.8, 5.5, 2.4 Hz, 1H), 3.72 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 8.0, 5.7, 2.3 Hz, 1H), 5.20 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 10.5, 5.4 Hz, 1H), 5.45 (d,  $J(\text{H,H})$  = 5.7 Hz, 1H), 7.14-7.23 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.35-7.47 (m, 4H), 7.51-7.63 (m, 2H), 7.63-7.75 (m, 1H), 7.86-7.97 (m, 2H);  $^{13}\text{CNMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 36.72, 71.34, 79.26, 81.02, 126.00, 127.48, 128.22, 128.61, 128.65, 128.71, 129.54, 133.97, 134.19, 138.09, 138.66, 139.33; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3057, 3029, 2945, 1492, 1446, 1334, 1306, 1286, 1152, 1086, 1036, 1014, 835, 818, 767, 751, 720, 700, 688, 608, 520; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 256(37), 221(11), 151(20), 139(47), 117(85), 105(100), 91(17), 77(46), 51(18); HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClO}_3\text{SNa}$ : 421.0636, znalezione: 421.0640.



T.t. 139-141 °C ( $\text{Et}_2\text{O}$ );  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.49 (m, 2H), 3.97 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 9.5, 3.8, 1.2 Hz, 1H), 5.10 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 9.9, 5.7 Hz, 1H), 5.76 (d,  $J(\text{H,H})$  = 5.7 Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.33-7.40 (m, 5H), 7.49-7.60 (m, 2H), 7.62-7.71 (m, 1H), 7.85-7.96 (m, 2H);  $^{13}\text{CNMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 38.10, 71.90, 78.66, 80.96, 126.01, 127.01, 128.35, 128.63, 128.65, 128.84, 129.47, 133.64, 134.15, 137.98, 139.41, 139.54; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3064, 3032, 1492, 1447, 1305, 1144, 1085, 1014, 766, 725, 700, 689, 595, 575, 545, 525; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 256(100), 221(21), 151(11), 139(29), 117(35), 105(9), 77(32), 51(14); HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClO}_3\text{SNa}$ : 421.0636, znalezione: 421.0620.

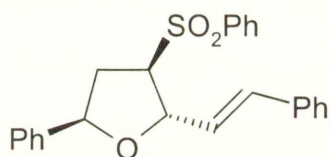
### 5-Fenylo-3-fenylosulfonylo-2-(2-fenylowinylo)-tetrahydrofuran (3f)

Wydajność 53 %, stosunek diastereoizomerów *trans:cis*: 31:69.



T.t. 142-143 °C ( $\text{Et}_2\text{O}$ );  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.22 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 13.6, 10.3 Hz, 1H), 2.92 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 9.5, 6.0, 3.5 Hz, 1H), 3.68 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 10.3, 6.8, 3.7 Hz, 1H), 4.95 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 5.11 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 6.03 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 15.9, 6.6 Hz, 1H), 6.39 (d,  $J(\text{H,H})$  = 15.7 Hz, 1H),

7.15-7.33 (m, 5H), 7.33-4.47 (m, 5H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.93-8.02 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$ NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 36.17, 69.00, 79.55, 80.58, 125.99, 126.52, 126.58, 128.04, 128.09, 128.48, 128.54, 128.68, 129.46, 132.57, 134.13, 135.87, 138.193, 139.79$ ; IR (film,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3061, 3029, 1495, 1447, 1306, 1147, 1086, 1051, 967, 752, 720, 690, 650, 601, 552; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 248(100), 157(13), 144(21), 131(35), 117(37), 105(25), 91(30), 77(32), 65(5), 51(11); HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{SNa}$ : 413.1182, znalezienie: 413.1198; anal. elem. obliczone dla  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$ : C 73.82, H 5.68, S 8.21. znalezienie: C 73.61, H 5.61, S 8.41.

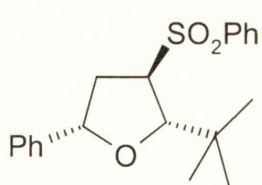


T.t. 134-135 °C ( $\text{Et}_2\text{O}$ );  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.46$  (dt,  $J(\text{H,H}) = 12.8, 10.1$  Hz, 1H),  $2.58$  (ddd,  $J(\text{H,H}) = 13.0, 7.7, 5.1$  Hz, 1H),  $3.82$  (ddd,  $J(\text{H,H}) = 9.9, 3.5, 2.0$  Hz, 1H),  $5.07$  (dd,  $J(\text{H,H}) = 10.1, 5.3$  Hz, 1H),  $5.26$  (dt,  $J(\text{H,H}) =$

$6.8, 1.3$  Hz, 1H),  $6.07$  (dd  $J(\text{H,H}) = 16.0, 5.9$  Hz, 1H),  $6.51$  (dd,  $J(\text{H,H}) = 16.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.18-7.41 (m, 10H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.59-7.68 (m, 1H), 7.89-7.97 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$ NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 37.07, 69.82, 78.74, 80.35, 126.01, 126.54, 127.30, 127.95, 128.20, 128.50, 128.56, 128.63, 129.41, 131.26, 134.07, 135.90, 138.18, 139.82$ ; IR (film,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3061, 3029, 1495, 1147, 1305, 1148, 1086, 966, 755, 723, 691, 606, 561; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 248(45), 157(14), 144(20), 131(57), 115(56), 105(49), 91(57), 77(100), 65(16), 51(54), 39(20); HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{SNa}$ : 413.1181, znalezienie: 413.1200; anal. elem. obliczone dla  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$ : C 73.82, H 5.68, S 8.21. znalezienie: C 73.89, H 5.76, S 8.23.

### 2-*tert*-butylo-5-fenylo-3-fenylosulfonylo-tetrahydrofuran (3g)

Wydajność 60 %, stosunek diastereoizomerów *trans*:*cis*: 62:38.

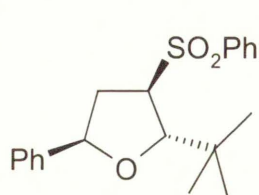


Olej;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.89$  (s, 9H), 1.79-2.00 (m, 1H),  $2.67$  (ddd,  $J(\text{H,H}) = 13.9, 4.9, 0.7$  Hz, 1H),  $3.56$  (dd,  $J(\text{H,H}) = 9.3, 3.8$  Hz, 1H),  $4.32$  (d,  $J(\text{H,H}) = 3.6$  Hz, 1H),  $5.09$  (dd,  $J(\text{H,H}) = 11.37, 4.77$  Hz, 1H), 7.30-7.42 (m, 5H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.65-

7.76 (m, 1H), 7.94-8.05 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$ NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.68, 34.75, 37.61, 66.22, 80.11, 85.35, 125.79, 127.78, 128.40, 128.98, 129.44, 134.04, 138.28, 140.23$ ; IR (film,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3064, 2960, 2906, 1478, 1447, 1307, 1148, 1087, 1070, 1029, 759, 718, 700, 690, 601, 654; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 344( $\text{M}^+$ , 1), 287(12), 202(18),



145(100), 117(95), 104(38), 91(20), 77(27), 57(42), 51(12), 41(22); HRMS (EI): obliczone dla C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>S: 344.1446, znalezione: 344.1435.

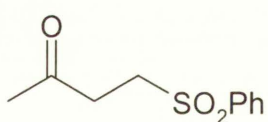


Olej; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.95 (s, 9H), 2.31-2.44 (m, 1H), 2.44-2.57 (m, 1H), 3.73-3.84 (m, 1H), 4.50 (d, *J*(H,H) = 4.22 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J*(H,H) = 9.1, 6.7 Hz, 1H), 7.18-7.38 (m, 5H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.63-7.71 (m, 1H), 7.87-7.92 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.29, 36.47, 38.33, 65.95, 81.74, 86.90, 126.16, 127.94, 128.49, 128.94, 129.34, 133.86, 138.24, 141.21; IR (film, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3065, 2962, 2872, 1478, 1447, 1306, 1145, 1086, 1067, 1031, 986, 746, 717, 690, 649, 591, 552, 528; MS (EI 70eV) *m/z* (%): 344(M<sup>+</sup>, 7), 202(26), 185(9), 161(10), 145(75), 117(83), 105(100), 91(43), 77(37), 57(47), 41(26); HRMS (EI): obliczone dla C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>S: 344.1446, znalezione: 344.1459.

#### Synteza sulfonu 3-chlorobutylo-fenyłowego (4)

##### 4-(Fenylosulfonyl)butan-2-on<sup>200</sup>

Do roztworu fenylosulfonianu sodu (30 g, 183 mmol) w kwasie octowym (200 ml) dodałam keton metyloowo-winyłowy (8.32 ml, 100 mol). Po 3 dniach odparowałam rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, dodałam wodę (100 ml) i ekstrahowałam eterem dietylowym. Fazę organiczną osuszyłam za pomocą MgSO<sub>4</sub>, rozpuszczalnik odparowałam. Keto-sulfon krystalizowałam z etanolu, otrzymałam 19.36 g, wydajność 91%.



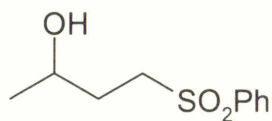
T.t. 86 °C (EtOH), lit. 86 °C (EtOH);<sup>201</sup> <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.13 (s, 3H), 2.88 (t, *J*(H,H) = 7.5 Hz, 2H), 3.29-3.34 (m, 2H), 7.53-7.68 (m, 3H), 7.82-7.90 (m, 2H); anal. elem. obliczone dla: C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>S: C 56.58, H 5.70, S 15.11; znalezione: C 56.38, H 5.56, S 15.04.<sup>198</sup>

##### 4-(Fenylosulfonyl)butan-2-ol

4-(Fenylosulfonyl)butan-2-on (15 g, 70.6 mmol) rozpuściłam w MeOH (300 ml) i schłodziłam do 0 °C. Dodałam borowodorek sodu (6.6 g, 175 mmol). Po 90 minutach dodałam wody (50 ml) i ekstrahowałam CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 200 ml). Fazę organiczną osuszyłam



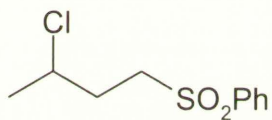
za pomocą  $\text{MgSO}_4$ , a rozpuszczalnik odparowałam, otrzymałam produkt z wydajnością 14.20 g, 96%, który bez oczyszczania użyłam do kolejnej reakcji.



Olej;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.17 (d,  $J(\text{H,H})$  = 6.4 Hz, 3H), 1.69-1.93 (m, 3H), 3.00-3.34 (m, 2H), 3.79-4.00 (s, 1H), 7.54-7.68 (m, 3H), 7.80-7.93 (m, 2H).<sup>202</sup>

### Sulfon 3-chlorobutylo-fenyłowy (**4**)

Trifenylfosfinę (9.81 g, 37.44 mmol) rozpuściłam w  $\text{CH}_3\text{CN}$  (100 ml) podgrzałam do  $35\text{ }^\circ\text{C}$  i dodałam  $\text{CCl}_4$  (5.9 ml, 51.4 mmol), a następnie podgrzałam do  $60\text{ }^\circ\text{C}$  i dodałam 4-(fenylosulfonyl)butan-2-ol (5 g, 23.4 mmol). Po 2 dniach odparowałam rozpuszczalnik, dodałam wodę (50 ml) i ekstrahowałam eterem dietylowym. Produkt oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej. Otrzymałam chlorek **4**, wydajność 4.08 g, 75%.

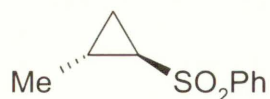


T.t.  $39\text{ }^\circ\text{C}$  (EtOH);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.52 (d,  $J(\text{H,H})$  = 6.5 Hz, 3H), 1.98-2.08 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 3.23 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 5.2, 10.3, 14.0 Hz, 1H), 3.35 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 5.2, 10.3, 14.0 Hz, 1H), 4.05-4.15 (m, 1H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.90-7.94 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 25.18, 32.90, 53.69, 56.18, 127.99, 129.41, 133.88, 139.06; IR (film,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3628, 3546, 3066, 2977, 2929, 1981, 1906, 1820, 1777, 1688, 1615, 1585, 1479, 1447, 1407, 1382, 1306, 1290, 1231, 1179, 1145, 1086, 1024, 999, 941, 910, 887, 800, 745, 689, 616, 589, 562, 537; MS(EI 70eV)  $m/z$  (%): 232( $\text{M}^+$ , 2), 156(34), 143(53), 132(18), 125(12), 117(11), 91(21), 77(92), 63(19), 55(100), 51(50), 39(20); HRMS (EI): obliczone dla  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{SCl}$ : 232.0325; znalezione: 232.0320; anal. elem. obliczone dla:  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{SCl}$ : C 51.61, H 5.63, S 13.78, Cl 15.23; znalezione: C 51.64, H 5.59, S 14.04, Cl 15.28.

### *Trans*-1-fenylosulfonylo-2-metylocyklopropan (**4a**)

Do roztworu sulfonu 3-chlorobutylo-fenyłowego (**4**) (232 mg, 1 mmol) w toluenie (6 ml), w temperaturze  $0\text{ }^\circ\text{C}$  dodałam stały *t*-butanolan potasu (224 mg, 2 mmol). Po 1 godzinie w  $0\text{ }^\circ\text{C}$  dodałam wodny roztwór  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 ml) i ekstrahowałam dwukrotnie  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 50 ml). Fazę organiczną osuszyłam za pomocą  $\text{MgSO}_4$ , rozpuszczalnik odparowałam.

Produkt wydzieliłam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosowałam heksan:octan etylu 5:1. Otrzymałam cyklopropan **4a**, wydajność 140 mg, 71%.

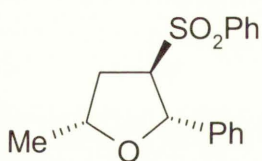


Olej;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.81-0.88 (m, 1H), 1.11 (d,  $J(\text{H,H})$  = 6.2 Hz, 3H), 1.47 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 5.0, 9.5 Hz, 1H), 1.72-1.84 (m, 1H), 2.14-2.20 (m, 1H), 7.52-7.57(m, 2H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.86-7.93 (m, 2H);  $^{203}\text{ }^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.99, 14.73, 16.79, 127.39, 129.17, 133.19, 141.04; IR (film,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3622, 3548, 3064, 3039, 2964, 2934, 2874, 1976, 1905, 1821, 1776, 1688, 1622, 1584, 1480, 1447, 1393, 1371, 1305, 1203, 1147, 1089, 1070, 997, 922, 889, 843, 794, 766, 734, 703, 689 587, 547; MS(EI 70eV)  $m/z$  (%): 196( $\text{M}^+$ ,2), 142(3), 126(6), 77(17), 55(100), 51(16), 39(11); HRMS (EI): obliczone dla  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ : 193.0558; znalezione: 196.0561; anal. elem. obliczone dla:  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ : C 61.20, H 6.16, S 16.34; znalezione: C 61.06, H 6.28, 16.47.

#### Procedura ogólna dla reakcji **4** z aldehydami

Do roztworu sulfonu 3-chlorobutylo-fenylowego (**4**) (232 mg, 1 mmol) i aldehydu (1.5 mmol) w toluenie (8 ml), w temperaturze 0 °C dodałam stały *tert*-butanolan potasu (224 mg, 2 mmol). Mieszanie reakcyjnej pozwoliłam ogrzać się powoli do temperatury pokojowej (6 godzin). Po 24 godzinach dodałam wodny roztwór  $\text{NH}_4\text{Cl}$  i ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml). Fazę organiczną osuszyłam za pomocą  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , rozpuszczalnik odparowywałam. Produkty oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej stosując najczęściej jako eluent heksan:octan etylu:eter dietylowy 5:1:1.

#### 2-Fenilo-3-fenylosulfonylo-5-metylotetrahydrofuran (**4b**)

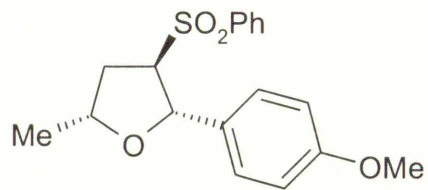


Wydajność 78 %; t.t. 128-129 °C (EtOH);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.38 (d,  $J(\text{H,H})$  = 6.0 Hz, 3H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.58 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 2.2, 5.0, 13.7 Hz, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 4.26-4.36 (m, 1H), 5.26 (d,  $J(\text{H,H})$  = 5.5 Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 3H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.82-7.88 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.74, 35.81, 71.76, 75.87, 80.14, 126.00, 128.01, 128.43, 128.60, 129.33, 133.88, 138.33, 140.28; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3060, 3035, 2976, 2957, 2871, 1962, 1906, 1820, 1776, 1697, 1584, 1457, 1446, 1388, 1370, 1344, 1301, 1288, 1257, 1146, 1102, 1083, 149, 1022, 9687, 910, 856, 785, 761, 751, 719, 699, 689, 624, 610, 554, 507; HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{SNa}$ : 325.0869; znalezione:



325.0854; anal. elem. obliczone dla: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>S: C 67.52, H 6.00, S 10.60; znalezione: C 67.29, H 5.83, S 10.69.

### 3-Fenylosulfonylo-2-(4-metoksyfenylo)-5-metylotetrahydrofuran (4c)



Wydajność 82 %; t.t. 93-94 °C (EtOH); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.37 (d, *J*(H,H) = 5.9 Hz, 3H), 1.89 (dt, *J*(H,H) = 10.2, 13.7 Hz, 1H), 2.59 (ddd, *J*(H,H) = 2.7, 5.3, 13.7 Hz, 1H), 3.64 (ddd, *J*(H,H)

= 2.7, 5.9, 10.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.23-4.32 (m, 1H), 5.19 (d, *J*(H,H) = 5.8 Hz, 1H), 6.72-6.78 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.82-7.86 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.77, 35.85, 55.24, 71.55, 75.66, 80.00, 113.83, 127.36, 128.57, 129.30, 132.22, 133.825, 138.40, 159.37; IR (KBr, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3087, 3075, 3017, 2977, 2955, 2878, 2862, 2843, 2043, 1896, 1654, 1614, 1587, 1516, 1465, 1448, 1389, 1372, 1342, 1307, 1300, 1250, 1184, 1163, 1145, 1112, 1101, 1084, 1051, 1027, 970, 920, 833, 788, 751, 720, 690, 638, 611, 559, 518; HRMS (ESI): obliczone dla C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>SNa: 355.0975; znalezione: 355.0961; anal. elem. obliczone dla: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>S: C 65.04, H 6.06, S 9.65; znalezione: C 65.05, H 6.09, S 9.87.

### 3-Fenylosulfonylo-5-metylo-2-(4-metylofenylo)-tetrahydrofuran (4d)

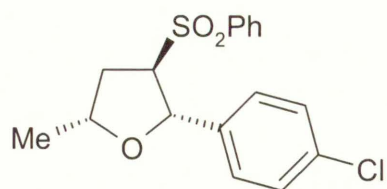


Wydajność 92 %; t.t. 113-114 °C (EtOH); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.38 (d, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 3H), 1.87 (dt, *J*(H,H) = 10.2, 13.7 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.58 (ddd, *J*(H,H) = 2.4, 5.2, 13.7 Hz, 1H), 3.64 (ddd, *J*(H,H)

= 2.4, 5.6, 10.2 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*(H,H) = 5.6 Hz, 1H), 4.25-4.37 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 6.94-7.10 (m, 4H), 7.82-7.88 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.76, 21.05, 35.84, 71.77, 75.78, 80.06, 125.93, 128.61, 129.08, 129.31, 133.83, 137.32, 137.74, 138.39; IR (KBr, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3058, 3027, 2990, 2966, 2937, 2884, 1900, 1818, 1770, 1674, 1614, 1583, 1516, 1478, 1446, 1392, 1370, 1351, 1304, 1233, 1213, 1180, 1152, 1146, 1098, 1085, 1073, 1040, 1020, 998, 946, 906, 849, 825, 777, 746, 722, 687, 639, 623, 564, 536, 516; HRMS (ESI): obliczone dla C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>SNa: 339.1025; znalezione: 339.1014; anal. elem. obliczone dla: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>S: C 68.33, H 6.37, S 10.13; znalezione: C 68.13, H 6.61, S 10.21.

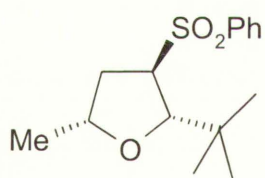


### 2-(4-Chlorofenylo)-3-fenylosulfonylo-5-metylotetrahydrofuran (4e)



Wydajność 53%; t.t. 141-144 °C (EtOH);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.37 (d,  $J(\text{H,H})$  = 6.0 Hz, 3H), 1.84 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 10.2, 13.5 Hz, 1H), 2.55 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 2.5, 5.2, 13.5 Hz, 1H), 3.59 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 2.5, 5.7, 10.2 Hz, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 5.26 (d,  $J(\text{H,H})$  = 5.7 Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.83-7.90 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.69, 35.90, 71.73, 75.97, 79.35, 127.42, 128.60, 129.44, 133.83, 134.02, 138.26, 138.88; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3092, 3069, 2968, 2948, 2879, 1940, 1913, 1687, 1599, 1583, 1492, 1445, 1416, 1388, 1346, 1302, 1261, 1147, 1084, 1054, 1023, 1014, 998, 967, 913, 844, 825, 754, 721, 689, 634, 611, 554, 516; HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{SNa}$ : 339.1025; znalezione: 339.1014; anal. elem. obliczone dla:  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{ClS}$ : C 60.62, H 5.09, Cl 10.53, S 9.52; znalezione: C 60.48 H 5.13, Cl 10.41, S 9.60.

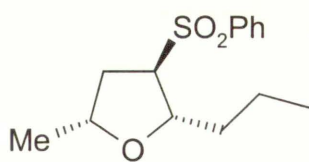
### 2-*tert*-Butylo-3-fenylosulfonylo-5-metylotetrahydrofuran (4f)



Wydajność 79%; t.t. 138-139 °C (EtOH);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.80 (s, 9H), 1.22 (d,  $J(\text{H,H})$  = 6.0 Hz, 3H), 1.50-1.64 (m, 1H), 2.38 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 4.6, 13.9 Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 3.5, 9.5 Hz, 1H), 4.14 (d,  $J(\text{H,H})$  = 3.5 Hz, 1H), 4.15-4.23 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.63-7.69 (m, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.65, 25.45, 34.31, 36.54, 66.68, 74.89, 85.43, 128.93, 129.33, 133.86, 138.44; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3076, 2970, 2954, 2894, 2872, 1909, 1821, 1585, 1481, 1446, 1383, 1361, 1313, 1302, 1295, 1281, 1217, 1149, 1096, 1084, 1043, 1015, 964, 933, 900, 836, 782, 759, 720, 693, 641, 573, 551, 518; HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{SNa}$ : 305.1182; znalezione: 305.1174; anal. elem. obliczone dla:  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$ : C 63.80, H 7.85, S 11.35; znalezione: C 63.75, H 8.03, S 11.46.

### 3-Fenylosulfonylo-5-metylo-2-propylotetrahydrofuran (4g)

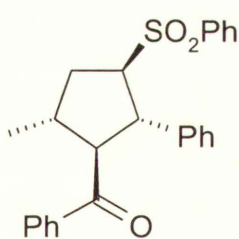
Reakcję prowadziłam przy zastosowaniu metodologii rozdziału w czasie, roztwór aldehydu masłowego w toluenie (2 ml) wkropliłam 15 s po dodaniu stałego *t*-BuOK do roztworu sulfonu 3-chlorobutylo-fenyłowego (4).



Wydajność 11%; olej;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.80-0.85 (m, 3H), 1.24 (d,  $J(\text{H,H})$  = 6.0 Hz, 3H), 1.29-1.50 (m, 4H), 1.69 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 10.2, 13.6 Hz, 1H), 2.45 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 3.1, 5.5, 13.6 Hz, 1H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.89-7.94 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.78, 18.87, 19.82, 35.76, 37.62, 68.72, 74.88, 78.38, 128.56, 129.36, 133.89, 138.50; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3065, 2962, 2934, 2873, 1585, 1447, 1379, 1306, 1148, 1087, 986, 913, 861, 752, 718, 690, 607; MS(EI 70eV)  $m/z$  (%): 225(35), 143(43), 141(23), 126(75), 98(100), 83(55), 77(51); HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{SNa}$ : 291.1025; znalezione: 291.1038.

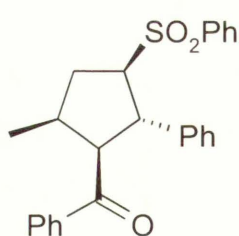
### 1-Benzyl-2-fenyl-3-fenylosulfonyl-5-metylocyklopentan

Do roztworu sulfonu 3-chlorobutylo-fenyłowego (**4**) (232 mg, 1 mmol) w THF (3 ml) w temperaturze  $-78^\circ\text{C}$  powoli wkropiłam *t*-BuOK (224 mg, 2 mmol) i po 15 s chalkon (309 mg, 1.5 mmol) w toluenie (10 ml), uprzednio schłodzony do  $-78^\circ\text{C}$ . Mieszanie pozwoliłam się powoli ogrzać do temperatury pokojowej (7 godzin). Po 24 godzinach mieszania dodałam wodny roztwór  $\text{NH}_4\text{Cl}$  i ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 50 ml). Fazę organiczną osuszyłam za pomocą  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , rozpuszczalnik odparowałam. Produkty oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej.

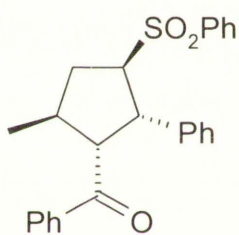


**4h1** Wydajność 15%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.04 (d,  $J(\text{H,H})$  = 6.6 Hz, 3H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.58-2.69 (m, 1H), 2.82 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 3.4, 7.5, 14.4 Hz, 1H), 3.59 (t,  $J(\text{H,H})$  = 10.1 Hz, 1H), 3.91-4.01 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.00-7.07 (m, 3H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.43-7.53 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.76-7.83 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18.44, 35.39, 39.82, 52.00, 63.10, 69.26, 126.78, 127.03, 128.10, 128.36, 128.50, 128.64, 128.89, 133.01, 133.38, 137.76, 138.08, 140.49, 200.42; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3317, 2969, 2958, 2870, 1669, 1594, 1579, 1497, 1479, 1447, 1377, 1358, 1302, 1285, 1253, 1146, 1086, 1005, 973, 845, 785, 769, 757, 738, 698, 599, 599; MS(EI 70eV)  $m/z$  (%): 263(17), 105(100), 77(16); HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{SNa}$ : 427.1338; znalezione: 427.1330.





**4h2** Wydajność 35%;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.89 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.1$  Hz, 3H), 2.30 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 4.4, 7.2, 14.1$  Hz, 1H), 2.64-2.74 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 1H), 3.96 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 7.2, 10.1, 20.1$  Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J(\text{H,H}) = 8.2, 10.4$  Hz, 1H), 4.14 (t,  $J(\text{H,H}) = 10.3$  Hz, 1H), 6.93-7.02 (m, 5H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.78-7.83 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 17.14, 34.49, 35.82, 47.17, 60.37, 69.18, 126.49, 128.66, 128.00, 128.24, 128.44, 128.63, 128.71, 133.16, 133.21, 136.96, 138.40, 140.47, 197.51; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3086, 2959, 2899, 2872, 1677, 1596, 1581, 1495, 1480, 1447, 1383, 1350, 1303, 1276, 1245, 1225, 1191, 1144, 1083, 1021, 997, 959, 842, 774, 754, 709, 685, 634, 592; HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{SNa}$ : 427.1338; znalezione: 427.1318; anal. elem. obliczone dla:  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}$ : C 74.23, H 5.98, S 7.93; znalezione: C 74.27, H 6.19, S 7.95.



**4h3** Wydajność 3%;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.16 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.4$  Hz, 3H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.42 (dt,  $J(\text{H,H}) = 7.5, 13.4$  Hz, 1H), 2.83-2.99 (m, 1H), 3.86 (t,  $J(\text{H,H}) = 10.1$  Hz, 1H), 3.90- 3.94 (m, 1H), 4.15 (dd,  $J(\text{H,H}) = 5.9, 9.9$  Hz, 1H), 6.59-6.63 (m, 2H), 6.85-6.96 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.76-7.80 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18.80, 34.46, 35.65, 49.61, 59.62, 70.47, 126.80, 127.90, 127.97, 128.16, 128.30, 128.40, 129.06, 132.81, 133.52, 137.64, 138.60, 139.38, 198.68; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3055, 3032, 2977, 2962, 2908, 1681, 1592, 1582, 1495, 1447, 1376, 1322, 1301, 1290, 1249, 1208, 1148, 1087, 1016, 856, 764, 724, 691, 594; HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{SNa}$ : 427.1338; znalezione: 427.1322.

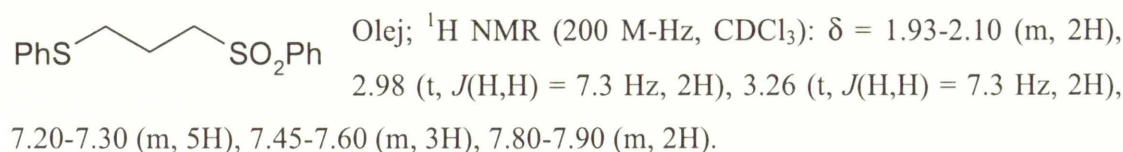
## Synteza 3-chloro-1-fenylosulfonylo-3-(fenylotio)propanu (5).

### 1-Fenylosulfonylo-3-(fenylotio)propan

3-Chloro-1-fenylosulfonylopropan (15.9 g, 72.7 mmol) rozpuściłam w DMF (100 ml), a następnie dodałam trietyloaminę (20.15 ml, 145,4 mmol) i tiofenol (7.43 ml, 72.7 mmol). Po 4 godzinach dodałam wodę (100 ml) ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 x 40 ml). Fazę organiczną przemyłam dwukrotnie wodą i osuszyłam za pomocą  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , rozpuszczalnik odparowałam. Surową mieszaninę oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej,

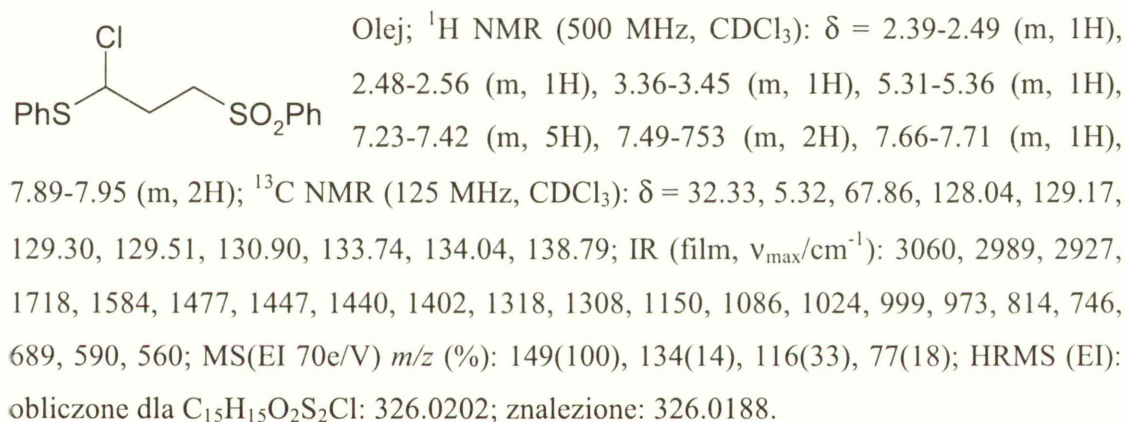


stosując jako eluent heksan:octan etylu (1:1). Otrzymałam 1-fenylosulfonylo-3-(fenylotio)propan z wydajnością 20.38 g, 96%.



### 3-Chloro-1-fenylosulfonylo-3-(fenylotio)propan (5)

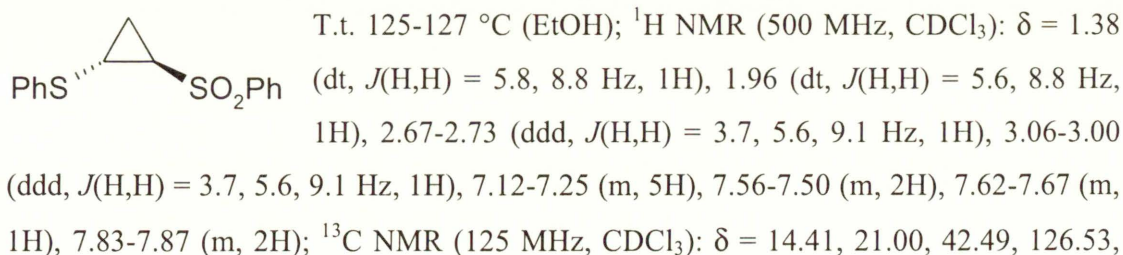
1-Fenylosulfonylo-3-(fenylotio)propan (18 g, 61.6 mmol) rozpuściłam w  $\text{CCl}_4$  (70 ml) i dodałam NCS (9.02 g, 67.8 mmol). Po 24 godzinach mieszaninę reakcyjną przesączyłam na lejku Schota, rozpuszczalnik odparowałam. Otrzymałam 19.10 g sulfonu **5**, wydajność 95%. Produkt używałam w dalszych badaniach bez oczyszczania.



### 1-Fenylosulfonylo-2-(fenylotio)cyklopropan (5a)

3-Chloro-1-fenylosulfonylo-3-(fenylotio)propan (**5**) (326 mg, 1 mmol) rozpuściłam w THF (6 ml) i schłodziłam do  $-30$  °C, a następnie dodałam *t*-BuOK (224 mg, 2 mmol). Po 30 minutach mieszaninę reakcyjną ogrzałam do temperatury pokojowej i po 30 minutach dodałam wodny roztwór  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 50 ml). Fazę organiczną osuszyłam za pomocą  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , rozpuszczalnik odparowałam. Produkt oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent heksan:octan etylu 3:1.

Otrzymałam cyklopropan **5a**, wydajność 278 mg, 96%.



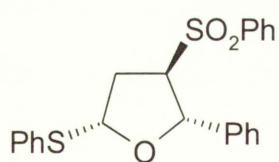
127.66, 128.41, 129.02, 129.37, 133.68, 134.91, 139.91; IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3095, 3062, 3042, 3014, 1582, 1480, 1447, 1438, 1321, 1297, 1185, 1146, 1090, 1073, 1025, 995, 903, 890, 770, 746, 736, 686, 588, 542; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 290( $M^+$ , 2), 150(11), 149(100), 147(23), 134(16), 116(43), 115(25), 77(13), 51(11); HRMS (EI): obliczone dla  $C_{15}H_{14}O_2S_2$ : 290.0435; znalezione: 290.0445; anal. elem. obliczone dla:  $C_{15}H_{14}O_2S_2$ : C 62.07, H 4.86, S 22.08; znalezione: C 61.97, H 4.74, S 21.94.

### Reakcje karboanionu 5<sup>-</sup> z aldehydami

3-Chloro-1-fenylosulfonylo-3-(fenylotio)propan (**5**) (326 mg, 1 mmol) i aldehyd (2 mmol) rozpuściłam w toluenie (8 ml), schłodziłam do 0 °C i dodałam stały *t*-BuOK (224 mg, 2 mmol). Po 3 godzinach dodałam wodny roztwór  $NH_4Cl$  i ekstrahowałam dwukrotnie  $CH_2Cl_2$  (2 x 50 ml). Fazę organiczną osuszyłam za pomocą  $Na_2SO_4$ . Następnie dodałam  $NaHCO_3$  (0.84 g, 10 mmol) i MCPBA (0.86 g, 5 mmol). Po 24 godzinach mieszaninę reakcyjną przesączałam przez celit®, dodałam wodę i ekstrahowałam. Fazę organiczną osuszyłam za pomocą  $Na_2SO_4$ , rozpuszczalnik odparowywałam. Produkty oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej.

### 2-Fenyl-3-fenylosulfonylo-5-(fenylotio)tetrahydrofuran (**5b**)

Związek ten otrzymałam według procedury ogólnej bez utleniania MCPBA. Otrzymałam 162 mg mieszanego tioacetalu wydajność 38%.



T.t. 106-108 °C (EtOH);  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.28-2.37 (m, 1H), 2.86-2.94 (ddd,  $J(H,H)$  = 4.4, 6.1, 14.2 Hz, 1H), 3.75 (q,  $J(H,H)$  = 4.7 Hz, 1H), 5.46-5.50 (d,  $J(H,H)$  = 5.7 Hz, 1H), 5.67 (dd,  $J(H,H)$  = 6.1, 8.2 Hz, 1H), 7.14-7.34 (m, 8H), 7.50-7.55 (m, 4H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.83-7.88 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 4.17, 70.50, 81.59, 86.41, 126.33, 127.66, 128.19, 128.51, 128.62, 129.00, 129.48, 132.00, 133.45, 134.19, 137.85, 139.69; IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3082, 3057, 3045, 2970, 2920, 1583, 1482, 1453, 1445, 1359, 1317, 1255, 1188, 1145, 1084, 1060, 1029, 969, 913, 802, 757, 739, 715, 690, 630, 566; MS(EI 70eV)  $m/z$  (%): 145(100), 143(11), 141(13), 117(14), 115(11), 77(17); HRMS (ESI): obliczone dla  $C_{22}H_{20}O_3S_2Na$ : 419.0746; znalezione: 419.0762; anal. elem. obliczone dla:  $C_{22}H_{20}O_3S_2$ : C 66.64, H 5.08, S 16.17; znalezione: C 66.73, H 4.86, S 16.03.



### 1,2-Bis(fenylosulfonylo)cyklopropan (6a)

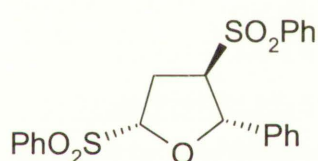
Surowy 1-fenylosulfonylo-2-(fenylotio)cyklopropan (**5a**), otrzymany jak wyżej utleniłam MCPBA według procedury dla aldehydów. Otrzymałam cyklopropan **6a**, wydajność 202 mg, 63%.



T.t. 175-180 °C (EtOH); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.89 (m, 2H), 3.12 (t, *J*(H,H) = 7.6 Hz, 2H), 7.36-7.42 (m, 4H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.65-7.71 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (125

MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.61, 38.84, 127.57, 129.47, 134.08, 138.91; IR (KBr,  $\nu_{\max}$ /cm<sup>-1</sup>): 3107, 3029, 1790, 1765, 1582, 1573, 1450, 1413, 1324, 1220, 1150, 1084, 1035, 1011, 997, 901, 812, 784, 753, 726, 699, 586; MS(EI 70eV) *m/z* (%): 322(M<sup>+</sup>, 22), 181(18), 156(11), 141(47), 139(12), 125(100), 117(14), 97(16), 77(82), 51(25); HRMS (EI): obliczone dla C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 322.0334; znalezione: 322.0327; anal. elem. obliczone dla: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C 55.88, H 4.38, S 19.89; znalezione: C 55.85, H 4.41, S 20.08.

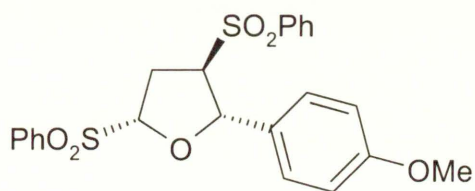
### 2-Fenylo-3,5-bis(fenylosulfonylo)tetrahydrofuran (6b)



Wydajność 42%; t.t. z rozkładem 159 °C (EtOH); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.00-3.14 (m, 2H), 4.17 (q, *J*(H,H) = 8.0, 1H), 5.10 (dd, *J*(H,H) = 4.5, 7.8 Hz, 1H), 5.39 (d, *J*(H,H) = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.42-

7.46 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 2H), 7.84-7.88 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.66, 68.21, 84.23, 92.19, 127.34, 128.31, 128.60, 128.97, 129.17, 129.35, 129.39, 134.23, 134.29, 136.03, 137.133, 137.67; IR (KBr,  $\nu_{\max}$ /cm<sup>-1</sup>): 3068, 3036, 2961, 2900, 1584, 1479, 1446, 1309, 1258, 1147, 1083, 998, 915, 743, 718, 700, 685, 621, 604, 579, 556, 531; MS(EI 70eV) *m/z* (%): 252(10), 250(15), 145(80), 144(21), 141(22), 125(36), 117(29), 116(12), 115(49), 109(30), 105(11), 91(14), 78(22), 77(100) 65(25); HRMS (ESI): obliczone dla C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Na: 451.0644; znalezione: 451.0628; anal. elem. obliczone dla: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: C 61.66, H 4.70, S 14.96; znalezione: C 61.49, H 4.58, S 14.96.

### 3,5-Bis(fenylosulfonylo)-2-(4-metoksyfenylo)tetrahydrofuran (6c)

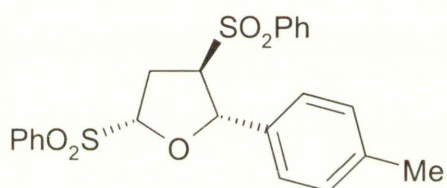


Wydajność 50%; t.t. z rozkładem 144°C (EtOH); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.00-3.13 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.12-4.22 (m, 1H), 5.05 (dd, *J*(H,H) = 4.1, 7.9 Hz, 1H), 5.35 (d, *J*(H,H) = 8.4



Hz, 1H), 6.78-6.82 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.41-7.54 (m, 4H), 7.55- 7.67 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.81-7.87 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28.82, 55.27, 67.90, 84.16, 92.00, 113.99, 128.30, 128.93, 128.99, 129.16, 129.32, 129.41, 134.15, 134.26, 136.00, 137.84, 160.09; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3058, 2998, 2969, 2937, 2919, 2841, 1612, 1586, 1516, 1480, 1447, 1377, 1304, 1249, 1198, 1140, 1074, 1021, 976, 930, 920, 843, 819, 756, 735, 721, 685, 638, 606; MS(EI 70eV)  $m/z$  (%): 250(29), 175(25), 174( 28), 159(22), 141(27), 125(80), 109(35), 94(12), 78(21), 77(100); HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}_2\text{Na}$ : 481.0750; znalezienie: 481.0747; anal. elem. obliczone dla:  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}_2$  C 60.24, H 4.84, S 13.98; znalezienie: C 60.38, H 4.75, S 13.86.

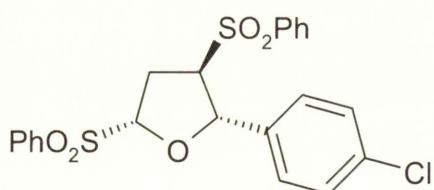
### 3,5-Bis(fenylosulfonyl)-2-(4-metylofenylo)tetrahydrofuran (6d)



Wydajność 45%; t.t. z rozkładem 159 °C (EtOH);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.32 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 2H), 4.15 (q,  $J(\text{H,H}) = 8.0$ , 1H), 5.08 (dd,  $J(\text{H,H}) = 4.6, 7.7$  Hz, 1H), 5.37 (d,  $J(\text{H,H}) = 8.0$  Hz,

1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.83-7.88 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.15, 28.75, 68.16, 84.14, 92.11, 127.31, 128.31, 129.14, 129.26, 129.31, 129.40, 134.10, 134.11, 134.24, 136.02, 137.77, 138.85; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3090, 3064, 2977, 2954, 2909, 2857, 1616, 1585, 1519, 1446, 1304, 1289, 1219, 1173, 1143, 1077, 1061, 998, 918, 807, 766, 739, 720, 689, 606, 579, 551; MS(EI 70eV)  $m/z$  (%): 160(14), 159(100), 158(28), 131(30), 129(21), 125(19), 116(10), 115(16), 91(12), 78(17), 77(41); HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ : 465.0801; znalezienie: 465.0818; anal. elem. obliczone dla:  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}_2$ : C 62.42, H 5.01, S 14.49; znalezienie: C 62.32, H 5.06, S 14.42.

### 2-(4-Chlorofenylo)-3,5-bis(fenylosulfonyl)tetrahydrofuran (6e)



Wydajność 28%; t.t. 152-153 °C (EtOH);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.98-3.08 (m, 2H), 4.11 (q,  $J(\text{H,H}) = 8.3$  Hz, 1H), 5.08 (dd,  $J(\text{H,H}) = 4.6, 7.6$  Hz, 1H), 5.38 (d,  $J(\text{H,H}) = 8.0$  Hz, 1H) 7.22-7.26

(m, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 4H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.74-7.78 (m, 2H) 7.82-7.86 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28.88, 68.33, 83.58, 92.33, 128.35,

128.84, 128.86, 129.24, 129.35, 129.40, 129.49, 134.34, 135.02, 135.87, 136.20, 137.90; IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3092, 3066, 2960, 2927, 2851, 1600, 1493, 1446, 1418, 1302, 1214, 1149, 1089, 1063, 1016, 990, 980, 931, 833, 767, 744, 728, 686, 604, 578, 564, 542; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 286(16), 250(39), 218(22), 181(17), 180(30), 179(50), 178(79), 151(21), 149(42), 144(13), 143(15), 142(10), 141(38), 139(13), 126(11), 125(75), 116(13), 115(53), 114(10), 110(25), 109(48), 97(13), 78(43), 77(100); HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{S}_2\text{ClNa}$ : 485.0255; znalezione: 485.0276; anal. elem. obliczone dla:  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{S}_2\text{Cl}$ : C 57.08, H 4.14, Cl 7.66, S 13.85; znalezione: C 56.97, H 4.11, Cl 7.78, S 13.86.

## Część eksperymentalna do rozdziału 7

### Synteza 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (7)

Sulfon fenylo-metylowy (15 g, 96 mmol) rozpuściłam w THF (75 ml), schłodziłam do temperatury  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , powoli wkropliłam LDA (100 mmol), mieszałam przez 30 minut, po czym dodałam 1,4-dichloro-*E*-2-buten (18 g, 144 mmol) w THF (10 ml), mieszałam przez 1 godzinę, po czym powoli ogrzałam do temperatury pokojowej, mieszałam kolejne 24 godziny. Dodałam wodny roztwór  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x100 ml), przemyłam wodą (2x100 ml), warstwę organiczną osuszyłam nad  $\text{MgSO}_4$ , odparowałam rozpuszczalnik, produkt oczyszczałam chromatograficznie, otrzymałam sulfon 7, wydajność 7.8 g, 33%.

Olej;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.47-2.53 (m, 2H), 3.14-3.19 (m, 2H), 3.95 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.6$  Hz, 2H), 5.61-5.73 (m, 2H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.89-7.93 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 25.33, 44.26, 55.17, 128.05, 128.60, 129.32, 130.35, 133.80, 138.89; IR (film,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3065, 2955, 1447, 1306, 1148, 1086, 971, 734, 689, 598, 567, 535; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 244( $\text{M}^+$ , <1), 209(76), 143(100), 125(14), 102(14), 77(18), 67(50), 41(18); HRMS (ESI) obliczone dla  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClO}_2\text{SNa}$ : 267.0217, znalezione: 267.0205; anal. elem obliczone dla  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClO}_2\text{S}$ : C 53.98, H 5.35, Cl 14.49, S 13.10, znalezione: C 53.83, H 5.36, Cl 14.57, S 13.13.




### Reakcja prowadzona z dodatkiem CuI

Sulfon fenyloowo-metylowy (156 mg, 1 mmol) rozpuściłam w THF (5 ml), schłodziłam do temperatury  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , powoli wkropiłam BuLi (1.05 mmol, 0.66 ml, 1.6 M roztwór w heksanie), po 5 minutach dodałam CuI (96 mg, 0.5 mmol) a po minucie dodałam DMF (3 ml), mieszałam przez 30 minut w temperaturze  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  i 30 minut w temperaturze  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  po czym dodałam 1,4-dichloro-*E*-2-buten (180 mg, 1.4 mmol), mieszałam przez 1 godzinę. Dodałam wodny roztwór  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 ml), przemyłam wodą (2x10 ml), warstwę organiczną osuszyłam nad  $\text{MgSO}_4$ , odparowałam rozpuszczalnik, produkt oczyszczałam chromatograficznie, otrzymałam 107 mg sulfonu, wydajność 85%.

### 1-Chloro-5-fenylosulfenylo-*E*-pent-2-en

Do roztworu sulfotlenku fenyloowo-metylowego (9.82 g, 70 mmol) w THF (100 ml) schłodzonego do  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  powoli wkropiłam LDA (73 mmol, 40.8 ml, 1.8 M roztwór w mieszaninie THF, heptanu i etylobenzenu), mieszałam przez 1 godzinę, schłodziłam do temperatury  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , wkropiłam 1,4-dichloro-*E*-2-buten (5.35 g, 42 mmol) w THF (20 ml), mieszałam przez 1 godzinę, po czym powoli ogrzałam do temperatury pokojowej i mieszałam kolejne 24 godziny. Dodałam wodny roztwór  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x100 ml), przemyłam solanką (1x100 ml), warstwę organiczną osuszyłam nad  $\text{MgSO}_4$ , odparowałam rozpuszczalnik, produkt oczyszczałam chromatograficznie, otrzymałam sulfotlenek, wydajność 3.15 g, 20%.

 Olej;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.30\text{-}2.38$  (m, 1H), 2.50-2.59 (m, 1H), 2.79-2.90 (m, 2H), 3.97-4.00 (m, 2H), 5.64-5.77 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.58-7.62 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 24.54, 44.50, 55.74, 123.99, 128.46, 129.26, 131.07, 131.55, 143.47$ ; IR (film,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3463, 3055, 2956, 1477, 1443, 1250, 1087, 1042, 970, 748, 692; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 228( $\text{M}^+$ , 1), 193(100), 126(49), 78(3), 67(49), 41(11); HRMS (EI) obliczone dla  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClOS}$ : 228.0376, znalezione: 228.0386; anal. elem obliczone dla  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClOS}$ : C 57.76, H 5.73, Cl 15.50, S 14.02, znalezione: C 57.63, H 5.59, Cl 15.55, S 14.26.



### Utlenianie 1-chloro-5-fenylosulfenilo-*E*-pent-2-enu do 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (7)

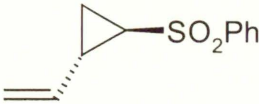
Kwas *m*-chloronadbenzoesowy (MCPBA) (3.20 g, 16.5 mmol, 85% Aldrich) i NaHCO<sub>3</sub> (1.39 g, 16.5 mmol) zawiesiłam w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), mieszałam 1 godzinę w temperaturze pokojowej, schłodziłam do -40 °C, powoli wkropiłam 1-chloro-5-fenylosulfenilo-*E*-pent-2-en (3.15 g, 13.8 mmol) w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), po czym powoli ogrzałam do temperatury pokojowej, mieszałam 2 godziny. Mieszaninę ekstrahowałam CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 ml), przemyłam solanką (1x50 ml), warstwę organiczną osuszyłam nad MgSO<sub>4</sub>, odparowałam rozpuszczalnik, produkt oczyszczałam chromatograficznie, otrzymałam sulfon **7**, wydajność 2.86 g, 85%.

### Synteza 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (7) drogą metatezy

Sulfon fenyloowo-homoalilowy (2.94 g, 15 mmol), 1,4-dichloro-*E*-but-2-en (37.5 g, 300 mol, 31.6 ml) oraz estrową pochodną katalizatora Hoveydy<sup>175</sup> (20 mg, 0.03 mmol) mieszałam przez 4 h w temperaturze pokojowej. Po tym czasie dodałam kolejną porcję estrowej pochodnej katalizatora Hoveydy (10 mg, 0.015 mmol). Reakcję mieszałam przez kolejne 20 godzin, po tym czasie odparowałam 1,4-dichloro-*E*-but-2-en, a mieszaninę oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, otrzymując 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-en (**7**), wydajność 3.27 g, 98%.

### *Trans*-2-fenylosulfonylo-winylo-cyklopropan (**7a**)

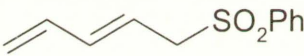
Do roztworu 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-but-2-enu (**7**) (48 mg, 0.2 mmol) w DMF (10 ml) w temperaturze -40 °C dodałam *t*-BuOK (45 mg, 0.4 mmol) w THF (2 ml). Po 10 minutach mieszaninę ogrzałam do temperatury pokojowej i zakończyłam po kolejnych 10 minutach przez dodanie wodnego roztworu NH<sub>4</sub>Cl (10 ml). Ekstrahowałam CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x20 ml), przemyłam solanką (1x20 ml), fazę organiczną osuszyłam nad MgSO<sub>4</sub>, produkt oczyszczałam przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/AcOEt). Otrzymałam cyklopropan **7a**, wydajność 12.5 mg, 30%.

 Olej; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.18 (ddd, *J*(H,H) = 5.4, 6.8, 7.8 Hz, 1H), 1.70 (dt, *J*(H,H) = 5.4, 9.3 Hz, 1H), 2.41-2.52 (m, 2H), 5.07 (dd, *J*(H,H) = 1.5, 10.1 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J*(H,H) = 1.4, 17.1 Hz, 1H), 5.35-5.53 (m, 1 H), 7.50-7.95 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 12.97, 22.81, 40.00, 116.69, 127.45, 129.26, 133.39, 135.14, 140.67$ ; IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 2924, 2853, 1640, 1447, 1306, 1148, 1088, 738, 688, 650, 586, 544; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 208( $M^+$ , 1), 77(11), 67(100), 41(14); HRMS (EI): obliczone dla  $C_{11}H_{12}O_2S$ : 208.0558, znalezione: 208.0566.

### 5-Fenylosulfonylopenta-1,3-dien (7b)

Do roztworu 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-but-2-enu (7) (48 mg, 0.2 mmol) w DMF (10 ml) w temperaturze  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  dodałam *t*-BuOK (45 mg, 0.4 mmol) w THF (2 ml). Po 15 minutach mieszaninę ogrzałam do temperatury pokojowej i zakończyłam przez dodanie wodnego roztworu  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml). Ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x20 ml), przemyłam solanką (1x20 ml), fazę organiczną osuszyłam nad  $\text{MgSO}_4$ , produkt oczyszczałam przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/AcOEt). Otrzymałam cyklopropan 7a, wydajność 12.5 mg, 25% oraz 5-fenylosulfonylopenta-1,3-dien (7b) z wydajnością 12.3 mg, 30%.

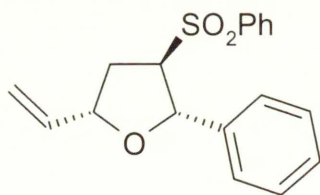
 Olej,  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.81$  (d,  $J(\text{H,H}) = 7.6$  Hz, 2H), 5.07-5.18 (m, 2H), 5.49-5.64 (m, 1H), 5.95-6.37 (m, 2H), 7.48-7.67 (m, 3H), 7.81-7.87 (m, 2H).<sup>177</sup>

### Procedura ogólna dla reakcji 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (7) z aldehydami.

Roztwór 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (7) (98 mg, 0.4 mmol) i aldehydu (0.6 mmol) w THF (10 ml) schłodziłam do  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , dodałam *t*-BuOK (0.09 g, 0.8 mmol) w THF (2 ml). Mieszaninę mieszałam przez 20 minut, po czym ogrzałam do temperatury pokojowej i reakcję zakończyłam przez dodanie wodnego roztworu  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml). Mieszaninę ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x20 ml), ekstrakty przemyłam solanką (1x20 ml), fazę organiczną osuszyłam  $\text{MgSO}_4$ , produkt oczyszczałam przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/AcOEt).

### 2-Fenyl-3-fenylosulfonylo-5-winylotetrahydrofuran (7c)

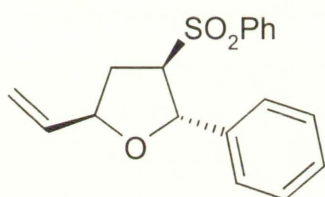
Wydajność 82 %, stosunek diastereoizomerów *trans:cis*: 85:15.



T.t.  $114-115\text{ }^\circ\text{C}$  (EtOH);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.06$  (dt,  $J(\text{H,H}) = 10.2, 13.8$  Hz, 1H), 2.63 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 2.4, 5.3, 13.8$  Hz, 1H), 2.68 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 2.4, 5.4, 10.2$  Hz, 1H), 4.67 (dt,  $J(\text{H,H}) = 6.4, 10.2$  Hz, 1H), 5.24 (dt



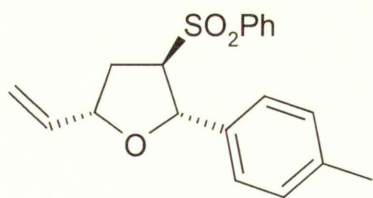
$J(\text{H,H}) = 1.1, 10.4 \text{ Hz}$ , 1H), 5.34 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.4 \text{ Hz}$ , 1H), 5.41 (dt,  $J(\text{H,H}) = 1.1, 17.2 \text{ Hz}$ , 1H), 5.94 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 6.4, 10.4, 17.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.86-7.90 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 34.28, 71.34, 80.01, 80.49, 117.74, 125.94, 128.07, 128.46, 128.64, 129.40, 133.99, 136.21, 138.20, 140.18$ ; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3033, 2997, 2957, 2875, 1603, 1583, 1494, 1456, 1447, 1366, 1303, 1287, 1144, 1084, 1048, 1002, 971, 938, 913, 855, 788, 761, 751, 720, 700, 690, 607, 561, 545, 515, 488; HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{SNa}$ : 337.0869, znalezienie: 337.0875; anal. elem obliczone dla  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$ : C 68.76, H 5.77, S 10.20, znalezienie: C 68.62, H 5.96, S 10.41.



Olej;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.34\text{-}2.46$  (m, 2H), 3.95 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 5.8, 8.7, 14.5 \text{ Hz}$ , 1H), 4.62-4.68 (m, 1H), 5.24 (dt,  $J(\text{H,H}) = 1.1, 10.3 \text{ Hz}$ , 1H), 5.34 (dt,  $J(\text{H,H}) = 1.1, 17.1 \text{ Hz}$ , 1H), 5.55 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.8 \text{ Hz}$ , 1H), 5.95 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 6.8, 10.3, 17.1 \text{ Hz}$ , 1H), 7.24-7.32 (m, 5H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.90-7.92 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 34.89, 71.52, 79.40, 80.22, 117.54, 125.71, 127.85, 128.60, 128.63, 129.33, 133.96, 136.67, 138.22, 140.47$ ; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3058, 3032, 2944, 2883, 1651, 1602, 1583, 1496, 1446, 1426, 1301, 1281, 1148, 1084, 1070, 1046, 1025, 992, 943, 905, 865, 836, 757, 721, 700, 688, 630, 596, 560, 501; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 172(85), 117(18), 105(100), 91(16), 77(28), 67(38), 51(8), 41(7); HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{SNa}$ : 337.0869, znalezienie: 337.0860.

### 3-Fenylosulfonylo-2-(*p*-metylofenylo)-5-winylotetrahydrofuran (7d)

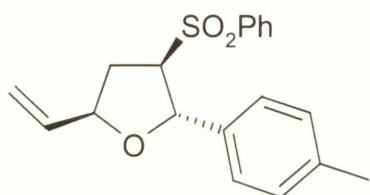
Wydajność 80 %, stosunek diastereoizomerów *trans*:*cis*: 86:14.



T.t. 102-103 °C (EtOH);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.05$  (dt,  $J(\text{H,H}) = 10.8, 13.9 \text{ Hz}$ , 1H), 2.29 (s, 3H), 2.62 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 2.5, 5.2, 13.9 \text{ Hz}$ , 1H), 3.65 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 2.5, 5.2, 10.5 \text{ Hz}$ , 1H), 4.61-4.68 (m, 1H), 5.23 (dt,  $J(\text{H,H}) = 1.2, 10.5 \text{ Hz}$ , 1H), 5.30 (d,  $J(\text{H,H}) = 5.2 \text{ Hz}$ , 1H), 5.40 (dt,  $J(\text{H,H}) = 1.2, 17.2 \text{ Hz}$ , 1H), 5.93 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 6.6, 10.5, 17.2 \text{ Hz}$ , 1H), 6.98-7.06 (m, 4H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.85-7.90 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.10, 34.31, 71.34, 79.93, 80.44, 117.75, 125.87, 128.66, 129.13, 129.40, 133.97, 136.27, 137.20, 137.84, 138.20$ ; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3060, 2997, 2946, 2877, 1618, 1548, 1519, 1477, 1446, 1369, 1304, 1287, 1144, 1084, 1056, 1047, 1019, 1003, 988, 972, 940, 922,



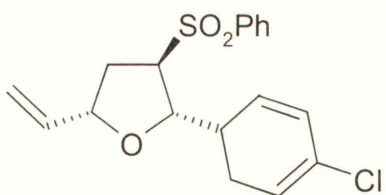
864, 844, 820; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 186(78), 131(23), 119(100), 115(12), 105(8), 91(20), 77(17), 67(35); HRMS (ESI): obliczone dla  $C_{19}H_{20}O_3SNa$ : 351.1025, znalezienie: 351.1009; anal. elem obliczone dla  $C_{19}H_{20}O_3S$ : C 69.48, H 6.14, S 9.76, znalezienie: C 69.39, H 6.22, S 9.84.



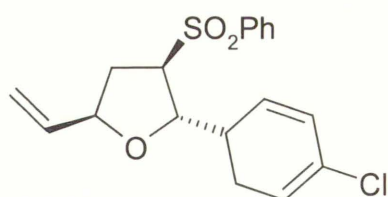
Olej;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.28-2.42 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.89 (ddd,  $J(H,H)$  = 5.8, 8.6, 14.4 Hz, 1H), 4.57-4.63 (m, 1H), 5.19 (dt,  $J(H,H)$  = 1.1, 10.3 Hz, 1H), 5.29 (dt,  $J(H,H)$  = 1.1, 17.2 Hz, 1H), 5.49 (d,  $J(H,H)$  = 5.8 Hz, 1H), 5.91 (ddd,  $J(H,H)$  = 6.8, 10.3, 17.2 Hz, 1H), 7.06-7.13 (m, 4H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.86-7.90 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CHCl_3$ ):  $\delta$  = 21.04, 34.86, 71.51, 79.35, 80.10, 117.46, 125.67, 128.66, 129.26, 129.31, 133.90, 136.77, 137.45, 137.60, 138.28; IR (film  $CH_2Cl_2$ ,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ ): 3062, 2922, 1585, 1514, 1447, 1305, 1180, 1149, 1086, 1070, 991, 928, 813, 757, 720, 689, 607, 560, 508; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 186(41), 131(14), 119(100), 105(11), 91(28), 77(25), 67(33), 51(10), 41(10); HRMS (ESI) obliczone dla  $C_{19}H_{20}O_3SNa$ : 351.1025, znalezienie: 351.1042.

## 2-(*p*-Chlorofenylo)-3-fenylosulfonylo-5-winylotetrahydrofuran (7e)

Wydajność 76 %, stosunek diastereoizomerów *trans*:*cis*: 84:16.



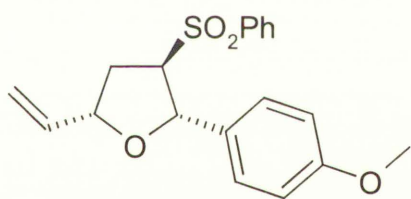
T.t. 110 °C (EtOH);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.02 (dt,  $J(H,H)$  = 10.2, 13.9 Hz, 1H), 2.60 (ddd,  $J(H,H)$  = 2.5, 5.5, 13.9 Hz, 1H), 3.61 (ddd,  $J(H,H)$  = 2.6, 5.5, 10.2 Hz, 1H), 4.61-4.69 (m, 1H), 5.25 (dt,  $J(H,H)$  = 1.2, 10.5 Hz, 1H), 5.33 (d,  $J(H,H)$  = 5.5 Hz, 1H), 5.41 (dt,  $J(H,H)$  = 1.2, 17.2 Hz, 1H), 5.92 (ddd,  $J(H,H)$  = 6.5, 10.5, 17.2 Hz, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.86-7.90 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 34.36, 71.26, 79.21, 80.54, 118.04, 127.35, 128.60, 128.64, 129.51, 133.89, 134.15, 135.91, 138.05, 138.71; IR (KBr,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ ): 3069, 2992, 2948, 2881, 1600, 1582, 1492, 1446, 1414, 1367, 1303, 1286, 1145, 1083, 1057, 1046, 1013, 987, 972, 928, 860, 840, 826, 754, 723, 689, 632, 608, 564, 548, 531, 496, 457; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 307(13), 279(19), 215(16), 201(36), 187(43), 171(66), 143(17), 106(34), 92(25), 77(17), 63(28), 43(100); HRMS (ESI): obliczone dla  $C_{18}H_{17}ClO_3SNa$ : 371.0479, znalezienie: 371.0497.



Olej;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.27-2.40 (m, 2H), 3.83 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 6.1, 8.9, 14.7 Hz, 1H), 4.55-4.62 (m, 1H), 5.22 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.1, 10.3 Hz, 1H), 5.31 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.1, 17.2 Hz, 1H), 5.50 (d,  $J(\text{H,H})$  = 6.1 Hz, 1H), 5.91 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 6.9, 10.3, 17.2 Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 4H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.85-7.90 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 35.12, 71.49, 78.65, 80.33, 117.79, 127.18, 128.55, 128.72, 129.41, 133.69, 134.11, 136.38, 138.06, 139.07; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3083, 3068, 2939, 2885, 1599, 1582, 1493, 1446, 1412, 1313, 1303, 1295, 1287, 1148, 1085, 1054, 1012, 986, 930, 919, 844, 815, 758, 724, 688, 619, 603, 592, 554, 512; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 206(78), 151(9), 139(100), 115(22), 77(22), 67(44), 51(8), 41(10); HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClO}_3\text{SNa}$ : 371.0479, znalezienie: 371.0476.

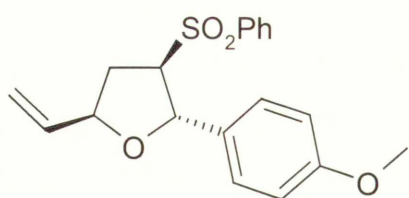
### 3-Fenylosulfonylo-2-(*p*-metoksyfenylo)-5-winylotetrahydrofuran (7f)

Wydajność 85 %, stosunek diastereoizomerów *trans*:*cis*: 82:18.



T.t. 70-71 °C (EtOH);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.07 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 10.2, 13.8 Hz, 1H), 2.64 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 2.7, 5.7, 13.8 Hz, 1H), 3.65 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 2.7, 5.7, 10.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.60-4.67 (m, 1H), 5.24 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.2, 10.4 Hz, 1H), 5.26 (d,  $J(\text{H,H})$  = 5.7 Hz, 1H), 5.40 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.2, 17.2 Hz, 1H), 5.93 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 6.6, 10.4, 17.2 Hz, 1H), 6.71-6.80 (m, 2H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.48-7.59 (m, 2H), 7.59-7.69 (m, 1H), 7.83-7.90 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 34.32, 55.24, 71.09, 79.86, 80.27, 113.82, 117.73, 127.31, 128.59, 129.37, 132.05, 133.95, 136.24, 138.19, 159.38; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3035, 2997, 2945, 2874, 2836, 1616, 1589, 1517, 1466, 1446, 1438, 1375, 1308, 1301, 1249, 1183, 1144, 1113, 1084, 1044, 1032, 1004, 988, 926, 866, 834, 788, 750, 719, 688, 635, 606, 562, 555, 518; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 344 ( $\text{M}^+$ , <1), 202(78), 147(13), 135(100), 77(10), 67(11); HRMS (EI): obliczone dla  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$ : 344.1082, znalezienie: 344.1090; anal. elem obliczone dla  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$ : C 66.26, H 5.85, S 9.31, znalezienie: C 66.36, H 5.79, S 9.41.

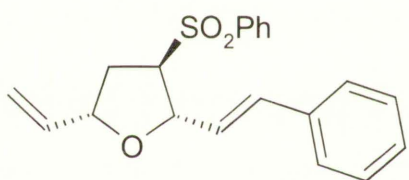




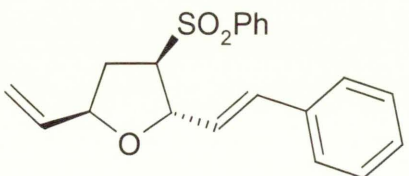
Olej;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.28-2.47 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.89 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 6.2, 8.7, 15.0 Hz, 1H), 4.57-4.66 (m, 1H), 5.20 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.2, 10.3 Hz, 1H), 5.30 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.2, 17.2 Hz, 1H), 5.44 (d,  $J(\text{H,H})$  = 6.2 Hz, 1H), 5.91 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 6.9, 10.3, 17.2 Hz, 1H), 6.75-6.84 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.83-7.89 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 34.79, 55.27, 71.26, 79.21, 79.94, 113.94, 117.47, 127.15, 128.57, 129.29, 132.25, 133.92, 136.76, 138.20, 159.33; IR (film  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3065, 2935, 2838, 1612, 1585, 1513, 1447, 1305, 1250, 1176, 1149, 1086, 1070, 1032, 927, 836, 756, 720, 689, 608; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 202(33), 147(10), 135(100), 121(9), 115(8), 103(9), 91(11), 77(28), 67(15); HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{SNa}$ : 367.0975, znalezione: 367.0974.

### 3-Fenylosulfonylo-2-styrylo-5-winylotetrahydrofuran (7g)

Wydajność 85 %, stosunek diastereoizomerów *trans:cis*: 65:35.



Olej;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.05 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 10.0, 13.6 Hz, 1H), 2.68 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 3.7, 6.1, 13.6 Hz, 1H), 3.58 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 3.7, 6.7, 10.0 Hz, 1H), 4.50-4.57 (m, 1H), 4.82 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.1, 6.7 Hz, 1H), 5.22 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.2, 10.5 Hz, 1H), 5.37 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.2, 17.2 Hz, 1H), 5.86 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 6.6, 10.5, 17.2 Hz, 1H), 5.93 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 6.7, 15.8 Hz, 1H), 6.33 (d,  $J(\text{H,H})$  = 15.8 Hz, 1H), 7.17-7.30 (m, 5H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.88-7.96 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 33.87, 68.82, 79.42, 80.02, 117.86, 126.55, 126.60, 128.00, 128.45, 128.65, 129.43, 132.61, 134.08, 135.85, 136.33, 138.18; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3058, 2955, 2886, 1599, 1583, 1496, 1477, 1443, 1370, 1301, 1145, 1084, 1051, 973, 965, 931, 873, 846, 778, 748, 717, 689, 630, 602, 577, 549; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 198(100), 143(14), 131(49), 115(16), 91(14), 77(11), 67(11); HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{SNa}$ : 363.1025, znalezione: 363.1020.



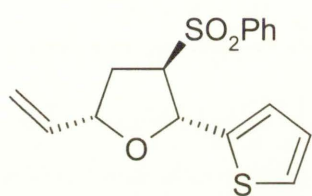
Olej;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.31 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 9.3, 12.9 Hz, 1H), 2.42 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 5.8, 8.3, 12.9 Hz, 1H), 3.69 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 6.8, 8.3, 9.3 Hz, 1H), 4.50-4.56 (m, 1H), 4.98-5.02 (m, 1H), 5.20 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 0.9, 10.3 Hz, 1H), 5.28-5.33 (m, 1H), 5.89 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 6.8, 10.3, 17.1 Hz, 1H), 5.94 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 6.1, 15.8 Hz, 1H), 6.43 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 0.9, 15.8 Hz, 1H),



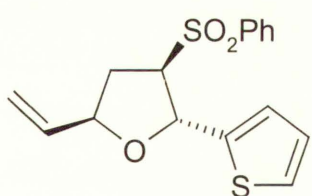
7.20-7.4 (m, 3H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.91-7.96 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 34.29, 69.60, 78.61, 79.67, 117.56, 126.57, 127.06, 127.97, 128.49, 128.65, 129.40, 131.71, 134.07, 135.96, 136.62, 138.35; IR (film  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3061, 3028, 2934, 1725, 1495, 1447, 1305, 1149, 1086, 967, 929, 847, 752, 723, 690, 604, 554; HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{SNa}$ : 363.1025, znalezienie: 363.1020.

### 3-Fenylosulfonylo-2-(2-tienylo)-5-winylotetrahydrofuran (7h)

Wydajność 79 %, stosunek diastereoizomerów *trans:cis*: 75:25.



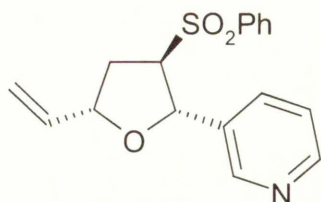
Olej;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.14 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 10.0, 13.9 Hz, 1H), 2.70 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 3.0, 5.8, 13.9 Hz, 1H), 3.75 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 3.0, 5.5, 10.0 Hz, 1H), 4.60-4.67 (m, 1H), 5.22 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.2, 10.5 Hz, 1H), 5.39 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.2, 17.2 Hz, 1H), 5.54 (d,  $J(\text{H,H})$  = 5.5 Hz, 1H), 5.90 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 6.6, 10.5, 17.2 Hz, 1H), 6.59 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.2, 3.6 Hz, 1H), 6.80 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 3.6, 5.1 Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 1.2, 5.1 Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.85-7.90 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 33.89, 71.28, 76.64, 80.54, 117.88, 124.74, 125.36, 126.70, 128.59, 129.42, 134.10, 136.06, 137.93, 143.34; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3065, 2977, 2929, 2873, 1584, 1479, 1447, 1306, 1206, 1148, 1119, 1084, 1056, 1037, 998, 939, 872, 857, 844, 782, 754, 717, 705, 691, 638, 607, 594, 557, 504; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 178(56), 123(18), 111(100), 97(11), 77(12), 67(29), 45(8), 39(8); HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}_2\text{Na}$ : 343.0433, znalezienie: 343.0424.



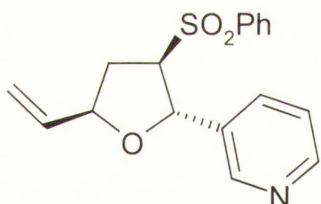
Olej;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.37 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 9.1, 13.1 Hz, 1H), 2.45-2.53 (m, 1H), 3.99 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 5.9, 9.1, 14.4 Hz, 1H), 4.60-4.67 (m, 1H), 5.21 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.2, 10.3 Hz, 1H), 5.31 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.2, 17.2 Hz, 1H), 5.68 (d,  $J(\text{H,H})$  = 5.9 Hz, 1H), 5.89 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 6.9, 10.3, 17.2 Hz, 1H), 6.75 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.2, 3.6 Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 3.6, 5.1 Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 1.2, 5.1 Hz, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.86-7.90 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 33.89, 71.53, 76.25, 79.97, 117.89, 125.10, 125.41, 126.92, 128.58, 129.37, 134.07, 136.16, 138.00, 143.97; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3070, 2934, 2872, 1447, 1305, 1150, 1086, 1038, 927, 852, 758, 722, 689, 597, 556; HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}_2\text{Na}$ : 343.0433, znalezienie: 343.0416.

### 3-Fenylosulfonylo-2-(3-pirydylo)-5-winylotetrahydrofuran (7i)

Wydajność 90%, stosunek diastereoizomerów *trans:cis*: 82:18.



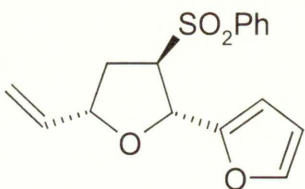
T.t. 98 °C (EtOH);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.06 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 10.2, 13.9 Hz, 1H), 2.65 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 2.8, 5.6, 13.9 Hz, 1H), 3.66 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 2.8, 5.8, 10.2 Hz, 1H), 4.64-4.72 (m, 1H), 5.27 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.2, 10.5 Hz, 1H), 5.36 (d,  $J(\text{H,H})$  = 5.8 Hz, 1H), 5.42 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.2, 17.2 Hz, 1H), 5.92 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 6.6, 10.5, 17.2 Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 0.4, 4.8 Hz, 1H), 7.53-7.59 (m, 3H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.86-7.91 (m, 2H), 8.35 (d,  $J(\text{H,H})$  = 1.9 Hz, 1H), 8.49 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 1.4, 4.8 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 34.36, 70.96, 78.01, 80.65, 118.16, 123.30, 128.57, 129.58, 133.80, 134.32, 135.58, 135.70, 137.88, 147.78, 149.53; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3065, 3016, 2961, 2893, 1591, 1576, 1480, 1447, 1424, 1361, 1339, 1324, 1303, 1145, 1085, 1062, 1024, 1005, 938, 816, 781, 750, 722, 690, 626, 571, 536, 521; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 316 ( $\text{M}^+$ , <1), 173(100), 158(11), 145(10), 118(28), 106(91), 91(10), 77(18), 67(39), 51(9), 41(8); HRMS (EI): obliczone dla  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ : 316.1002, znalezienie: 316.0991; anal. elem obliczone dla  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ : C 64.74, H 5.43, N 4.44, S 10.17, znalezienie: C 64.61, H 5.41, N 4.33, S 10.29.



Olej;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.34-2.45 (m, 2H), 3.87 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 6.5, 8.8 Hz, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 5.24 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.0, 10.3 Hz, 1H), 5.33 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.0, 17.1 Hz, 1H), 5.54 (d,  $J(\text{H,H})$  = 6.5 Hz, 1H), 5.93 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 6.8, 10.3, 17.1 Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.86-7.90 (m, 2H), 8.51 (s poszerzony, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 35.15, 71.24, 77.48, 80.56, 117.98, 123.51, 128.52, 128.60, 129.51, 134.27, 136.20, 136.28, 138.04, 147.37, 148.96; IR (film,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3062, 2935, 1580, 1479, 1447, 1429, 1305, 1150, 1086, 1071, 1024, 929, 757, 723, 689, 600, 562; HRMS (EI): obliczone dla  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$ : 316.1002, znalezienie: 316.1014.

### 3-Fenylosulfonylo-2-(2-furylo)-5-winylotetrahydrofuran (7j)

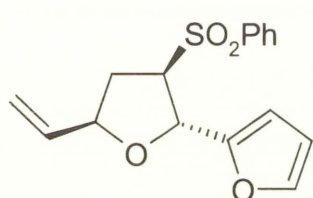
Wydajność 50%, stosunek diastereoizomerów *trans:cis*: 63:37.



T.t. 96-97 °C (EtOH);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.21 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 10.3, 10.3, 13.7 Hz, 1H), 2.76 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 4.1, 6.3, 13.7 Hz, 1H), 4.03 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 4.1, 6.5, 10.3 Hz,



1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 5.19 (dt,  $J(\text{H,H}) = 1.1, 10.4$  Hz, 1H), 5.21 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.5$  Hz, 1H), 5.33 (dt,  $J(\text{H,H}) = 1.1, 17.2$  Hz, 1H), 5.87 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 6.5, 10.4, 17.2$  Hz, 1H), 6.06 (d,  $J(\text{H,H}) = 3.3$  Hz, 1H), 6.16 (dd,  $J(\text{H,H}) = 1.8, 3.3$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J(\text{H,H}) = 1.8$  Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.81-7.85 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 33.64, 66.95, 74.13, 80.35, 109.17, 110.34, 117.87, 128.40, 129.25, 133.91, 136.35, 137.98, 142.88, 150.50$ ; IR (film  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3066, 2985, 2885, 1504, 1447, 1307, 1251, 1149, 1086, 1047, 923, 884, 750, 721, 689, 600, 565; HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{SNa}$ : 327.0662, znalezienie: 327.0675; anal. elem obliczone dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ : C 63.14, H 5.30, S 10.53, znalezienie: C 62.92, H 5.17, S 10.75.

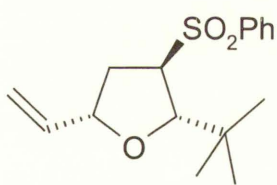


Olej;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.36$  (dt,  $J(\text{H,H}) = 9.4, 12.9$  Hz, 1H), 2.54 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 5.7, 8.4, 12.9$  Hz, 1H), 4.19 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 6.4, 8.4, 9.4$  Hz, 1H), 4.59-4.65 (m, 1H), 5.19 (dt,  $J(\text{H,H}) = 1.2, 10.4$  Hz, 1H), 5.30 (dt,  $J(\text{H,H}) = 1.2,$

17.2 Hz, 1H), 5.36 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.4$  Hz, 1H), 5.86 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 6.9, 10.4, 17.2$  Hz, 1H), 6.09 (d,  $J(\text{H,H}) = 3.3$  Hz, 1H), 6.19 (dd,  $J(\text{H,H}) = 1.8, 3.3$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J(\text{H,H}) = 1.8$  Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 33.92, 67.45, 73.49, 80.10, 108.77, 110.40, 117.81, 128.46, 129.25, 133.92, 136.29, 138.09, 142.88, 151.67$ ; IR (film  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3121, 3067, 2988, 2884, 1585, 1504, 1447, 1306, 1248, 1150, 1086, 1014, 933, 917, 884, 749, 723, 689, 603, 562; HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{SNa}$ : 327.0662, znalezienie: 327.0661.

### 2-*t*-Butylo-3-fenylosufonylo-5-winylotetrahydrofuran (7k)

Wydajność 49 %, stosunek diastereoizomerów *trans*:*cis*: 72:28.

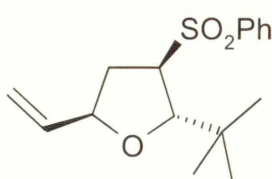


T.t. 121-122 °C (EtOH);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.80$  (s, 9H), 1.75 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 9.4, 11.2, 14.0$  Hz, 1H), 2.45 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 0.8, 5.0, 14.0$  Hz, 1H), 3.46 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 0.8, 3.6, 9.4$  Hz, 1H), 4.20 (d,  $J(\text{H,H}) = 3.6$  Hz, 1H), 4.49-4.56 (m, 1H), 5.15

(ddd,  $J(\text{H,H}) = 1.1, 1.6, 10.4$  Hz, 1H), 5.33 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 1.1, 1.6, 17.2$  Hz, 1H), 5.78 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 6.7, 10.4, 17.2$  Hz, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.92-7.96 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.44, 34.53, 35.10, 66.22, 79.84, 85.49, 117.08, 128.97, 129.41, 133.99, 136.63, 138.18$ ; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 2967, 2883, 1478, 1468, 1449, 1410, 1304, 1284, 1183, 1149, 1126, 1085, 1050, 1025, 1004, 932, 788, 762, 722, 697, 634, 563, 547; HRMS (ESI): obliczone dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{SNa}$ : 317.1182,



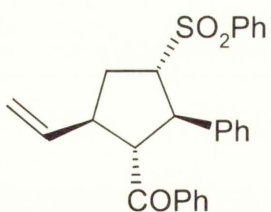
znalezienie: 317.1171; anal. elem obliczone dla  $C_{16}H_{22}O_3S$ : C 65.27, H 7.53, S 10.89, znalezienie: C 65.25, H 7.34, S 10.71.



Olej;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.85 (s, 9H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 1H), 3.65 (ddd,  $J(H,H)$  = 3.8, 5.8, 9.6 Hz, 1H), 4.28 (d,  $J(H,H)$  = 3.8 Hz, 1H), 4.51 (q,  $J(H,H)$  = 7.4 Hz, 1H), 5.07-5.11 (m, 1H), 5.16 (dt,  $J(H,H)$  = 1.1, 17.2 Hz, 1H), 5.82 (ddd,  $J(H,H)$  = 7.4, 10.1, 17.2 Hz, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.91-7.95 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 25.99, 34.88, 36.08, 66.16, 81.58, 87.01, 116.75, 129.01, 129.33, 133.88, 138.24, 138.30; IR (film  $CH_2Cl_2$ ,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ ): 2959, 2906, 1479, 1447, 1365, 1307, 1149, 1086, 1029, 997, 930, 758, 719, 690, 597, 551; HRMS (ESI): obliczone dla  $C_{16}H_{22}O_3SNa$ : 317.1182, znalezienie: 317.1187.

## 2-Benzoilo-3-fenilo-4-fenylosulfonylo-1-winylo cyklopentan (7l)

Roztwór 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (7) (98 mg, 0.4 mmol) w THF (5 ml) schłodziłam do  $-70$  °C, dodałam *t*-BuOK (90 mg, 0.8 mmol) w THF (2 ml) i po 1 minucie wkropiłam roztwór chalkonu (125 mg, 0.6 mmol) w THF (5 ml), mieszałam przez 20 minut, po czym ogrzałam do temperatury pokojowej i mieszałam kolejne 2 godziny, reakcję zakończyłam przez dodanie wodnego roztworu  $NH_4Cl$  (10 ml). Mieszaninę ekstrahowałam  $CH_2Cl_2$  (2x20 ml), przemyłam solanką (1x20 ml), fazę organiczną osuszyłam nad  $MgSO_4$ , produkt oczyszczałam przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/AcOEt).

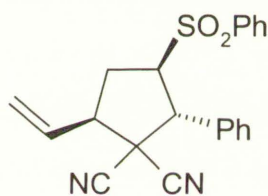


Wydajność 68%; t.t.  $191$  °C (EtOH);  $^1HNMR$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.23-2.31 (m, 1H), 2.79 (ddd,  $J(H,H)$  = 3.5, 7.6, 14.0 Hz, 1H), 3.16-3.24 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 4.92 (d,  $J(H,H)$  = 10.3 Hz, 1H), 5.00 (d,  $J(H,H)$  = 17.1 Hz, 1H), 5.69 (ddd,  $J(H,H)$  = 7.6, 10.3, 17.1 Hz, 1H), 6.86-6.90 (m, 2H), 6.99-7.03 (m, 3H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.74-7.78 (m, 2H);  $^{13}CNMR$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 33.01, 48.30, 51.64, 61.23, 68.99, 116.51, 126.91, 127.06, 128.18, 128.26, 128.56, 128.65, 128.92, 132.95, 133.45, 137.49, 137.99, 140.13, 199.74; IR (KBr,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ ): 3069, 1661, 1596, 1580, 1446, 1303, 1243, 1218, 1142, 1085, 1002, 922, 841, 789, 768, 758, 731, 720, 698, 687, 591, 560, 537; HRMS (ESI) obliczone dla  $C_{26}H_{24}O_3SNa$ : 439.1338, znalezienie:

439.1334; anal. elem obliczone dla  $C_{26}H_{24}O_3S$ : C 74.97, H 5.81, S 7.70, znalezione: C 74.84, H 5.93, S 7.94.

### 2,2-Dicyjano-3-fenilo-4-fenylosulfonylo-1-winylo cyklopentan (7m)

Roztwór 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (7) (98 mg, 0.4 mmol) w THF (5 ml) schłodziłam do  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , dodałam LDA (0.44 mmol, 0.28 ml, 1.6 M roztwór w mieszaninie THF, heptanu i etylobenzenu), po 1 minucie wkropiłam roztwór benzylidenomalonodinitrylu (92 mg, 0.6 mmol) w THF (5 ml), mieszałam przez 20 minut, po czym ogrzałam do temperatury pokojowej i mieszałam kolejne 5 godzin. Reakcję zakończyłam przez dodanie wodnego roztworu  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml). Mieszaninę ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x20 ml), przemyłam solanką (1x20 ml), fazę organiczną osuszyłam nad  $\text{MgSO}_4$ , produkt oczyszczałam przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/AcOEt).



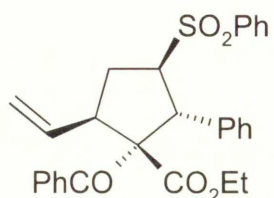
Wydajność 48%; t.t.  $117\text{-}119\text{ }^{\circ}\text{C}$  (EtOH);  $^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.65\text{-}2.72$  (m, 1H),  $2.74\text{-}2.81$  (m, 1H), 3.41 (dt,  $J(\text{H,H}) = 7.0, 7.8$  Hz, 1H), 4.07 (d,  $J(\text{H,H}) = 10.0$  Hz, 1H), 4.16 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 8.0, 10.0, 17.6$  Hz, 1H), 5.50 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.0$ , Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 6.04-6.12 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.16-7.30 (m, 5H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$ NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 30.23, 48.92, 51.44, 54.87, 65.45, 112.75, 113.41, 122.43, 128.07, 128.38, 129.02, 129.10, 129.29, 132.18, 132.55, 134.08, 137.32$ ; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3013, 2992, 2956, 2252, 1447, 1308, 1146, 1084, 990, 941, 751, 719, 704, 683, 603, 582, 551, 498, 426; HRMS (ESI) obliczone dla  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$ : 385.0981, znalezione: 385.0989; anal. elem obliczone dla  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C 69.59, H 5.01, N 7.73, S 8.85, znalezione: C 69.61, H 5.12, N 7.72, S 8.78.

### Ester etylowy kwasu 1-benzoilo-2-fenilo-3-fenylosulfonylo-5-winylo-cyklopentano-karboksylowego (7n)

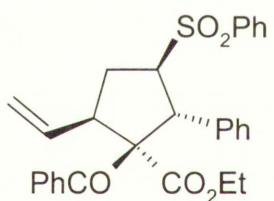
Roztwór 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (7) (122 mg, 0.5 mmol) i 2-benzoilo-3-feniloakrylanem etylu (210 mg, 0.75 mmol) w THF (10 ml) schłodziłam do  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , wkropiłam LDA, (0.55 mmol, 0.34 ml, 1.6 M roztwór w mieszaninie THF, heptanu i etylobenzenu) mieszałam przez 30 minut w  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , po czym ogrzałam do temperatury pokojowej i mieszałam przez kolejne 22.5 godziny. Reakcję zakończyłam przez dodanie



wodnego roztworu  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml). Mieszaninę ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x20 ml), przemyłam solanką (1x20 ml), fazę organiczną osuszyłam nad  $\text{MgSO}_4$ , produkt oczyszczałam przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/AcOEt). Wydajność 70 %, stosunek diastereoizomerów *trans:cis*: 62:38.



T.t. 104-105 °C (EtOH);  $^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.58 (t,  $J(\text{H,H}) = 7.2$  Hz, 3H), 2.66-2.82 (m, 2H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.52-3.57 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 4.34-4.41 (m, 2H), 4.96-5.03 (m, 2H), 6.01 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 7.9, 10.3, 17.9$  Hz, 1H), 6.88-6.98 (m, 5H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.26-7.37 (m, 4H), 7.63-7.66 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$ NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.99, 30.03, 51.14, 54.68, 60.58, 66.01, 73.22, 118.11, 127.15, 127.30, 127.76, 128.54, 128.67, 129.19, 129.47, 132.15, 133.25, 135.38, 138.30, 136.53, 138.05, 169.79, 194.93; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3059, 2985, 2898, 1716, 1668, 1597, 1579, 1447, 1305, 1274, 1246, 1224, 1145, 1084, 748, 700, 688, 594, 567, 541; HRMS (ESI) obliczone dla  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{SNa}$ : 511.1550, znalezione: 511.1530; anal. elem obliczone dla  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$ : C 71.29, H 5.78, S 6.56, znalezione: C 71.43, H 5.63, S 6.43.



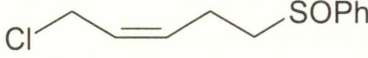
T.t. 171-172 °C (EtOH);  $^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.37 (t,  $J(\text{H,H}) = 7.2$  Hz, 3H), 2.46 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 4.2, 7.2, 14.3$  Hz, 1H), 3.09 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 8.1, 10.2, 14.3$  Hz, 1H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.68-3.78 (m, 2H), 4.19 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 7.2, 10.4, 10.6$  Hz, 1H), 4.76-4.82 (m, 3H), 5.70 (dt,  $J(\text{H,H}) = 10.2, 16.7$  Hz, 1H), 6.93-7.05 (m, 5H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.67-7.71 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$ NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.64, 32.55, 49.24, 51.20, 61.00, 66.44, 73.57, 117.60, 126.98, 127.61, 128.06, 128.40, 128.50, 128.61, 132.51, 133.14, 136.32, 136.37, 136.64, 138.42, 171.98, 192.60; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3078, 2985, 2952, 1721, 1678, 1583, 1449, 1290, 1255, 1238, 1215, 1143, 1084, 998, 931, 753, 735, 693, 593, 580, 546; HRMS (ESI) obliczone dla  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{SNa}$ : 511.1550, znalezione: 511.1564; anal. elem obliczone dla  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$ : C 71.29, H 5.78, S 6.56, znalezione: C 71.30, H 5.76, S 6.34.

### Synteza 1-chloro-5-fenylosulfenylo-*Z*-pent-2-enu

Do roztworu sulfotlenku fenylo-metylowego (9.82 g, 70 mmol) w THF (100 ml) schłodzonego do -20 °C powoli wkropiłam LDA (73 mmol, 40.8 ml, 1.8 M roztwór w




mieszaniu THF, heptanu i etylobenzenu), mieszałam przez 1 godzinę, schłodziłam do temperatury  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , wkropliłam 1,4-dichloro-*E*-2-buten (5.35 g, 42 mmol) w THF (20 ml), mieszałam przez 1 godzinę, po czym powoli ogrzałam do temperatury pokojowej, mieszałam kolejne 24 godziny. Dodałam wodny roztwór  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x100 ml), przemyłam solanką (1x100 ml), warstwę organiczną osuszyłam nad  $\text{MgSO}_4$ , odparowałam rozpuszczalnik, produkt oczyszczałam chromatograficznie, otrzymałam sulfotlenek, wydajność 7.96 g, 49%.

 Olej;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.35\text{-}2.43$  (m, 1H),  $2.59\text{-}2.68$  (m, 1H),  $2.79\text{-}2.92$  (m, 2H),  $4.04$  (d,  $J(\text{H,H}) = 7.8$  Hz, 2H),  $5.58\text{-}5.64$  (m, 1H),  $5.70\text{-}5.77$  (m, 1H),  $7.49\text{-}7.56$  (m, 3H),  $7.60\text{-}7.64$  (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.77, 38.62, 55.73, 123.84, 127.78, 129.16, 130.72, 130.96, 143.34$ ; IR (film,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3466, 3056, 3028, 2963, 1652, 1477, 1443, 1251, 1086, 1042, 748, 692; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 228( $\text{M}^+$ , <1), 193(89), 126(48), 78(53), 67(100), 41(61); HRMS (ESI) obliczone dla  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClOSNa}$ : 251.0270, znalezione: 251.0259; anal. elem obliczone dla  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClOS}$ : C 57.76, H 5.73, Cl 15.50, S 14.02, znalezione: C 57.66, H 5.91, Cl 15.30, S 13.85.

### 1-Chloro-5-fenylosulfonylo-*Z*- pent-2-en (8)

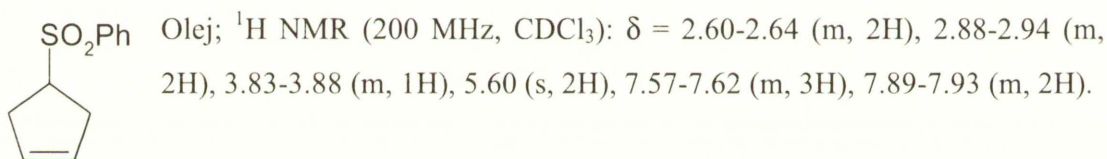
Kwas *m*-chloronadbenzoesowy (MCPBA) (2.12 g, 10.44 mmol, 85% Aldrich) i  $\text{NaHCO}_3$  (0.74 g, 8.7 mmol) zawiesiłam w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml), mieszałam 1 godzinę w temperaturze pokojowej, schłodziłam do  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , powoli wkropliłam 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*Z*-pent-2-en (2 g, 8.7 mmol) w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml), po czym powoli ogrzałam do temperatury pokojowej i mieszałam 2 godziny. Dodałam wodny roztwór  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x100 ml), przemyłam solanką (1x100 ml), warstwę organiczną osuszyłam nad  $\text{MgSO}_4$ , odparowałam rozpuszczalnik, produkt oczyszczałam chromatograficznie, otrzymałam sulfon **8**, wydajność 1.83 g, 85%.

 Olej;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.56$  (dq,  $J(\text{H,H}) = 1.5, 7.9$  Hz, 2H),  $3.14\text{-}3.18$  (m, 2H),  $4.00$  (d,  $J(\text{H,H}) = 7.9$  Hz, 2H),  $5.51\text{-}5.57$  (m, 1H),  $5.69\text{-}5.75$  (m, 1H),  $7.57\text{-}7.61$  (m, 2H),  $7.66\text{-}7.70$  (m, 1H),  $7.91\text{-}7.94$  (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20.68, 38.443, 55.22, 128.01, 128.03, 129.36, 129.81, 133.85, 138.84$ ; IR (film,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3065, 3032, 2972, 2927, 1978, 1906, 1820, 1776, 1653, 1585, 1479, 1447, 1403, 1305, 1231, 1148, 1086, 1024,

999, 986, 952, 799, 732, 689, 594, 561, 532, 439; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 244( $M^+$ , <1), 209(39), 143(55), 125(7), 102(14), 77(23), 67(100), 51(12), 41(31), 39(10); HRMS (EI): obliczone dla  $C_{11}H_{13}ClO_2S$ : 244.0325, znalezione: 244.0316; anal. elem obliczone dla  $C_{11}H_{13}ClO_2S$ : C 53.98, H 5.35, Cl 14.49, S 13.10, znalezione: C 54.06, H 5.37, Cl 14.50, S 12.82.

#### 4-Fenylosulfonylocyklopenten (**8a**)<sup>204</sup>

Do roztworu 1-chloro-5-fenylosulfonylo-*Z*-but-2-enu (**8**) (48 mg, 0.2 mmol) w DMF (10 ml) w temperaturze -40 °C dodałam *t*-BuOK (45 mg, 0.4 mmol) w THF (2 ml). Po 15 minutach mieszaninę ogrzałam do temperatury pokojowej, mieszałam przez 18 h i zakończyłam przez dodanie wodnego roztworu  $NH_4Cl$  (10 ml). Ekstrahowałam  $CH_2Cl_2$  (2x20 ml), przemyłam solanką (1x20 ml), fazę organiczną osuszyłam nad  $MgSO_4$ , produkt oczyszczałam przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/ $AcOEt$ ). Otrzymałam cyklopropanu **7a**, wydajność 4% oraz 4-fenylosulfonylocyklopenten (**8a**) z wydajnością 25%.



#### Synteza 5-chloro-1-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (**9**)

##### Synteza 4-chlorobutanalu


Procedura 1: Do roztworu  $(COCl)_2$  (6.40 g, 50.5 mmol, 4.27 ml) w  $CH_2Cl_2$  (75 ml) schłodzonego do temperatury -78 °C przez 15 minut wkraplałam roztwór DMSO (7.91 g, 101.25 mol, 7.2 ml) w  $CH_2Cl_2$  (15 ml). Po 5 minutach mieszania wkropiłam roztwór alkoholu 4-chloro-1-butyłowego (5 g, 46 mmol) w  $CH_2Cl_2$  (15 ml). Po kolejnych 5 minutach rozpoczęłam powolne wkraplanie  $Et_3N$  (23.27 g, 230 mmol, 32 ml), tak aby temperatura mieszaniny nie wzrosła powyżej -50 °C. Mieszaninę pozwoliłam powoli się dogrzać do temperatury pokojowej, dodałam wody (50 ml) i ekstrahowałam  $CH_2Cl_2$  (3x100 ml). Połączone ekstrakty przemyłam kolejno 0.5 M  $HCl$  (100 ml), nasyconym roztworem  $NaHCO_3$  (100 ml), wodą (100 ml) i solanką (100 ml), suszyłam nad bezwodnym  $MgSO_4$ , odparowałam rozpuszczalnik i używałam do kolejnych reakcji bez dalszego oczyszczania.



Procedura 2: PCC (23.86 g, 111 mmol) rozpuściłam w 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i dodałam alkohol 4-chloro-1-butyłowy (8 g, 73.7 mmol) w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml), mieszałam przez 3 godziny w temperaturze pokojowej. Przesączałam przez warstwę celitu, a następnie przez warstwę zasadowego Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, odparowałam rozpuszczalnik i używałam do kolejnych reakcji bez dalszego oczyszczania.

### Synteza 5-chloro-1-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (9)

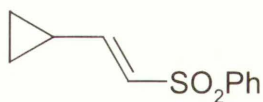
Do roztworu fenylosulfonylometanofosfonianu dietylu (3.00 g, 10 mmol) w THF (50 ml) schłodzonego do temperatury -30 °C wkropiłam *t*-BuOK (1.20 g, 11 mmol) w THF (10 ml). Po 30 minutach ogrzałam do temperatury pokojowej a następnie wkropiłam surowy 4-chlorobutanal (1.10 g, 10 mmol) w THF (10 ml). Mieszałam w temperaturze pokojowej przez 48 godzin, następnie dodałam wodny roztwór NH<sub>4</sub>Cl (50 ml), ekstrahowałam Et<sub>2</sub>O (3x50 ml), przemyłam solanką (1x50 ml) i suszyłam bezwodnym MgSO<sub>4</sub>. Oczyszczałam przy pomocy chromatografii kolumnowej i otrzymałam **9**, wydajność 1.40 g, 55%.

 Olej; <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.91-1.98 (m, 2H), 2.43 (dq, *J*(H,H) = 1.5, 7.1 Hz, 2H), 3.53 (t, *J*(H,H) = 6.3 Hz, 2H), 6.38 (dt, *J*(H,H) = 1.5, 15.1 Hz, 1H), 6.97 (dt, *J*(H,H) = 6.9, 15.1 Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.86-7.90 (m, 2H); <sup>13</sup>CNMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.57, 30.28, 43.64, 127.60, 129.29, 131.67, 133.36, 140.48, 144.84; IR (film w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3059, 2960, 1628, 1446, 1307, 1147, 1086, 753, 716, 688, 594, 551; MS (EI 70eV) *m/z* (%): 244(M<sup>+</sup>, 46), 195(75), 143(50), 125(100), 97(21), 78(26), 67(6), 51(36), 41(49), 39(24); HRMS (EI) obliczone dla C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>2</sub>S: 244.0325, znalezione: 244.0317.

### Fenylosulfonylo)winylo-cyklopropan 9a

Roztwór 5-chloro-1-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (**9**) (204 mg, 1 mmol) w toluenie (10 ml) schłodziłam do -30 °C, dodałam stały *t*-BuOK (224 g, 2 mmol), mieszałam przez 5 minut w -30 °C, po czym ogrzałam do temperatury pokojowej i mieszałam przez 3 godziny, reakcję zakończyłam przez dodanie wodnego roztworu NH<sub>4</sub>Cl (10 ml). Ekstrahowałam CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x20 ml), przemyłam solanką (1x20 ml), fazę organiczną osuszyłam nad MgSO<sub>4</sub>, produkt oczyszczałam przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/AcOEt). Wydajność 40%.

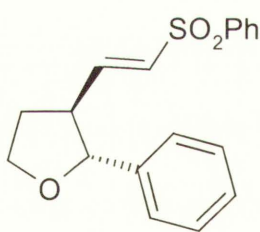




Olej;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.69-0.74 (m, 2H), 0.98-1.04 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 1H), 6.28-6.49 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.84-4.91 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.05, 13.95, 126.79, 127.38, 129.17, 133.03, 141.10, 152.02; IR (film w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3054, 3010, 1625, 1446, 1307, 1284, 1144, 1086, 954, 806, 753, 716, 689, 589, 550; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 208( $\text{M}^+$ , 28), 180(22), 163(100), 135(46), 125(55), 77(20), 67(22), 51(21), 41(27), 39(32); HRMS (EI) obliczone dla  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ : 208.0558, znalezione: 208.0561.

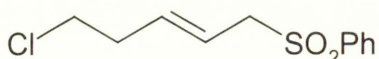
### 2-Fenyl-3-(fenylosulfonylo)winylo-tetrahydrofuran (9b)

Roztwór 5-chloro-1-fenylosulfonylo-*E*-pent-2-enu (9) (73.2 mg, 0.3 mmol) i benzaldehydu (48 mg, 0.45 mmol) w toluenie (10 ml) schłodziłam do  $-70^\circ\text{C}$ , dodałam stały *t*-BuOK (35 mg, 0.27 mmol), mieszałam przez 5 minut w  $-30^\circ\text{C}$ , po czym ogrzałam do temperatury pokojowej i mieszałam przez 30 minut, reakcję zakończyłam przez dodanie wodnego roztworu  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml). Ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x20 ml), przemyłam solanką (1x20 ml), fazę organiczną osuszyłam nad  $\text{MgSO}_4$ , produkt oczyszczałam przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/AcOEt). Wydajność 9 %.



Olej;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.01 -2.12 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.74-2.82 (m, 1H), 4.06-4.22 (m, 2H), 4.58 (d,  $J(\text{H,H}) = 8.2$  Hz, 1H), 6.23 (dd,  $J(\text{H,H}) = 0.58, 15.1$  Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J(\text{H,H}) = 8.7, 15.1$  Hz, 1H), 7.10-7.38 (m, 4H), 7.40-7.73 (m, 5H), 7.77-7.88 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 32.62, 50.65, 68.10, 84.93, 125.67, 127.56, 127.92, 128.45, 129.28, 132.03, 133.43, 139.87, 140.25, 144.91; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 314( $\text{M}^+$ , 75), 208(80), 173(90), 125(65), 77(100), 41(44); HRMS (EI) obliczone dla  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$ : 314.0977, znalezione: 314.0968.

### 5-Chloro-1-fenylosulfonylo-*E*-pent-3-en (9c)

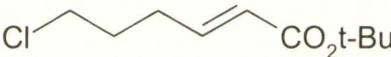


Wydajność 37 %; olej;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.44-2.50 (m, 2H), 3.43 (t,  $J(\text{H,H}) = 6.6$  Hz, 2H), 3.76-3.79 (m, 2H), 5.50-5.60 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 35.44, 43.13, 59.89, 119.37, 128.47, 129.04,

133.72, 136.70, 138.27; IR (film w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3064, 2961, 1447, 1306, 1240, 1149, 1086, 972, 735, 689, 599, 566, 534; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 143(100), 103(21), 67(32), 41(35); HRMS (ESI) obliczone dla C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>2</sub>SNa: 267.0217, znalezione: 267.0218.

### Synteza 6-chloroheks-2-enianu *tert*-butylu (**10**)

Do roztworu *t*-butoksykarbonylometanofosfonianu dietylu (7.95 g, 35.4 mmol, 7 ml) w THF (50 ml) schłodzonego do temperatury -30 °C wkropiłam *t*-BuOK (3.96 g, 35.4 mmol) w THF (20 ml). Po 10 minutach ogrzałam do temperatury pokojowej a następnie wkropiłam 4-chlorobutanal (3.43 g, 32 mmol) w THF (10 ml). Mieszałam w temperaturze pokojowej przez 48 godzin, następnie dodałam wodnego roztworu NH<sub>4</sub>Cl (50 ml), ekstrahowałam Et<sub>2</sub>O (3x50 ml), przemyłam solanką (1x50 ml) i suszyłam bezwodnym MgSO<sub>4</sub>. Destylowałam pod zmniejszonym ciśnieniem (74-76 °C, 12 mmHg) i otrzymałam **10**, wydajność 3.60 g, 54%.

 Olej; <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.48 (s, 9H), 1.89-1.96 (m, 2H), 2.34 (dq,  $J(\text{H,H}) = 1.5, 7.1$  Hz, 2H), 3.54 (t,  $J(\text{H,H}) = 6.5$  Hz, 2H), 5.79 (dt,  $J(\text{H,H}) = 1.6, 15.6$  Hz, 1H), 6.81 (dt,  $J(\text{H,H}) = 7.0, 15.6$  Hz, 1H); <sup>13</sup>CNMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 28.12, 29.02, 30.81, 43.98, 80.23, 124.23, 145.57, 165.75; IR (film w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 2979, 1714, 1655, 1368, 1294, 1163, 1145, 982, 852, 759; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 149(33), 131(58), 57(100), 41(38); HRMS (ESI) obliczone dla C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>2</sub>Na: 227.0809, znalezione: 227.0802.

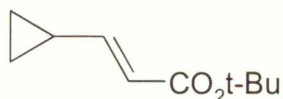
### Procedura ogólna reakcji z aldehydami

Roztwór 6-chloroheks-2-enianu *tert*-butylu (**10**) (204 mg, 1 mmol) i aldehydu (1.5 mmol) w toluenie (10 ml) schłodziłam do -30 °C, dodałam stały *t*-BuOK (224 g, 2 mmol), mieszałam przez 5 minut w -30 °C, po czym ogrzałam do temperatury pokojowej i mieszałam przez 3 godziny, reakcję zakończyłam przez dodanie wodnego roztworu NH<sub>4</sub>Cl (10 ml). Ekstrahowałam CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x20 ml), przemyłam solanką (1x20 ml), fazę organiczną osuszyłam nad MgSO<sub>4</sub>, produkt oczyszczałam przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/AcOEt).



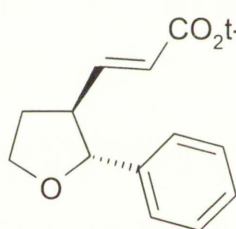
### ( $\alpha,\beta$ -Etoksykarbonylo)winylo-cyklopropan 10a

Cyklopropan otrzymałam zgodnie z procedurą ogólną bez dodatku aldehydu.



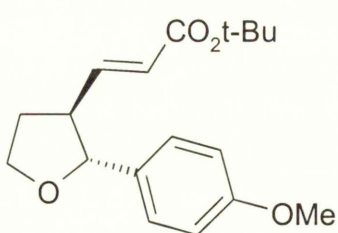
Wydajność 82%; olej;  $^1\text{HNMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.60-0.65 (m, 2H), 0.90-0.96 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.53-1.60 (m, 1H), 5.84 (d,  $J(\text{H,H})$  = 15.4 Hz, 1H), 6.35 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 10.0, 15.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{CNMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.37, 14.06, 28.17, 79.77, 119.97, 152.57, 166.16; IR (film w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3008, 2978, 2933, 1711, 1646, 1367, 1270, 1175, 1142, 983, 943, 847, 812; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 168( $\text{M}^+$ , 8), 120(34), 113(29), 105(87), 95(71), 91(88), 84(54), 57(100), 41(62); HRMS (EI) obliczone dla  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ : 168.1150; znalezione: 168.1152; anal. elem obliczone dla  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ : C 71.39, H 9.59, znalezione: C 71.45, H 9.34.

### 2-Fenyl-3-( $\alpha,\beta$ -etoksykarbonylo)winylo-tetrahydrofuran (10b)



Wydajność 33%; olej;  $^1\text{HNMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.48 (s, 9H), 1.98-2.07 (m, 1H), 2.24-2.32 (m, 1H), 2.79-2.86 (m, 1H), 4.07-4.12 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 4.62 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.0 Hz, 1H), 5.71 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 0.5, 15.6 Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 8.5, 15.6 Hz, 1H), 7.29-7.36 (m, 5H);  $^{13}\text{CNMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28.11, 33.15, 50.88, 68.14, 80.50, 85.05, 124.34, 125.91, 127.68, 128.46, 140.93, 145.99, 165.62; IR (film w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 2978, 2934, 1714, 1653, 1368, 1315, 1275, 1154, 1127, 714, 700; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 274( $\text{M}^+$ , 1), 217(75), 201(34), 112(83), 97(41), 84(100), 67(49), 57(82), 41(47); HRMS (EI) obliczone dla  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3$ : 274.1562; znalezione: 274.1562.

### 2-(4-Metoksyfenylo)-3-( $\alpha,\beta$ -etoksykarbonylo)winylo-tetrahydrofuran (10c)

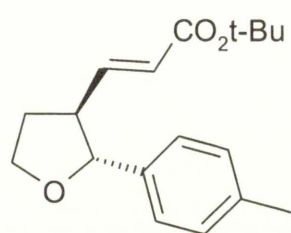


Wydajność 35%; olej;  $^1\text{HNMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.47 (s, 9H), 1.98-2.06 (m, 1H), 2.24-2.31 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.05 (ddd,  $J(\text{H,H})$  = 4.8, 8.5, 13.3 Hz, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.54 (d,  $J(\text{H,H})$  = 8.2 Hz, 1H), 5.70 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 0.9, 15.6 Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 8.5, 15.6 Hz, 1H), 6.85-6.88 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H);  $^{13}\text{CNMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28.10, 33.10, 50.69, 55.23, 67.89, 80.39, 84.83, 113.82, 124.28, 127.30, 132.75, 145.99, 159.21, 165.57; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 2971, 2933, 2872, 2846, 1703, 1654, 1515,



1368, 1316, 1156, 1129, 1031, 832. 546; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 304( $M^+$ , <1), 247(100), 231(16), 136(53), 84(26), 67(20), 57(28), 41(24); HRMS (EI) obliczone dla  $C_{18}H_{24}O_4$ : 304.1675, znalezienie: 304.1667; anal. elem obliczone dla  $C_{18}H_{24}O_4$ : C 71.03, H 7.95, znalezienie: C 71.06, H 7.80.

### 2-(4-Metylofenylo)-3-( $\alpha,\beta$ -etoksykarbonylo)winylo-tetrahydrofuran (10d)

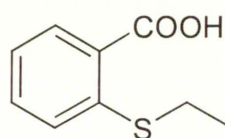


Wydajność 47%; olej;  $^1H$ NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.48 (s, 9H), 1.97-2.06 (m, 1H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.78-2.85 (m, 1H), 4.07 (dt,  $J(H,H)$  = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 4.12-4.17 (m, 1H), 4.58 (d,  $J(H,H)$  = 8.1 Hz, 1H), 5.71 (dd,  $J(H,H)$  = 1.0, 15.6 Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J(H,H)$  = 8.5, 15.6 Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 2H);  $^{13}C$ NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.09, 28.10, 33.12, 50.77, 67.99, 80.40, 85.00, 124.24, 125.89, 129.06, 137.30, 137.84, 146.09, 165.59; IR (film,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ ): 2978, 2932, 1715, 1653, 1455, 1368, 1276, 1156, 983, 846, 815, 755; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 231(27), 136(24), 119(100), 112(18), 91(36), 84(18), 57(41), 41(16); HRMS (ESI) obliczone dla  $C_{18}H_{24}O_3Na$ : 311.1618, znalezienie: 311.1931; anal. elem obliczone dla  $C_{18}H_{24}O_3$ : C 74.97, H 8.39, znalezienie: C 74.90, H 8.36.

## Część eksperymentalna do rozdziału 8

### Otrzymywanie kwasu 2-[(3-chloropropyl)sulfanylo]benzoesowego

W kolbie o pojemności 1000 ml umieściłam kwas tiosalicylowy (30.83 g, 0.2 mol, Fluka), 1-bromo-3-chloropropan (47.66 g, 0.3 mol) oraz etanol (300 ml). Do zawiesiny dodałam powoli stały wodorotlenek potasu (31.5 g, 0.56 mol) intensywnie mieszając. Mieszanina łagodnie ogrzała się do wrzenia. Po 3.5 godziny mieszania zawartość wylałam do 1.5 l wody i 80 ml stężonego kwasu solnego i pozostawiłam na noc. Osad zdekantowałam i odsączyłam na filtrze Schotta, przemyłam 30% wodnym etanolem, wodą i suszyłam na powietrzu. Otrzymałam dość czysty surowy produkt, który użyłam do dalszej reakcji. Wydajność 88%.

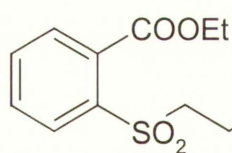


T.t. 126-128 °C (EtOH);  $^1H$  NMR (200 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 1.96-2.12 (m, 2H), 3.04 (t,  $J(H,H)$  = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (t,  $J(H,H)$  = 6.4 Hz, 2H), 7.15-7.27 (m, 1H), 7.37-7.58 (m, 2H), 7.86 (dd,  $J(H,H)$  = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 13.00 (s br, 1H);  $^{13}C$  NMR (50 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 28.0, 30.8, 44.1, 124.1, 125.6, 128.6, 131.0, 132.4, 140.0, 167.5; IR (KBr,

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 2970, 2644, 1677, 1561, 1463, 1411, 1319, 1277, 1251, 1150, 1060, 1047, 923, 741, 704, 554; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 232 ( $M^+$ , 30), 230 (82), 194 (8), 184(6), 176 (8), 167 (34), 153 (41), 150 (49), 136 (100); anal. elem. obliczone dla  $C_{10}H_{11}O_2SCl$ : C 52.06, H 4.81, S 13.87, Cl 15.37, znalezione: C 52.33, H 4.91, S 13.94, Cl 14.09.

### Otrzymywanie 2-[(3-chloropropylo)sulfonyl]benzoesu etylu (17)

W kolbie o pojemności 500 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieściłam kwas 2-[(3-chloropropylo)sulfonyl]benzoesowy (23.05 g, 100 mmol) oraz kwas octowy (200 ml). Zawartość ogrzałam do 90 °C i powoli wkraplałam 30%-owy nadtlenek wodoru (perhydrol, 23.02 g, 203 mmol) przez około 20 minut. **Uwaga!** Reakcja jest silnie egzotermiczna!!! i posiada pewien okres indukcji. Następnie mieszaninę ogrzewałam do 90 °C przez 3 godziny. Większość kwasu octowego usunęłam pod próżnią, a do pozostałości dodałam chlorek tionylu (30.8 g, 259 mmol) i mieszałam ogrzewając do temperatury 50 °C przez noc. Zawartość odparowałam pod próżnią, kolbę umieściłam w łaźni o temperaturze 0 °C i dodałam chlorek metylenu (100 ml) oraz etanol (11.5 g, 250 mmol). Do mieszaniny wkraplałam powoli przez 20 minut roztwór pirydyny (17.5 g, 221 mmol) w chlorku metylenu (100 ml), a następnie pozostawiłam w temperaturze pokojowej na noc. Fazę organiczną przemyłam kwasem solnym (2x100 ml),  $\text{NaHCO}_3$ aq (2x100 ml) i solanką (2x100 ml), a następnie suszyłam  $\text{MgSO}_4$ . Po rozdziale chromatograficznym (heksan : octan etylu) otrzymałam 2-[(3-chloropropylo)sulfonyl]benzoesan etylu, (17.2 g, 59%).

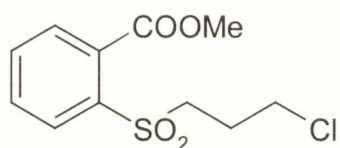


Olej;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.41 (t,  $J(\text{H,H})$  = 7.2 Hz, 3H), 2.21-2.36 (m, 2H), 3.62-3.73 (m, 4H), 4.44 (q,  $J(\text{H,H})$  = 7.2 Hz, 2H), 7.60-7.74 (m, 3H), 8.01-8.12 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.0, 25.7, 42.8, 53.9, 62.5, 129.8, 130.6, 131.0, 133.7, 133.8, 137.5, 167.0; IR (film,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 2983, 1732, 1441, 1368, 1293, 1261, 1153, 1123, 1058, 740, 599, 538; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 290 ( $M^+$ , 1), 247 (14), 245 (38), 213 (11), 195 (8), 185 (37), 182 (16), 169 (60), 162 (16), 149 (16), 145 (31), 121 (22), 105 (100); anal. elem. obliczone dla  $C_{12}H_{15}O_4SCl$ : C 49.57, H 5.20, S 11.03, Cl 12.19, znalezione: C 49.62, H 5.35, S 10.91, Cl 12.08.



### Otrzymywanie 2-[(3-chloropropylo)sulfonylo]benzoesu metylu (18)

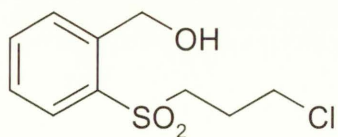
2-[(3-Chloropropylo)sulfonylo]benzoesu metylu otrzymałam w analogiczny sposób jak 2-[(3-chloropropylo)sulfonylo]benzoesu etylu używając zamiast etanolu metanol (8.0 g, 250 mmol). Wydajność 18.1 g, 65%.



Olej;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.23-2.37 (m, 2H), 3.64-3.72 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 7.62-7.74 (m, 3H), 8.04-8.11 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 25.69, 42.81, 53.26, 53.80, 129.79, 130.58, 131.10, 133.40, 133.66, 137.71, 167.38; IR (film,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3003, 2955, 1735, 1434, 1295, 1262, 1153, 1125, 1058, 957, 830, 787, 765, 739, 598, 569, 538; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 276( $\text{M}^+$ , <1), 245(29), 199(58), 181(62), 169(58), 148(73), 135(83), 105(100), 92(50), 77(57); HRMS (EI) obliczone dla  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClO}_4\text{S}$ : 276.0223, znalezione: 276.0230; anal. elem. obliczone dla  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClO}_4\text{S}$ : C 47.74, H 4.73, S 11.59, Cl 12.81, znalezione: C 47.80, H 4.91, S 11.76, Cl 12.83.

### Otrzymywanie alkoholu 2-[(3-chloropropylo)sulfonylo]benzylowego

Do naczynia Schlenka o poj. 100 ml zaopatrzonego w magnetyczny element mieszający w temperaturze 0 °C wprowadziłam 2-[(3-chloropropylo)sulfonylo]benzoesu etylu (1.79 g, 6.2 mmol) oraz toluen (35 ml). Do mieszaniny dodawałam powoli przez 5 minut roztwór diizobutylo wodoru glinowego (DIBAL-H) w toluenie (13 ml, 13 mmol, Acros). Po 80 minutach dodałam metanol (10 ml), wodny roztwór  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 ml) i kwas solny (10 ml), a następnie mieszaninę ekstrahowałam octanem etylu (3x30 ml), połączone fazy organiczne przemyłam  $\text{NaHCO}_3\text{aq.}$ , solanką i suszyłam  $\text{MgSO}_4$ . Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałam czysty, surowy produkt, z wydajnością 1.43 g, 93%, który użyłam do dalszej reakcji.



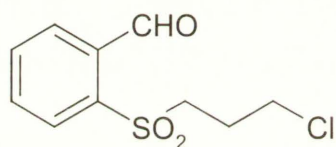
Olej;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.12-2.35 (m, 2H), 3.10 (t,  $J(\text{H,H}) = 6.7$  Hz, 1H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.64 (dd,  $J(\text{H,H}) = 6.2, 6.2$  Hz, 2H), 4.93 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.7$  Hz, 2H), 7.47-7.72 (m, 3H), 8.00 (dd,  $J(\text{H,H}) = 1.0, 7.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 25.5, 42.7, 53.9, 63.0, 128.8, 130.7, 131.7, 134.6, 136.9, 140.5; IR (film,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3503, 2965, 1442, 1299, 1192, 1150, 1120, 1023, 765, 605, 572, 537; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 250 (1), 248 ( $\text{M}^+$ , 3), 233 (7), 231 (19), 171 (11), 153 (100), 145 (12), 143 (34), 137



(22), 125 (29), 109 (43), 107 (79), 105 (59); anal. elem. obliczone dla C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>SCl: C 48.29, H 5.27, S 12.89, Cl 14.25, znalezione: C 48.36, H 5.40, S 12.93, Cl 14.27.

### Synteza 2-[(3-chloropropylo)sulfonylo]benzaldehydu (**11**)

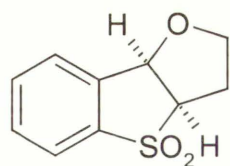
W kolbie na 100 ml umieściłam alkohol 2-[(3-chloropropylo)sulfonylo]benzylowy (4.60 g, 18.5 mmol) oraz chlorek metylenu (100 ml). Do roztworu dodawałam powoli przez 10 minut chlorochromian pirydyniowy (PCC) (4.01 g, 18.6 mmol) intensywnie mieszając. Po 1 godzinie dodałam drugą porcję chlorochromianu pirydyniowego (PCC) (0.41 g, 1.9 mmol) i mieszałam dalsze 5 godzin. Zawartość przesączałam przez celit, rozpuszczalnik odparowałam pod próżnią, a zawartość naniałam na kolumnę chromatograficzną (heksan : octan etylu 4 : 1). W wyniku dwukrotnego rozdziału otrzymałam **11**, wydajność 3.38 g, 74%.



T.t.: 47-50 °C (EtOH); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.20-2.36 (m, 2H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.65 (dd, *J*(H,H) = 6.1, 6.1 Hz, 2H), 7.75-7.89 (m, 2H), 8.04-8.16 (m, 2H), 10.75 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 25.5, 42.5, 55.1, 130.5, 130.6, 133.8, 134.3, 134.9, 139.6, 189.5; IR (KBr, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 2931, 1685, 1588, 1413, 1295, 1262, 1193, 1146, 1111, 958, 825, 750, 727, 606, 532; MS (EI 70eV) *m/z* (%): 247 (M<sup>+</sup>, 1), 231 (11), 229 (31), 169 (100), 153 (12), 142 (26); anal. elem. obliczone dla C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>SCl C 48.68, H 4.49, S 13.00, Cl 14.37, znalezione: C 48.50, H 4.64, S 13.09, Cl 14.24.

### Reakcja 2-[(3-chloropropylo)sulfonylo]benzaldehydu (**11**) w THF

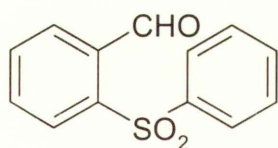
Roztwór 2-[(3-chloropropylo)sulfonylo]benzaldehydu (**11**) (123 mg, 0.5 mmol) w THF (50 ml) schłodziłam do -70 °C, wkropiłam roztwór *t*-BuOK (112 g, 1 mmol) w THF (2 ml), mieszałam przez 30 minut w -70 °C, po czym ogrzałam do temperatury pokojowej. Reakcję zakończyłam przez dodanie wodnego roztworu NH<sub>4</sub>Cl (10 ml). Ekstrahowałam CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x20 ml), przemyłam solanką (1x20 ml), fazę organiczną osuszyłam nad MgSO<sub>4</sub>, produkt oczyszczałam przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/AcOEt). Otrzymałam (3aS\*,8bS\*)-2,3,3a,8b-tetrahydro-4*H*-4λ<sup>6</sup>-[1]benzotieno [3,2-*b*]furano-4,4-dion (**11a**), 37 mg, 34%, oraz sulfon cyklopropylo-fenyłowy (**1**), 35 mg, 38%.



Olej;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.34-2.43 (m, 1H), 2.65-2.72 (m, 1H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.98 (ddd,  $J$  = 3.3, 7.6, 9.0 Hz, 1H), 4.04 (ddd,  $J$  = 2.9, 7.1, 9.9 Hz, 1H), 5.74 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 7.59 (ddd,  $J$  = 1.2, 7.2, 8.1 Hz, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.67 (ddd,  $J$  = 1.2, 7.2, 8.1 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 29.1, 63.2, 67.9, 79.8, 121.1, 127.6, 131.0, 134.1, 136.1, 139.8; IR (film  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3626, 3061, 2985, 2872, 1956, 1584, 1470, 1452, 1299, 1260, 1205, 1173, 1146, 1120, 1049, 925, 888, 841, 757, 634, 592, 558, 536, 488, 427; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 210 ( $\text{M}^+$ , 14), 167 (95), 163 (30), 147 (14), 137 (100), 115 (88); anal. elem. obliczone dla  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$ : C 57.13, H 4.79, S 15.25, znalezione: C 57.03, H 4.72, S 15.21.

### Otrzymywanie 2-fenylosulfonylo-benzaldehydu <sup>205</sup>

Roztwór sulfonu difenylowego (2.18 g, 10 mmol) rozpuszczonego w mieszaninie absolutnego eteru dietylowego (20 ml) i absolutnego benzenu (5 ml) schłodziłam do 0 °C. Powoli wkropliłam BuLi (6.56 ml, 10.5 mmol, 1.6 M roztwór w heksanie) i mieszałam 90 minut w 0 °C, następnie schłodziłam do -60 °C i wkropliłam DMF (1.46 g, 20 mmol, 1.5 ml) w bezwodnym eterze dietylowym (8 ml), po czym ogrzałam do temperatury pokojowej i mieszałam przez 3 godziny, reakcję zakończyłam przez dodanie wodnego roztworu  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 ml). Ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x20 ml), przemyłam solanką (1x20 ml), fazę organiczną osuszyłam nad  $\text{MgSO}_4$ , produkt oczyszczałam przez krystalizację z  $\text{CCl}_4$ , wydajność 1.5 g, 61%.



T.t. 92-94 °C (EtOH); lit 92-93 °C (EtOH);<sup>206</sup>  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.48-7.63 (m, 3H), 7.71-7.80 (m, 2H), 7.87-7.94 (m, 2H), 8.00-8.06 (m, 1H), 8.17-8.23 (m, 1H), 10.85 (s, 1H).<sup>207</sup>

### Deformylowanie 2-fenylosulfonylo-benzaldehydu

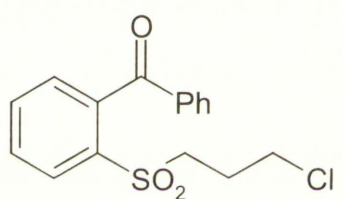
Do roztworu 2-fenylosulfonylo-benzaldehydu (123 mg, 0.5 mmol) w THF (5 ml) schłodzonego do temperatury -75 °C wkropliłam *t*-BuOK (112 mg, 1 mmol, w 2 ml THF). Po 30 minutach w -75 °C mieszaninę ogrzałam do temperatury pokojowej i dodałam wodny roztwór  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , mieszaninę ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 25 ml), połączone fazy organiczne przemyłam solanką i suszyłam  $\text{MgSO}_4$ . Odparowałam



rozpuszczalnik, a mieszaninę oczyszczałam za pomocą krystalizacji z EtOH, otrzymałam sulfon difenylowy z wydajnością 103 mg, 95%.

### Otrzymywanie {2-[(3-chloropropyl)sulfonyl]fenilo}(fenylo)metanonu (**12**)

Do roztworu chlorku 2-[(3-chloropropyl)sulfonyl]benzoilu (2.81 g, 10 mmol) w THF (60 ml) zawierającego jodek miedzi (1.91 g, 10 mmol) i oziębionego do  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , powoli wkropiłam bromek fenylomagnezowy (3.34 ml, 10 mmol, roztwór 3M w THF). Mieszaninie pozwoliłam ogrzać się do temperatury pokojowej i mieszałam przez kolejne 2 godziny. Dodałam 5% wodnego roztworu HCl (60 ml), następnie wodnego roztworu amoniaku (60 ml) i ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x50 ml), fazę organiczną osuszyłam nad  $\text{MgSO}_4$ , produkt oczyszczałam przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/AcOEt), a następnie krystalizację z EtOH. Otrzymałam {2-[(3-chloropropyl)sulfonyl]fenilo}(fenylo)metanon (**12**), 2.09 g, 65%,



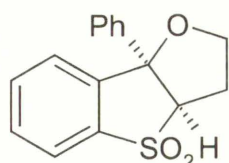
T.t.  $99-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  (EtOH);  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.20-2.34$  (m, 2H),  $3.54-3.69$  (m, 4H),  $7.39-7.51$  (m, 3H),  $7.57-7.66$  (m, 1H),  $7.68-7.74$  (m, 2H),  $7.76-7.84$  (m, 2H),  $8.08-8.16$  (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.70, 42.72, 55.23, 128.53, 130.03, 130.42, 130.62, 133.09, 133.94, 136.31, 137.94, 140.54, 144.41, 161.05$ ; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3319, 3094, 2962, 1668, 1595, 1581, 1450, 1312, 1293, 1271, 1196, 1152, 1115, 936, 780, 771, 709, 634, 569, 537; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 245(25), 240(28), 213(36), 182(74), 169(37), 152(55), 105(100), 77(72); HRMS (ESI) obliczone dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClO}_3\text{SNa}$ : 345.0323, znalezione: 345.0327; anal. elem. obliczone dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClO}_3\text{S}$ : C 59.53, H 4.68, Cl 10.98, S 9.93, znalezione: C 59.37, H 4.79, Cl 10.96, S 10.04.

### Reakcja {2-[(3-chloropropyl)sulfonyl]fenilo}(fenylo)metanonu (**12**) w THF

Roztwór {2-[(3-chloropropyl)sulfonyl]fenilo}(fenylo)metanonu (**12**) (161 mg, 0.5 mmol) w THF (5 ml) schłodziłam do  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , wkropiłam roztwór *t*-BuOK (112 g, 1 mmol) w THF (2 ml), mieszałam przez 30 minut w  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , po czym ogrzałam do temperatury pokojowej. Po upływnie 30 minut reakcję zakończyłam przez dodanie wodnego roztworu  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml). Ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x20 ml), przemyłam solanką (1x20 ml), fazę organiczną osuszyłam nad  $\text{MgSO}_4$ , produkt oczyszczałam przy



pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/AcOEt). Otrzymałam 1,1-dwutlenek 2-(2-chloroetylo)-3-fenilo-2,3-dihydro-1-benzotiofen-3-ol (**12a**), 95 mg, 68%.

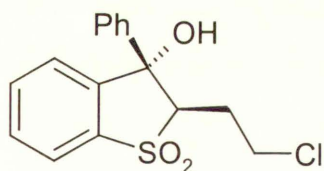


T.t. 118-119 °C (EtOH);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.37-2.57 (m, 1H), 2.71-2.84 (m, 1H), 3.66-3.78 (m, 1H), 3.95 (dd,  $J$  = 2.4, 9.4 Hz, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 7.23-7.48 (m, 6H), 7.53-7.65 (m, 2H), 7.72-7.82 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 29.73,

68.14, 71.12, 90.89, 120.53, 125.37, 127.07, 128.11, 128.63, 130.74, 134.49, 139.45, 140.44, 141.92; IR (film  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3082, 2970, 2862, 1449, 1297, 1175, 1144, 1121, 1055, 986, 767, 759, 748, 705, 560, 509, 495; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 286( $\text{M}^+$ , 20), 239(41), 213(100), 178(26), 165(61), 136(24), 115(26), 105(18), 77(21); HRMS (ESI) obliczone dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{SNa}$ : 309.0556, znalezione: 309.0560; anal. elem. obliczone dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$ : C 67.11, H 4.93, S 11.20, znalezione: C 67.19, H 4.94, S 11.35.

### Reakcja {2-[(3-chloropropilo)sulfonylo]fenilo}(fenilo)metanonu (**12**) w EtOH

Do roztworu {2-[(3-chloropropilo)sulfonylo]fenilo}(fenilo)metanonu (**12**) (161 mg, 0.5 mmol) w EtOH (5 ml) wkropiłam roztwór *t*-BuOK (112 g, 1 mmol) w EtOH (2 ml) w temperaturze pokojowej, następnie mieszałam przez 90 minut, po upływie tego czasu reakcję zakończyłam przez dodanie wodnego roztworu  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml). Ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x20 ml), przemyłam solanką (1x20 ml), fazę organiczną osuszyłam nad  $\text{MgSO}_4$ , produkt oczyszczałam przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/AcOEt). Otrzymałam 8b-fenilo-2,3,3a,8b-tetrahydro[1]benzotieno[3,2-*b*]furano-4,4-dion (**12a**), 85 mg, 60% oraz 2-(2-chloroetylo)-3-fenilo-2,3-dihydro-1-benzotiofen-3-olo-1,1-dion 61 mg, 38%.



T.t. 124-125 °C (EtOH);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.81-2.09 (m, 2H), 2.95 (brs, 1H), 3.67 (dd,  $J$  = 5.8, 7.1 Hz, 1H), 4.02 (dd,  $J$  = 5.8, 8.7 Hz, 1H), 7.22-7.36 (m, 5H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.57-7.71 (m 2H), 7.80-7.87 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$

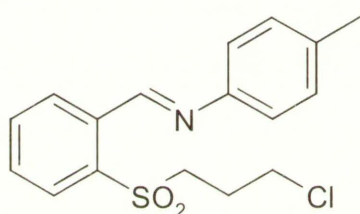
NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28.37, 41.30, 69.28, 80.16, 121.08, 125.81, 126.43, 128.37, 128.46, 130.72, 134.65, 138.36, 139.54, 143.66; IR (film  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3460, 3061, 2923, 1496, 1449, 1298, 1152, 1123, 1042, 763, 749, 702, 589, 562, 544, 506; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 322( $\text{M}^+$ , <1), 304(19), 273(10), 213(100), 195(56), 181(14), 165(9), 152(14), 105(20), 77(22); HRMS (ESI) obliczone dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClO}_3\text{SNa}$ : 345.0323, znalezione: 345.0307; anal. elem. obliczone dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClO}_3\text{S}$ : C 59.53, H 4.68, Cl 10.98, S, 9.93, znalezione: C 59.51, H 4.85, Cl 10.82, S, 9.88.

Gdy reakcję {2-[(3-chloropropyl)sulfonylo]fenylo}(fenylo)metanonu (**12**) (161 mg, 0.5 mmol) w EtOH (5 ml) w obecności *t*-BuOK (112 g, 1 mmol) w EtOH (2 ml) prowadziłam przez 22 h w temperaturze pokojowej otrzymałam wyłącznie 8b-fenyl-2,3,3a,8b-tetrahydro[1]benzotieno[3,2-b]furano-4,4-dion (**12a**). Wydajność 140 mg, 99%.

#### Procedura ogólna otrzymywania imin:

Mieszaninę sulfonu 3-chloropropylowo *o*-formylofenylowego (494 mg, 2 mmol), aminy (2 mmol) i bezwodnego MgSO<sub>4</sub> (962 mg, 8 mmol) w toluenie (10 ml) mieszałam przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Odsączyłam MgSO<sub>4</sub>, odparowałam rozpuszczalnik, krystaliczne iminy krystalizowałam z EtOH, a oleje używałam bez dalszego oczyszczania.

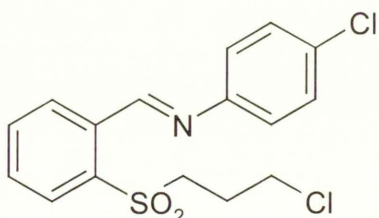
#### [2-(3-Chloro-propano-1-sulfonylo)-benzylideno]-*p*-tolylo-amina (**13**)



Wydajność 100 %; t.t. 88-90 °C (EtOH); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.19-2.26 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.32-3.36 (m, 2H), 3.61 (t, *J*(H,H) = 6.2 Hz, 2H), 7.23 (m, 4H), 7.65 (dt, *J*(H,H) = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 8.08 (dd, *J*(H,H) = 1.1, 7.9 Hz, 1H), 8.39 (dd,

*J*(H,H) = 1.1, 7.8 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.06, 25.64, 42.52, 54.71, 121.25, 129.49, 129.93, 130.06, 130.78, 134.12, 135.78, 137.15, 137.94, 148.48, 155.32; IR (KBr, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3064, 3023, 2970, 2921, 1618, 1562, 1506, 1463, 1438, 1311, 1290, 1147, 1114, 1059, 1019, 962, 840, 819, 776, 750, 708, 635, 600, 541, 523, 496; MS (EI 70eV) *m/z* (%): 335 (M<sup>+</sup>, 65), 286(21), 229(61), 195(72), 153(97), 106(100), 91(57), 65(56), 41(43); HRMS (EI) obliczone dla C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>S: 335.0747, znalezione: 335.0734; anal. elem. obliczone dla C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>S: C 60.80, H 5.40, Cl 10.56, N 4.17, S 9.55, znalezione: C 60.76, H 5.46, Cl 10.51, N 4.01, S 9.62.

#### (4-Chloro-fenyl)-[2-(3-chloro-propano-1-sulfonylo)-benzylideno]-amina (**14**)



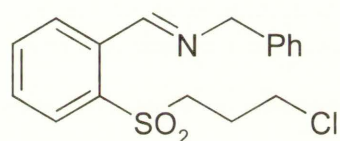
Wydajność 100 %; t.t. 80-82 °C (EtOH); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.21-2.27 (m, 2H), 3.32-3.36 (m, 2H), 3.63 (t, *J*(H,H) = 6.1 Hz, 2H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.68 (dt, *J*(H,H) = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.77 (t, *J*(H,H) = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*(H,H) = 1.2,

7.8 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J*(H,H) = 7.8 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 25.59, 42.54, 54.77, 122.58, 129.44, 129.55, 130.17, 131.21, 132.69, 134.19, 135.34,



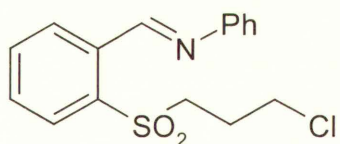
138.20, 149.53, 156.74; IR (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3065, 2965, 1616, 1561, 1486, 1312, 1290, 1262, 1188, 1147, 1113, 1091, 1059, 878, 832, 757, 722, 591, 570, 540, 520; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 355 ( $M^+$ , 5), 229(52), 213(50), 178(45), 153(72), 126(51), 111(41), 75(53), 41(100); HRMS (ESI) obliczone dla  $C_{16}H_{15}Cl_2NO_2SNa$ : 378.0093, znalezienie: 378.0100; anal. elem. obliczone dla:  $C_{16}H_{15}Cl_2NO_2S$ : C 53.94, H 4.24, Cl 19.90, N 3.93, S 9.00, znalezienie: C 53.83, H 4.10, Cl 19.72, N 3.80, S 9.16.

### Benzyl-[2-(3-chloro-propano-1-sulfonylo)-benzylideno]-amina (15)



Wydajność 100 %; olej;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.13-2.19 (m, 2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.56 (t,  $J(\text{H,H}) = 6.2$  Hz, 2H), 4.90 (d,  $J(\text{H,H}) = 1.2$  Hz, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.36 (d,  $J(\text{H,H}) = 4.4$  Hz, 4H), 7.60 (dt,  $J(\text{H,H}) = 1.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.69 (dt,  $J(\text{H,H}) = 1.0, 7.6$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J(\text{H,H}) = 1.0, 7.8$  Hz, 1H), 8.16 (dd,  $J(\text{H,H}) = 1.2, 7.7$  Hz, 1H), 9.24 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 25.49, 42.54, 54.54, 65.45, 127.29, 128.23, 128.63, 129.60, 129.78, 130.46, 134.05, 135.81, 137.53, 138.50, 158.71; IR (film  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3064, 3029, 2923, 1634, 1495, 1453, 1309, 1149, 1119, 1062, 1027, 754, 700, 597, 569, 539, 510; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 335( $M^+$ , 3), 258(7), 194(14), 150(9), 118(8), 106(8), 91(100), 65(16), 41(13); HRMS (EI) obliczone dla  $C_{17}H_{18}ClNO_2S$ : 335.0747, znalezienie: 335.0758; anal. elem. obliczone dla  $C_{17}H_{18}ClNO_2S$ : C 60.80, H 5.40, Cl 10.56, N 4.17, S 9.55, znalezienie: C 60.66, H 5.35, Cl 10.37, N 4.02, S 9.61.

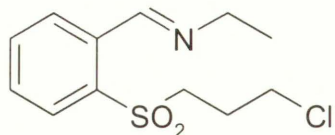
### [2-(3-Chloro-propano-1-sulfonylo)-benzylideno]-fenylo-amina



Wydajność 100 %; olej;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.20-2.26 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 2H), 3.61 (t,  $J(\text{H,H}) = 6.2$  Hz, 2H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.67 (dt,  $J(\text{H,H}) = 1.4, 7.7$  Hz, 1H), 7.77 (t,  $J(\text{H,H}) = 7.8$  Hz, 1H), 8.08 (dd,  $J(\text{H,H}) = 1.3, 7.7$  Hz, 1H), 8.40 (dd,  $J(\text{H,H}) = 1.3, 7.8$  Hz, 1H), 9.39 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 25.66, 42.54, 54.78, 121.25, 127.05, 129.34, 129.62, 130.13, 131.01, 134.20, 135.62, 138.10, 151.07, 156.46; IR (film  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3064, 2965, 1592, 1488, 1309, 1190, 1149, 1116, 768, 694, 598; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 321 ( $M^+$ , 22), 229(35), 179(82), 153(50), 92(58), 77(100), 51(58), 41(73); HRMS (EI) obliczone dla  $C_{16}H_{16}ClNO_2S$ : 321.0590, znalezienie: 321.0582,

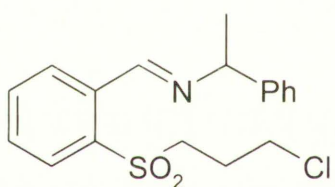


### [2-(3-Chloro-propano-1-sulfonylo)-benzylideno]-ethylo-amina (16)



Wydajność 100 %; olej;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.33 (t,  $J(\text{H,H}) = 7.3$  Hz, 3H), 2.18-2.24 (m, 2H), 3.29-3.33 (m, 2H), 3.63 (t,  $J(\text{H,H}) = 6.2$  Hz, 2H), 3.75 (dq,  $J(\text{H,H}) = 1.5, 7.3$  Hz, 2H), 7.59 (dt,  $J(\text{H,H}) = 1.4, 7.9$  Hz, 1H), 7.69 (dt,  $J(\text{H,H}) = 1.0, 7.7$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J(\text{H,H}) = 1.3, 7.9$  Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J(\text{H,H}) = 1.3, 7.7$  Hz, 1H), 9.14 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16.03, 25.57, 42.61, 54.48, 56.15, 129.47, 129.77, 130.25, 134.08, 136.06, 137.34, 157.30; IR (film  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 2971, 2933, 1636, 1442, 1309, 1150, 1119, 767, 598, 570, 540; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 273 ( $\text{M}^+$ , <1), 196(100), 152(55), 131(23), 103(74), 77(13), 44(54); HRMS (ESI) obliczone dla  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{SNa}$ : 296.0483, znalezione: 296.0496; anal. elem. obliczone dla:  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}$ : C 52.65, H 5.89, Cl 12.95, N 5.12, S 11.71, znalezione: C 52.53, H 5.81, Cl 12.71, N 4.87, S 11.78.

### [2-(3-Chloro-propano-1-sulfonylo)-benzylideno]-(1-fenyl-ethyl)-amina



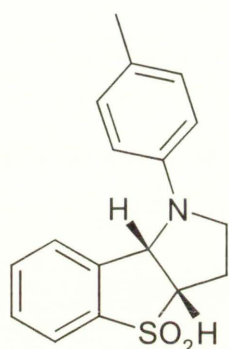
Wydajność 100 %; olej;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.64 (d,  $J(\text{H,H}) = 6.6$  Hz, 3H), 2.10-2.17 (m, 2H), 3.18-3.23 (m, 2H), 3.52 (dt,  $J(\text{H,H}) = 2.2, 6.2$  Hz, 2H), 4.69 (q,  $J(\text{H,H}) = 6.6$  Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.59 (dt,  $J(\text{H,H}) = 1.4, 7.8$  Hz, 1H), 7.69 (dt,  $J(\text{H,H}) = 1.1, 7.7$  Hz, 1H), 8.02 (dd,  $J(\text{H,H}) = 1.3, 7.8$  Hz, 1H), 8.15 (dd,  $J(\text{H,H}) = 1.3, 7.7$  Hz, 1H), 9.22 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 24.33, 25.49, 42.54, 54.52, 70.13, 126.72, 127.19, 128.21, 128.59, 129.02, 129.72, 130.32, 134.07, 136.07, 137.42, 144.28, 156.66; IR (film  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 2971, 2928, 1633, 1451, 1316, 1150, 1120, 764, 700, 596, 533; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 349 ( $\text{M}^+$ , 1), 272(6), 208(6), 168(9), 150(6), 105(100), 77(13), 41(9); HRMS (EI) obliczone dla  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2\text{S}$ : 349.0903, znalezione: 349.0915; anal. elem. obliczone dla:  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2\text{S}$ : C 61.79, H 5.76, Cl 10.13, N 4.00, S 9.16, znalezione: C 61.94, H 5.74, Cl 10.11, N 3.91, S 9.36.

#### Procedura ogólna reakcji iminy z *t*-BuOK:

Do roztworu iminy (0.5 mmol) w THF (5 ml) schłodzonego do temperatury  $-75$  °C wkropiłam *t*-BuOK (112 mg, 1 mmol, w 1 ml THF). Po 30 minutach w  $-75$  °C mieszaninę ogrzałam do temperatury pokojowej i mieszałam przez kolejne 30 min. Po tym czasie dodałam roztwór  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , mieszaninę ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 25$  ml),

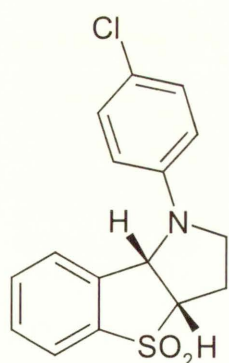
połączone fazy organiczne przemyłam solanką i suszyłam MgSO<sub>4</sub>. Odparowałam rozpuszczalnik, a następnie produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu).

**3-*p*-Tolyl-2,3,3a,8a-tetrahydro-1*H*-8-thia-3-aza-cyclopenta[*a*]indene 8,8-dioxide (13a)**



Wydajność 83 %; t.t. 234-236 °C (EtOH); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.32 (s, 3H), 2.40 (dq, *J*(H,H) = 8.8, 13.6 Hz, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H), 3.41 (dt, *J*(H,H) = 7.0, 8.8 Hz, 1H), 3.52 (ddd, *J*(H,H) = 3.7, 8.8, 9.3 Hz, 1H), 4.09 (dt, *J*(H,H) = 7.1, 8.8 Hz, 1H), 5.63 (d, *J*(H,H) = 7.1 Hz, 1H), 6.76-6.80 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 3H), 7.72-7.76 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.28, 26.69, 48.70, 61.94, 62.95, 113.04, 121.80, 127.03, 127.69, 130.00, 130.13, 133.94, 137.50, 140.11, 145.16; IR (KBr, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3031, 2921, 2842, 1618, 1516, 1478, 1358, 1327, 1292, 1256, 1184, 1143, 1114, 835, 801, 763, 594, 570, 533, 506; MS (EI 70eV) *m/z* (%): 299 (M<sup>+</sup>, 100), 234(50), 208(33), 133(42), 118(72), 91(46), 65(20); HRMS (EI) obliczone dla C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S: 299.0980, znaleziono: 299.0986; anal. elem. obliczone dla: C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S: C 68.20, H 5.72, N 4.68, S 10.71, znaleziono: C 68.21, H 5.73, N 4.60, S 10.72.

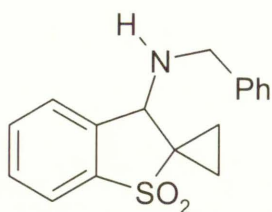
**3-(4-Chloro-fenyl)-2,3,3a,8a-tetrahydro-1*H*-8-thia-3-aza-cyclopenta[*a*]indene 8,8-dioxide (14a)**



Wydajność 70%; t.t. 243-245 °C (EtOH); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.41 (dq, *J*(H,H) = 8.8, 13.7 Hz, 1H), 2.54-2.61 (m, 1H), 3.42 (dt, *J*(H,H) = 7.1, 8.8 Hz, 1H), 3.52 (ddd, *J*(H,H) = 3.7, 8.4, 8.8 Hz, 1H), 4.11 (dt, *J*(H,H) = 7.1, 8.8 Hz, 1H), 5.63 (d, *J*(H,H) = 7.1 Hz, 1H), 6.76-6.80 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.73-7.77 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.62, 48.62, 61.73, 62.95, 114.02, 122.03, 123.29, 126.81, 129.50, 130.29, 134.09, 137.56, 139.48, 145.74; IR (KBr, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 2858, 1597, 1494, 1476, 1360, 1296, 1258, 1188, 1144, 1115, 1096, 835, 807, 769, 705, 584, 533; MS (EI 70eV) *m/z* (%): 319(M<sup>+</sup>, 100), 254(54), 228(26), 153(50), 138(79), 129(33), 115(54), 103(18), 75(25); HRMS (EI) obliczone dla C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>2</sub>S: 319.0434, znaleziono: 319.0432.

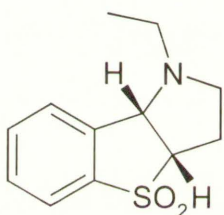


**N-Benzyl-N-(1,1-dwutlenek-3H-spiro[1-benzotiofen-2,1'-cyklopropylo]-3-ylo) aminy (15a)**



Wydajność 48 %; olej;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.11-1.17 (m, 1H), 1.45-1.51 (m, 1H), 1.59-1.64 (m, 1H), 1.66-1.72 (m, 1H), 1.83 (s, 1H), 3.68 (d,  $J(\text{H,H}) = 13.2$  Hz, 1H), 3.89 (d,  $J(\text{H,H}) = 13.2$  Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 4H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.19, 13.85, 45.50, 49.94, 59.63, 121.37, 126.56, 127.28, 128.00, 128.48, 129.65, 133.12, 139.40, 139.47, 139.91; IR (film  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3342, 3063, 3029, 1495, 1453, 1290, 1152, 1115, 1062, 1031, 966, 760, 700, 573; HRMS (ESI) obliczone dla  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{SNa}$ : 322.0872, znalezione: 322.0885.

**3-Ethyl-2,3,3a,8a-tetrahydro-1H-8-thia-3-aza-cyclopenta[*a*]indene 8,8-dioxide (16a)**

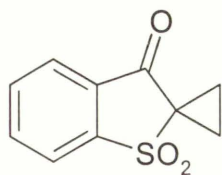


Wydajność 52%; t.t. 70-71 °C (EtOH);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.07 (t,  $J(\text{H,H}) = 7.1$  Hz, 3H), 1.16 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 5.3, 7.5, 9.7$  Hz, 1H), 1.37-1.43 (m, 1H), 1.56 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 5.7, 7.5, 10.7$  Hz, 2H), 1.68 (ddd,  $J(\text{H,H}) = 5.3, 7.5, 10.7$  Hz, 1H), 2.52 (dq,  $J(\text{H,H}) = 7.1, 11.3$  Hz, 1H), 2.73 (dq,  $J(\text{H,H}) = 7.1, 11.3$  Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.80 (d,  $J(\text{H,H}) = 7.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.10, 13.75, 15.48, 40.39, 45.43, 60.27, 121.32, 126.55, 129.55, 133.03, 139.34, 140.13; IR (film  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3341, 2968, 2869, 1466, 1453, 1289, 1152, 1115, 1062, 1034, 969, 760, 724, 574; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 237 ( $\text{M}^+$ , 8), 222(21), 193(100), 151(59), 144(28), 132(88), 118(24), 91(21), 44(75); HRMS (EI) obliczone dla  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ : 237.0824 znalezione: 237.0814; anal. elem. obliczone dla:  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ : C 60.73, H 6.37, N 5.90, S 13.51, znalezione: C 60.65, H 6.28, N 5.82, S 13.68.

**1,1-Dwutlenek 3H-spiro[1-benzotiofen-2,1'-cyklopropylo]-3-onu (17a)**

Do roztworu 2-[(3-chloropropylo)sulfonylo]benzoesu etylu (145 mg, 0.5 mmol) w THF (5 ml) schłodzonego do temperatury -75 °C wkropiłam *t*-BuOK (112 mg, 1 mmol, w 1 ml THF). Po 30 minutach w -75 °C dodałam roztworu  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , mieszaninę ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 25 ml), połączone fazy organiczne przemyłam solanką i suszyłam  $\text{MgSO}_4$ . Odparowałam rozpuszczalnik, a następnie oczyszczałam za pomocą krystalizacji z EtOH.



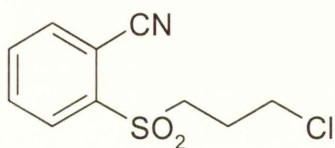


Wydajność 62 %; t.t. 88-90 °C (EtOH);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.88-1.92 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 2H), 7.82 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.0, 7.6 Hz, 1H), 7.94 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 8.02-8.07 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.49, 47.07, 121.66, 124.03, 132.46, 133.83, 136.34, 146.36, 189.27; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3089, 1720, 1587, 1455, 1310, 1294, 1207, 1149, 988, 786, 751, 684, 602, 568; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 208( $\text{M}^+$ , 92), 178(23), 169(20), 152(40), 115(22), 104(100), 76(43), 50(18); HRMS (EI) obliczone dla  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ : 208.0194, znalezione: 208.0193; anal. elem. obliczone dla  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ : C 57.68, H 3.87, S 15.40, znalezione: C 57.53, H 4.03, S 15.18.

### Otrzymywanie 2-(3-chloro-propano-1-sulfonylo)-benzimidazolu (19)

Do wodnego roztworu amoniaku (30 ml, 25%) schłodzonego do temperatury 0 °C powoli wkropiłam surowy chlorek kwasu 2-[(3-chloropropyl)sulfonylo]benzoesowego<sup>18</sup> (6.65 g, 24 mmol) w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml), po zakończeniu wkraplania powoli ogrzałam do temperatury pokojowej i mieszałam przez kolejne 24 godziny. Mieszaninę ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 50 ml), połączone fazy organiczne przemyłam solanką i suszyłam  $\text{MgSO}_4$ . Odparowałam rozpuszczalnik, używałam do kolejnych reakcji bez dalszego oczyszczania.

Amid kwasu 2-[(3-chloropropyl)sulfonylo]benzoesowego rozpuściłam w DMF (15 ml) i powoli wkropiłam roztwór chlorku kwasu cyjanurowego (1.29 g, 7 mmol) w eterze *t*-butylowo-metylowym (38 ml), mieszałam w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Mieszaninę ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 50 ml), połączone fazy organiczne przemyłam solanką i suszyłam  $\text{MgSO}_4$ . Odparowałam rozpuszczalnik, mieszaninę oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu)

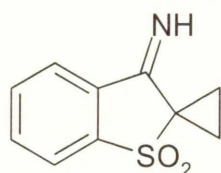


Wydajność 79 %; t.t. 70-71 °C (EtOH);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.26-2.32 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.67 (t,  $J(\text{H,H})$  = 6.2 Hz, 2H), 7.81 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.5, 7.4 Hz, 1H), 7.86 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 1.5, 7.4 Hz, 1H), 8.19 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 1.5, 7.7 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 25.54, 42.42, 52.59, 111.50, 115.44, 130.53, 133.41, 134.02, 135.56, 141.26; IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3089, 2918, 2230, 1315, 1261, 1197, 1155, 1125, 1066, 774, 761, 568, 548; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 151(11), 144(53), 117(15), 103(100), 76(25), 51(13),

41(73), 39(30); HRMS (ESI) obliczone dla  $C_{10}H_{10}ClNO_2SNa$ : 266.0013, znalezienie: 266.0004; anal. elem. obliczone dla:  $C_{10}H_{10}ClNO_2S$ : C 49.28, H 4.14, Cl 14.55, N 5.75, S 13.16, znalezienie: C 49.17, H 4.20, Cl 14.56, N 5.76, S 12.94.

### 1,1-Dwutlenek 3H-spiro[1-benzotiofen-2,1'-cyklopropylo]-3-iminy (19a)

Otrzymałam według procedury reakcji imin z *t*-BuOK.

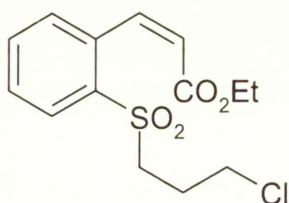


Wydajność 90 %; mieszanina izomerów geometrycznych; t.t. 148-149 °C (EtOH);  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.73-1.76 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 6H), 7.88-7.96 (m, 4H), 8.11-8.16 (m, 2H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.36-8.41 (m, 1H), 10.65 (s, 1H), 11.29 (s, 1H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 16.57, 17.17, 44.45, 44.47, 121.04, 121.35, 122.71, 123.50, 130.51, 133.87, 133.97, 133.98, 134.13, 141.07, 141.56, 165.29, 165.70; IR (KBr,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ ): 3210, 3087, 1638, 1355, 1305, 1152, 1120, 1051, 964, 770, 655, 595, 565, 532, 503; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 207 ( $M^+$ , 90), 151(37), 142(36), 115(46), 103(100), 76(48), 39(30); HRMS (EI) obliczone dla  $C_{10}H_9NO_2S$ : 207,0354, znalezienie: 207.0348; anal. elem. obliczone dla  $C_{10}H_9NO_2S$ : C 57.95, H 4.38, N 6.76, S 15.47, znalezienie: C 58.00, H 4.28, N 6.85, S 15.45.

### Ester etylowy kwasu 3-[2-(3-chloro-propano-1-sulfonylo)-fenylo]-*cis*-akrylowego

Roztwór etoksykarbonylometanofosfonianu dimetylu (392 mg, 2 mmol) oraz sulfonu 3-chloropropylowo *o*-formylofenylowego (494 mg, 2 mmol) w THF (10 ml) oraz stałego  $K_2CO_3$  (828 mg, 8 mmol) mieszałam w temperaturze pokojowej przez 24 godzin, następnie odsączyłam  $K_2CO_3$ , ekstrahowałam  $CH_2Cl_2$  (3x25 ml), przemyłam solanką (1x50 ml) i suszyłam bezwodnym  $MgSO_4$ , odparowałam rozpuszczalnik i oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej.

### Ester etylowy kwasu 3-[2-(3-chloro-propano-1-sulfonylo)-fenylo]-*Z*-akrylowego (20)

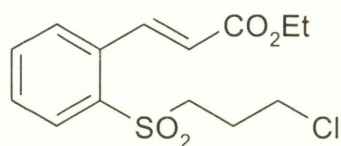


Wydajność 84 %; olej;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.14 (t,  $J(H,H)$  = 7.1 Hz, 3H), 2.09-2.15 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.57 (t,  $J(H,H)$  = 6.3 Hz, 2H), 4.06 (q,  $J(H,H)$  = 7.1 Hz, 2H), 6.20 (d,  $J(H,H)$  = 11.9 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J(H,H)$  = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (t,  $J(H,H)$  = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (dt,  $J(H,H)$  = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.68 (d,  $J(H,H)$  = 11.9 Hz, 1H), 8.02 (dd,  $J(H,H)$  = 1.1, 7.8 Hz, 1H);  $^{13}C$  NMR (125



MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  = 13.96, 25.73, 42.77, 52.80, 60.55, 123.17, 128.69, 129.53, 130.70, 133.48, 135.69, 136.94, 141.99, 165.47; IR (film CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 2982, 1716, 1469, 1404, 1384, 1306, 1203, 1152, 1120, 1027, 803, 768, 601, 570, 524; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 175(53), 147(100), 131(14), 103(16), 91(8), 77(8), 41(10); HRMS (ESI) obliczone dla C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>4</sub>SNa: 339.0428, znalezienie: 339.0422; anal. elem. obliczone dla C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>4</sub>S: C 53.08, H 5.41, Cl 11.19, S 10.12, znalezienie: C 53.06, H 5.30, Cl 11.13, S 10.25.

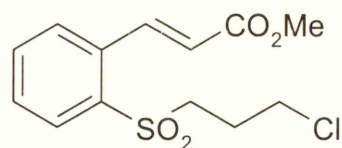
**Ester etylowy kwasu 3-[2-(3-chloro-propano-1-sulfonylo)-fenylo]-*E*-akrylowego (21)**



Wydajność 4 %; olej; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.34 (t,  $J(\text{H,H})$  = 7.1 Hz, 3H), 2.16-2.22 (m, 2H), 3.26-3.30 (m, 2H), 3.60 (t,  $J(\text{H,H})$  = 6.2 Hz, 2H), 4.29 (q,  $J(\text{H,H})$  = 7.1 Hz, 2H), 6.39 (d,  $J(\text{H,H})$  = 15.9 Hz, 1H), 7.57 (dt,  $J(\text{H,H})$  = 1.5,

7.5 Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 8.08 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 8.55 (d,  $J(\text{H,H})$  = 15.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.26, 25.62, 42.59, 53.47, 60.98, 124.37, 128.88, 129.99, 130.25, 134.21, 135.00, 137.23, 139.78, 165.65; IR (film CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 2982, 1715, 1637, 1468, 1367, 1319, 1272, 1185, 1150, 1117, 1039, 768, 602, 570, 543; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 175(43), 147(100), 131(17), 103(16), 91(8), 77(8), 41(17); HRMS (ESI) obliczone dla C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>4</sub>SNa: 339.0428, znalezienie: 339.0439; anal. elem. obliczone dla C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>4</sub>S: C 53.08, H 5.41, Cl 11.19, S 10.12, znalezienie: C 53.27, H 5.41, Cl 11.13, S 10.11.

**Ester metylowy kwasu 3-[2-(3-chloro-propano-1-sulfonylo)-fenylo]-*Z*-akrylowego (22)**



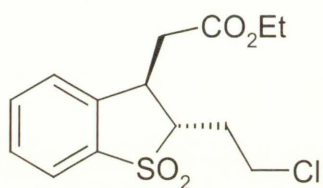
Wydajność 6 %; olej; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.16-2.23 (m, 2H), 3.27-3.31 (m, 2H), 3.61 (t,  $J(\text{H,H})$  = 6.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.41 (d,  $J(\text{H,H})$  = 15.9 Hz, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.66-7.72 (m, 2H), 8.10 (dd,  $J(\text{H,H})$  = 1.0,

7.7 Hz, 1H), 8.58 (d,  $J(\text{H,H})$  = 15.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 25.63, 42.56, 52.06, 53.48, 123.87, 128.89, 130.06, 130.29, 134.23, 134.90, 137.20, 140.05, 166.07; IR (film CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 2953, 1720, 1637, 1468, 1436, 1322, 1273, 1200, 1149, 1118, 768, 602, 570, 542; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 161(100), 149(11), 131(10), 118(19), 102(18), 76(10), 40(55); HRMS (ESI) obliczone dla C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>4</sub>SNa: 325.0272, znalezienie: 325.0270.



**Ester etylowy kwasu [2-(2-chloro-etylo)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H- $\lambda^6$ -benzo[*b*]tiofen-3-ylo]-octowego 20a**

Do roztworu estru etylowego kwasu 3-[2-(3-chloro-propano-1-sulfonylo)-fenylo]-Z-akrylowego (**20**) (135 mg, 0.43 mmol) w THF (5 ml) schłodzonego do temperatury  $-75$  °C wkropiłam *t*-BuOK (95 mg, 0.85 mmol, w 1 ml THF). Po 1 godzinie w  $-75$  °C mieszaninę ogrzałam do temperatury pokojowej i dodałam roztworu  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Mieszaninę ekstrahowałam  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 25$  ml), połączone fazy organiczne przemyłam solanką i suszyłam  $\text{MgSO}_4$ . Odparowałam rozpuszczalnik, a następnie oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu).



Wydajność 74 %; olej,  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.27 (t,  $J(\text{H,H}) = 7.2$  Hz, 3H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.82 (dd,  $J(\text{H,H}) = 5.5, 16.9$  Hz, 1H), 2.95 (dd,  $J(\text{H,H}) = 7.7, 16.9$  Hz, 1H), 3.56-3.66 (m, 2H), 3.79-3.88 (m,

2H), 4.20 (q,  $J(\text{H,H}) = 7.2$  Hz, 2H), 7.40 (dq,  $J(\text{H,H}) = 0.8, 7.7$  Hz, 1H), 7.51 (tt,  $J(\text{H,H}) = 0.8, 7.6$  Hz, 1H), 7.61 (dt,  $J(\text{H,H}) = 1.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.75 (dt,  $J(\text{H,H}) = 0.6, 7.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.14, 32.33, 38.66, 40.81, 41.45, 61.34, 62.91, 121.99, 126.23, 129.48, 133.94, 137.96, 138.94, 170.94; IR (film  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 2982, 1731, 1296, 1190, 1155, 1127, 761, 576, 542; MS (EI 70eV)  $m/z$  (%): 316( $\text{M}^+$ , 3), 271(19), 229(16), 142(89), 128(100), 115(45), 103(22), 88(27), 77(19); HRMS (EI) obliczone dla  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}_4\text{S}$ : 316.0536, znalezione: 316.0545; anal. elem. obliczone dla  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}_4\text{S}$ : C 53.08, H 5.41, Cl 11.19, S 10.12, znalezione: C 52.88, H 5.51, Cl 11.10, S 10.14.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Mąkosza, M., Winiarski, J., *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 282.
- <sup>2</sup> Mąkosza, M., Wojciechowski, K., *Liebigs Annalen Receuil*, **1997**, 1805.
- <sup>3</sup> Mąkosza, M., Kwast, A., *J. Phys. Org. Chem.*, **1998**, *11*, 341.
- <sup>4</sup> (a) Darzens, G., *Compt. Rend.*, **1904**, *139*, 1214, (b) Darzens, G. *Compt. Rend.*, **1906**, *142*, 214 (c) Berti, G., *Top. Stereochem.*, **1973**, *7*, 93.
- <sup>5</sup> McCoy, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 6568.
- <sup>6</sup> McCoy, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 6416.
- <sup>7</sup> Kirmse, W., *Carbene Chemistry*, Academic Press, New York, **1971**.
- <sup>8</sup> Bartch, R., Zavada, J., *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 453.
- <sup>9</sup> Mann, J., in *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, Ed. B. Trost, **1991**, *3*, p 839.
- <sup>10</sup> (a) Favorskii, A. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **1905**, *37*, 643. (b) Boyer, L., Brazzillo, J., Forman, M., Zanoni, B., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7611. (c) Guijarro, D., Yus, M., *Curr. Org. Chem.*, **2005**, *9*, 1713.
- <sup>11</sup> (a) Ramberg, L., Bäcklund, B. *Arkiv Kemi Mineral Geol.*, **1940**, *13A*, 1940. (b) Paquette, L., *Org. React.*, **1977**, *25*, 1.
- <sup>12</sup> Hartman, G., Hartman, R., *Synthesis*, **1982**, 504.
- <sup>13</sup> Fleming, F., Shook, B., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 1.
- <sup>14</sup> Wendisch, D., in *Houben-Weyl, Vol. IV/3*, Thieme, Stuttgart, **1971**, p 89.
- <sup>15</sup> Fleming, F., Gudiapti, V., Steward, O., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 3943.
- <sup>16</sup> Mąkosza, M., Przyborowski, J., Klajn, R., Kwast, A., *Synlett*, **2000**, *12*, 1773.
- <sup>17</sup> (a) Mąkosza, M., Fedoryński, M. *Catalysis Reviews*, **2003**, *45*, 321, (b) Dehmlow, E. V., Dehmlow, S. S. *Phase Transfer Catalysis*, Verlag-Chemie, Weinheim, 3rd Ed. **1993**, (c) Starks, C. M., Liotta, C. L., Halpern, M. *Phase Transfer Catalysis, Fundamentals, Applications and Industrial Perspectives*, Chapman & Hall, N. Y. **1994**.
- <sup>18</sup> Judka, M., Praca doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN: Warszawa 2004.
- <sup>19</sup> Barbasiewicz, M., Praca doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN: Warszawa 2005.
- <sup>20</sup> (a) Gronert, S., Azizian, K., Friedman, M. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 3220. (b) Habusha, U., Rozenal, E., Hoz, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 15006.
- <sup>21</sup> Mąkosza, M., Judka, M., *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 4234.
- <sup>22</sup> Barbasiewicz, M., Mąkosza, M., *Synthesis*, **2006**, 1190.
- <sup>23</sup> Mąkosza, M., Judka, M., *Synthesis*, **2003**, 820.

- 
- <sup>24</sup> Gupton, J. T., Laymann, W. J., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3683.
- <sup>25</sup> Mąkosza, M., Barbasiewicz, M., Krajewski, D., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2945.
- <sup>26</sup> Komsta, Z., Praca magisterska, Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej i Instytut Chemii Organicznej PAN: Warszawa 2006.
- <sup>27</sup> Mąkosza, M., Bujok, R., *Synlett*, **2008**, 586.
- <sup>28</sup> Mąkosza, M., Judka, M., *Helv. Chim. Acta*, **2005**, *88*, 1676.
- <sup>29</sup> Mąkosza, M., Judka, M., *Synlett*, **2004**, 717.
- <sup>30</sup> Judka, M., Wojtasiewicz, A., Danikiewicz, W., Mąkosza, M., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 8902.
- <sup>31</sup> Hou, X.-L., Yang, Z., Wong, H. N. C., *Prog. Heterocycl. Chem.*, **2002**, *14*, 139.
- <sup>32</sup> Nicotra, F., *Top. Curr. Chem.*, **1997**, *187*, 55.
- <sup>33</sup> Westley, J. W., Ed., *Polyether Antibiotics*, Marcel Decker: New York, 1982, Vols. 1 and 2.
- <sup>34</sup> Garner, P., Nucleoside Antibiotics In *Studies in Natural Product Chemistry*, Atta-Yr-Rhaman, Ed., Elsevier: Amsterdam, 1988, Vol. 1, Part A, pp 397.
- <sup>35</sup> Garcia-Morena, I. M., Rodriguez-Lucena, D., Ortiz-Mellet, C., Garcia-Fernandez, J. M., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2003.
- <sup>36</sup> Kam, T., Sim, K., Lim, T., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 4721.
- <sup>37</sup> O'Hagan, A., *Nat. Prod. Rep.*, **2000**, *17*, 435.
- <sup>38</sup> Wolfe, J. P., Rossi, M. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 1621.
- <sup>39</sup> Hay, M. B., Harding, A. R., Wolfe, J. P., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 3099.
- <sup>40</sup> Bertrand, M. B., Wolfe, J. P., *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6447.
- <sup>41</sup> Trend, R. M., Ramtohl, Y. K., Ferreira, E. M., Stoltz, B. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 2892.
- <sup>42</sup> Sheng, Y., Musaev, D. G., Reddy, K. S., McDonald, F. E., Morokuma, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4149.
- <sup>43</sup> Hoffmann-Röder, A., Krause, N., *Org Lett.*, **2001**, *3*, 2537.
- <sup>44</sup> Utsunomiya, M., Kawatsura, M., Hartwig, J. F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5965.
- <sup>45</sup> Miller, K. J., Kitagawa, T. T., Abu-Omar, M. M., *Organometallics*, **2001**, *202*, 4403.
- <sup>46</sup> Qian, H., Han, X., Widenhoefer, R. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9536.
- <sup>47</sup> Michael, F. E., Cochran, B. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4246.
- <sup>48</sup> Zhang, J., Yang, C.-G., He, C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1798.
- <sup>49</sup> Han, X., Widenhoefer, R. A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1747.



- 
- <sup>50</sup> Bender, C. F., Widenhofer, R. A., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5303.
- <sup>51</sup> Hamilton, G. L., Kang, E. J., Mba, M., Toste, F. D., *Science*, **2007**, *317*, 496.
- <sup>52</sup> LaLonde, R. L., Sherry, B. D., Kang, E. J., Toste, F. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 2452.
- <sup>53</sup> Zhang, Z., Liu, C., Kinder, R. E., Han, X., Q, H., Widenhofer, R. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9066.
- <sup>54</sup> Shi, M., Liu, L.-P., Tang, J., *Org Lett.*, **2006**, *8*, 4043.
- <sup>55</sup> Young, I. S., Williams, J. L., Kerr, M. A., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 953.
- <sup>56</sup> Kobayashi, J., Watanabe, D., Kawasaki, N., Tsuda, M., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 9236.
- <sup>57</sup> Carson, C. A., Kerr, M. A., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8242.
- <sup>58</sup> Kang, Y.-B., Tang, Y., Sun, X.-L., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 299.
- <sup>59</sup> Komeyama, K., Morimoto, T., Takaki, K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2938.
- <sup>60</sup> Payne, G. B., *J. Org Chem.*, **1962**, *27*, 3819.
- <sup>61</sup> Moulines, J., Charpentier, P., Bats, J.-P., Nuhrich, A., Lamidey, A.-M., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 487.
- <sup>62</sup> Katsuki, T., Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5974.
- <sup>63</sup> Schomaker, J. M., Reddy, P. V., Borhen, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 13600.
- <sup>64</sup> Schomaker, J. M., Bhattacharjee, S., Yan, J., Borhen, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 1996.
- <sup>65</sup> Angle, S. R., El-Said, N. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 3608.
- <sup>66</sup> Alvarez-Manzaneda, E. J., Chaboun, R., Alvarez, E., Cabrera, E., Alvarez-Manzaneda, R., Haidour, A., Ramos, J. M., *Synlett*, **2006**, 1829.
- <sup>67</sup> Miyaura, N., Suzuki, A., *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457.
- <sup>68</sup> Hiyama, T., Hatanaka, Y., *Pure Appl. Chem.*, **1994**, *66*, 1471.
- <sup>69</sup> Heck, R. F., Nolley Jr, J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5518.
- <sup>70</sup> Milstein, D., Stille, J. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3636.
- <sup>71</sup> Negishi, E.-I., Baba, S., *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, **1976**, 596.
- <sup>72</sup> Tamao, K., Sumitani, K., Kiso, Y., Zembayashi, M., Fujioka, A., Kodma, S.-I., Nakajima, I., Minato, A., Kumada, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, *49*, 1958.
- <sup>73</sup> Michelet, V., Toullec, P.Y., Genet, J.-P., *Angew. Chem Int Ed.*, **2008**, *47*, 4268.
- <sup>74</sup> Trost, B. M., Lautens, M., Hung, M. H., Carmichael, C. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7641.
- <sup>75</sup> Trost, B. M., Frederiksen, M. U., Rudd, M. T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 6630.

- 
- <sup>76</sup> Grigg, R., Stevenson, P., Worakun, T., *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4967.
- <sup>77</sup> Chatani, N., Inoue, H., Morimoto, T., Muto, T., Murai, S., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4433.
- <sup>78</sup> Zhang, L., Sun, J., Kozmin, S. A., *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 2271.
- <sup>79</sup> Fürstner, A., Davies, P. W., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 3410.
- <sup>80</sup> Douin, J. D., Boaventura, M.-A., Conia, J.-M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1726.
- <sup>81</sup> Sturla, S. J., Kablaoui, N. M., Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 1976.
- <sup>82</sup> Nishikawa, T., Shinobuko, H., Oshima, K., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2795.
- <sup>83</sup> Fürstner, A., Martin, R., Majima, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 12236.
- <sup>84</sup> Shibata, T., *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 2328.
- <sup>85</sup> Trost, B. M., Tour, J. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5268.
- <sup>86</sup> Macomber, D.W., Rausch, M. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 5325.
- <sup>87</sup> Harrison, T. J., Dake, G. R., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 5023.
- <sup>88</sup> Chatani, N., Inoue, H., Kotsuma, T., Murai, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10294.
- <sup>89</sup> Miyanohana, Y., Chatani, N., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2155.
- <sup>90</sup> Aubert, C., Buisine, O., Malacaria, M., *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 813.
- <sup>91</sup> Trost, B. M., Toste, F. D., Pinkerton, A. B., *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 2067.
- <sup>92</sup> Fletcher, A. J., Christie, S. D. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1657.
- <sup>93</sup> Zhao, L., Lu, X., Xu, W., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4059.
- <sup>94</sup> Welbes, L. L., Lyons, T. W., Cychosz, K. A., Sanford, M. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 5836.
- <sup>95</sup> Monnier, F., Vovard-Le Bray, C., Castillo, D., Aubert, V., Dérien, S., Dixneuf, P., Toupet, L., Ienco, A., Mealli, C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6037.
- <sup>96</sup> Mamane, V., Gress, T., Krause, H., Fürstner, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 8654.
- <sup>97</sup> Khand, I. U., Knox, G. R., Pauson, P. L., Watts, W. E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 977.
- <sup>98</sup> Khand, I. U., Pauson, P. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 30.
- <sup>99</sup> Prak, K. H., Son, S. U., Chung, Y. K., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2827.
- <sup>100</sup> Shibata, T., Toshida, N., Yamasaki, M., Maekawa, S., Takagi, K., *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 9974.
- <sup>101</sup> Yagi, K., Turitani, T., Shinokubo, H., Oshima, K., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3111.
- <sup>102</sup> Timmons, C., Kattuboina, A., Banerjee, S., Li, G., *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 7151.
- <sup>103</sup> Itho, A., Ozawa, S., Oshima, K., Nozaki, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1981**, *54*, 274.

- 
- <sup>104</sup> Taniguchi, M., Hino, T., Kishi, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4767.
- <sup>105</sup> Douelle, F., Capes, A. S., Greaney, M. F., *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1931.
- <sup>106</sup> Powell, L. H., Docherty, P. H., Hulcoop, D. G., Kemmitt, P. D., Burton, J. W., *Chem. Commun.*, **2008**, 2559.
- <sup>107</sup> March, J., *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> ed., Wiley, New York, 2007.
- <sup>108</sup> Kormos, B. L., Cramer, C. J., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 6375.
- <sup>109</sup> De Wolfe, R. H., Young, W. G., *Chem. Rev.*, **1956**, 56, 753.
- <sup>110</sup> Kepner, R. E., Winstein, S., Young, W. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 115.
- <sup>111</sup> (a) Fukui, K., Fujimoto, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1966**, 39, 2116, Fukui, K., Fujimoto, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1967**, 40, 2018, (b) Fukui, K., *Fortsch. Chem. Forschung* **1970**, 15, 1.
- <sup>112</sup> Anh, N. T., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1968**, 1089.
- <sup>113</sup> Liotta, C. L., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 523.
- <sup>114</sup> Walden, P., *Chem. Ber.*, **1895**, 28, 1287.
- <sup>115</sup> Ingold, C. K., *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2<sup>nd</sup>.ed., Cornell University Press:Ithaca, 1969, pp 509-544.
- <sup>116</sup> Magid, R. M., *Tetrahedron*, **1980**, 36, 1901.
- <sup>117</sup> Toromanoff, E., *Tetrahedron*, **1980**, 36, 2809.
- <sup>118</sup> Streitwieser, A., Jayasree, E. G., Hasanayn, F., Leung, S. S.-H., *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 9426.
- <sup>119</sup> Goering, H. L., Singleton, V. D., Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 7854.
- <sup>120</sup> Ibuka, T., Nakao, T., Nishii, S., Yamamoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 7420.
- <sup>121</sup> Tanigawa, Y., Onta, H., Sonoda, A., Murahashi, S.-I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 4610.
- <sup>122</sup> Marshall, J. A., *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1503.
- <sup>123</sup> Alexakis, A., Marek, I., Mangeney, P., Normant, J. F., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 2387.
- <sup>124</sup> Corey, E. J., Boaz, N. W., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 3059.
- <sup>125</sup> Krause, N., *Modern Organocopper Chemistry*, ed., Wiley, Weinheim, **2002**.
- <sup>126</sup> Gallina, C., Ciattini, P. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 1035.
- <sup>127</sup> Denmark, S. E., Marble, L. K., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1984.
- <sup>128</sup> Seo, H., Hirsch-Weil, D., Abboud, K. A., Hong, S., *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 1983.



- 
- <sup>129</sup> Nakta, K., Kiyotsuka, Y., Kitazume, T., Kobayashi, Y., *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1345.
- <sup>130</sup> Calaza, M. I., Hupe, E., Knochel, P., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1059.
- <sup>131</sup> Mae, M., Hong, J. A., Xu, B., Hammond, G. B., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 479.
- <sup>132</sup> Riveiros, R., Rodriguez, D., Sestelo, J. P., Sarandeses, L. A., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1403.
- <sup>133</sup> Smith, A. B., Pitram, S. M., Gaunt, M. J., Kozmin, S. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 14516.
- <sup>134</sup> Yamada, K., Ojika, M., Ishigaki, T., Yoshida, Y., Ekimoto, H., Arakawa, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 11020.
- <sup>135</sup> Calter, M. A., Guo, X., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 7093.
- <sup>136</sup> Calter, M. A., Zhou, J. G., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 4847.
- <sup>137</sup> Jacobsen, E. N., Zhang, W., Muci, A. R., Ecker, J. R., Deng, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7063.
- <sup>138</sup> Hentemann, M. F., Fuchs, P. L., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5615.
- <sup>139</sup> El-Awa, A., Fuchs, P., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2905.
- <sup>140</sup> Patel, R. M., Argade, N. P., *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4900.
- <sup>141</sup> Paquette, L.A., Stirling, C. M. J., *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 7383.
- <sup>142</sup> Baldwin, J. E., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1976**, 734.
- <sup>143</sup> Deiters, A., Hoppe, D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 546.
- <sup>144</sup> Deiters, A., Hoppe, D., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 2842.
- <sup>145</sup> Christoph, G., Hoppe, D., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2189.
- <sup>146</sup> Utsugi, M., Miyano, M., Nakada, M., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2973.
- <sup>147</sup> Kallan, N. C., Halcomb, R. L., *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2687.
- <sup>148</sup> Bonete, P., Najera, C., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 4111.
- <sup>149</sup> Ochiai, H., Ohtani, T., Ishida, A., Kusumi, K., Kato, M., Kohno, H., Odagaki, Y., Kishikawa, K., Yamamoto, S., Takeda, H., Obata, T., Nakai, H., Toda, M., *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 4645.
- <sup>150</sup> Bottaro, J. C., Berchtold, G. A., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1176.
- <sup>151</sup> Kang, J.-H., Chung, H.-E., Kim, S. Y., Kim, Y., Lee, J., Lewin, N. E., Pearce, L. V., Blumberg, P. M., Marquez, V. E., *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 2529.
- <sup>152</sup> Amori, L., Costantino, G., Marinozzi, M., Pellicciari, R., Gasparini, F., Flor, P. J., Kuhn, R., Vranesic, I., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 1447.

- 
- <sup>153</sup> Bashore, C. G., Vetelino, M. G., Wirtz, M. C., Brooks, P. R., Frost, H. N., McDermott, R. E., Whritenour, D. C., Ragan, J. A., Rutherford, J. L., Makowski, T. W., Brenek, S. J., Coe, J. W., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5947.
- <sup>154</sup> Doller, D., Chackalamannil, S., Stamford, A., McKittrick, B., Czarniecki, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 1381.
- <sup>155</sup> Depres, J-P., Greene, A. E., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 928.
- <sup>156</sup> (a) Mann, J., in *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, Ed. B. Trost, **1991**, *3*, 839, (b) Habusha, U., Rozental, E., Hoz, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 15006.
- <sup>157</sup> Barbasiewicz, M., Judka, M., Małozza, M., *Russ Chem. Bull.*, **2004**, *53*, 1771.
- <sup>158</sup> Noyce, D. S., Virgilio, J. A., *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 1510.
- <sup>159</sup> Fox, D. J., Parris, S., Pedersen, D. S., Tyzack, C. R., Warren, S., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 3108.
- <sup>160</sup> Fox, D. J., Pedersen, D. S., Warren, S., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 3113.
- <sup>161</sup> Sweeney, J. B., Cantrill, A. A., *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 3677.
- <sup>162</sup> Maxwell, C. E., *Organic Syntheses*, **1943**, *23*, 30.
- <sup>163</sup> Truce, W.E., Goralski, C.T., *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3324.
- <sup>164</sup> Balaji, T., Bhaskar Reddy, D., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, *52*, 3434.
- <sup>165</sup> Gibson, S. E., Tustin, G. J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1995**, *19*, 2427.
- <sup>166</sup> Robin, S., Huet, F., Fauve, A., Veschambre, H., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 239.
- <sup>167</sup> Ferraboschi, P., Pecora, F., Reza-Elahi, S., Santaniello, E., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 2497.
- <sup>168</sup> Cohen, T., Tong, S., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 9487.
- <sup>169</sup> Tanikaga, R., Shibata, N., Yoneda, T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, *15*, 2253.
- <sup>170</sup> Craig, D., Smith, A. M., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 695.
- <sup>171</sup> Craig, D., Ikin, N. J., Mathews, N., Smith, A. M., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 13471.
- <sup>172</sup> Zhou Xiao-Ti, Rich G. Carter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1787.
- <sup>173</sup> Harada, T., Karasawa, A., Oku, A., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 842.
- <sup>174</sup> Nicolaou, K. C., Snyder, S. A., Bigot, A., Pfefferkon, J. A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 1093.
- <sup>175</sup> Bhaskar, R. D., Rajagopala, S. M., Padmaja, A., Padmavathi, V., *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2000**, *164*, 23.

- <sup>176</sup> Bieniek, M., Bujok, R., Cabaj, M., Lugan, N., Lavigne, G., Arlt, D., Grela, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 13652.
- <sup>177</sup> Chen, T.B.R.A., Burger, J.J., Waard, E.R., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4527.
- <sup>178</sup> Epifani, E., Florio, S., Ingrosso, G., Ronzini, L., Sgarra, R., Troisi, L., *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 7489.
- <sup>179</sup> Michrowska, A., Gulajski, L., Grela, K., *Chem. Commun.*, **2006**, *8*, 841.
- <sup>180</sup> Omura, K., Swern, D., *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1651.
- <sup>181</sup> Blades, K., Lequeux, T. P., Percy, J. M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1996**, *12*, 1457.
- <sup>182</sup> Armesto, D., Horspool, W. M., Gallego, M. G., Agarrabeitia, A. R., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, *1*, 163.
- <sup>183</sup> Mamaeva, O. O., Stoyanovich, F. M., Krayushkin, M. M., *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya*, **1989**, *9*, 2081.
- <sup>184</sup> Cánepa, A. S., Bravo, R. D., *Synth. Commun.*, **2004**, *34*, 579.
- <sup>185</sup> Kanazawa, A. M., Denis J-N., Green, A. E., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 1238.
- <sup>186</sup> Ciszewski, L., Xu, D., Repiê, O., Blacklock, T., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8091.
- <sup>187</sup> Leonard, J., Lygo, B., Procter, G., *Advanced Practical Organic Chemistry, 2nd Ed.*, Stanley Thornes (Publishers) Ltd, **1998**, 149.
- <sup>188</sup> Deutsch, H. M., Ye, X., Shi, Q., Liu, Z., Schweri, M. M., *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **2001**, *36*, 303.
- <sup>189</sup> Carelli, I., Curulli, A., Inesi, A., *J. Chem. Res. Miniprint*, **1989**, *11*, 2554.
- <sup>190</sup> Rao, H., Surya, P., Jeyalakshmi, K., Senthilkumar, S. P., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2189.
- <sup>191</sup> Craig, J. C., Moyle, M., Johnson, L. F., *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 410.
- <sup>192</sup> Linton, B. R., Reutershan, M. H., Aderman, C. M., Richardson, E. A., Brownell, K. R., Ashley, C. W., Evans, C. A., Miller, S. J., *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 1993.
- <sup>193</sup> Hansen, O. R., Hammer, R., *Acta Chemica Scandinavica*, **1953**, *7*, 1331.
- <sup>194</sup> Xiang, J., Ipek, M., Suri, V., Tam, M., Xing, Y., Huang, N., Zhang, Y., Tobin, J., Mansour, T. S., McKew, J., *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 4396.
- <sup>195</sup> Cai, Y., Roberts, B. P., Tocher, D. A., Barnett, S. A., *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 2517.
- <sup>196</sup> Okuma, K., Sato, Y., Ishii, T., Ohta, H., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2390.



- <sup>197</sup> Carretero, J. C., Rojo, J., Diaz, N., Hamdouchi, C., Poveda, A., *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 8507.
- <sup>198</sup> Truce, W. E., Goralski, C. T., *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3324.
- <sup>199</sup> Tanikaga, R., Yamada, S., Nishikawa, T., Matsui, A., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 8933.
- <sup>200</sup> Gibson, S. E., Tustin, G. J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1995**, *19*, 2427.
- <sup>201</sup> DeShong, P., Sidler, D. R., Rybczynski, P. J., Slough, G. A., Rheingold, A. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2575.
- <sup>202</sup> Babler, J. H., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4614 .
- <sup>203</sup> Cohen, T., Tong, S., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 9487.
- <sup>204</sup> Michrowska, A., Mennecke, K., Kunz, U., Kirschning, A., Grela, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 13261.
- <sup>205</sup> Mamaeva, O. O., Stoyanovich, F. M., Krayushkin, M. M., *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya*, **1989**, *9*, 2081.
- <sup>206</sup> Perumal, S., Chandrasekaran, R., Vijayabaskar, V., Wilson, D. A., *Mag. Res. Chem.*, **1995**, *33*, 779.
- <sup>207</sup> Heynderickx, A., Samat, A., Guglielmetti, R., *J. Het. Chem.*, **2001**, *38*, 737.



B. Org. 3 12/09

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.312/09



8000000297420