

Instytut Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk

## Katalizowana metalami przejściowymi synteza oraz funkcjonalizacja ketonitronów

*mgr inż. Jakub Brzeźkiewicz*



Monotematyczny cykl publikacji wraz z komentarzem przedstawiony Radzie  
Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie w  
celu uzyskania stopnia naukowego doktora

Promotor: dr hab. Rafał Loska

A-21-6  
K-C-130  
K-C-125  
K-G-172

Warszawa 2023

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.453/24**



10000000116227



**Badania opisane w niniejszej pracy doktorskiej zostały wykonane w ramach projektów:**



NARODOWE CENTRUM NAUKI



*„Katalizowana metalami przejściowymi C–H-aktywacja nitronów”*

**NCN SONATA BIS 7 (2017/26/E/ST5/00388)**



NARODOWE CENTRUM NAUKI



*„Synteza oraz transformacje naprężonych nitronów cyklicznych katalizowane metalami przejściowymi”*

**NCN PRELUDIUM 19 (2020/37/N/ST4/00777)**



Ministerstwo Nauki  
i Szkolnictwa Wyższego



Diaamentowy  
Grant

*„C–H-Aktywacja nitronów wspomagana grupami kierującymi”*

**DIAMENTOWY GRANT VIII (0235/DIA/2019/48)**





**Pragnę serdecznie podziękować:**

**dr hab. Rafałowi Losce**

za ukształtowanie mojego warsztatu badawczego, wskazanie drogi naukowej,  
ogromną cierpliwość, wsparcie oraz zapewnienie dużej niezależności w  
realizacji niniejszej pracy

**Wszystkim członkom zespołu XIV**

za wspaniałą atmosferę pracy oraz pomoc w realizacji eksperymentów



### Spis publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej:

1. **J. Brzeźkiewicz**, R. Loska, "Palladium-Catalyzed Access to Benzocyclobutenone-Derived Ketonitrone via C(sp<sup>2</sup>)-H Functionalization." *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3960–3964.
2. **J. Brzeźkiewicz**, R. Loska, "Synthesis of Isoindole N-Oxides by Palladium-Catalyzed C–H Functionalization of Aldonitrone." *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 2385–2392.
3. **J. Brzeźkiewicz**, R. Loska, "Construction of Nitrogen Spirocycles in a Tandem Co(III)-catalyzed C–H Activation/Dipolar Cycloaddition Reaction." *Adv. Synth. & Catal.* **2023**. DOI: 10.1002/adsc.202301113.

### Spis publikacji niebędących przedmiotem rozprawy doktorskiej:

1. **J. Brzeźkiewicz**, R. Loska, M. Mąkosza, "α-Chlorobenzylacja Nitroarenowa via Vicarious Nucleophilic Substitution z Benzylidenu Dichloridem: Umpolung of the Friedel–Crafts Reaction." *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8499–8508.
2. K. Kisiel, **J. Brzeźkiewicz**, R. Loska, M. Mąkosza, "Transition Metal Free Nucleophilic Benzylacja Nitroarenowa. Umpolung of the Friedel Crafts Reaction." *Adv. Synth. & Catal.* **2019**, *361*, 1641–1646.
3. **J. Brzeźkiewicz**, B. Stańska, P. Dąbrowski, R. Loska, "C–H Activation and Cross-Coupling of Acyclic Aldonitrone." *European J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 814–824.
4. A. Zasada, **J. Brzeźkiewicz**, D. Antoniak, M. Behcicka, R. Loska, M. Mąkosza, "Synthesis of Quinoxaline Derivatives via Aromatic Nucleophilic Substitution of Hydrogen." *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 994–999.

### Spis wystąpień konferencyjnych:

1. 8<sup>th</sup> EuChemS Chemistry Congress (ECC8), 29 Sierpnia – 1 Września 2022, Lizbona, Portugalia. “A Versatile Strategy for Isoindole N-Oxides Synthesis by Palladium-Catalyzed C–H Activation of Aldonitrones”, poster.
2. 17<sup>th</sup> Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS XVII), 3 – 8 Lipca 2022, Namur, Belgia. “Palladium-Catalyzed Access to Benzocyclobutenone-derived Ketonitrones via C(sp<sup>2</sup>)-H Functionalization”, poster.
3. International Congress of Young Chemists 2017 (YoungChem 2017), 11 – 15 Października 2017, Lublin, Polska. “Vicarious Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Nitroarenes by Carbanions of Benzylidenedichlorides”, poster.



## Streszczenie

Chemia nitronów odgrywa istotną rolę w współczesnej syntezie organicznej. Związki te cechuje bogata reaktywność, która znajduje zastosowanie w wielu syntezach związków naturalnych oraz alkaloidów. Nitrony możemy ponadto rozróżnić na aldonitrony oraz ketonitrony, będące odpowiednio pochodnymi aldehydów oraz ketonów. Aldonitrony należą do szeroko dostępnej grupy związków, a ich synteza nie stanowi zwykle istotnego problemu. W przypadku ketonitronów istnieją tylko nieliczne metody ich syntezy, bardzo często ograniczone do specyficznych struktur. Co więcej, ketonitrony mogą stanowić wartościowy prekursor w syntezie wysoko sfunkcjonalizowanych związków zawierających czteropodstawiony atom węgla oraz atom azotu. W niniejszej rozprawie opisałem rezultaty trzech powiązanych ze sobą projektów badawczych, dotyczących zarówno syntezy ketonitronów z wykorzystaniem katalizy opartej na kompleksach palladu, jak również dalszej ich funkcjonalizacji prowadzącej do spirocyklicznych izoksazolidyn, katalizowanej kompleksem Co(III).

W pierwszym projekcie swoją uwagę skupiłem na wewnątrzcząsteczkowej C–H aktywacji aldonitronów prowadzącej do naprężonych analogów benzocyklobutenonów – benzocyklobutenitronów. Wykorzystując katalizator oparty na kompleksie palladu oraz aldonitrony posiadające podstawnik bromoarylowy przy C-końcu nitronu, w łagodnych warunkach otrzymałem ketonitrony, które poddałem dalszym funkcjonalizacjom, takim jak reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji czy addycja nukleofilowa. Ponadto, przedstawiłem efektywną syntezę spirocyklicznej fluoropochodnej  $\beta$ -laktamu – motywu często występującego w związkach farmaceutycznych.

W kolejnej części pracy badawczej skupiłem się na analogicznej koncepcji syntezy cyklicznych ketonitronów, jednak w tym przypadku produktem końcowym były *N*-tlenki izoindoli. Opracowana metodologia charakteryzowała się szerokim zakresem stosowalności oraz wysokimi wydajnościami, również w przypadku zatłoczonych sterycznie substratów. Przeprowadziłem także dalsze transformacje *N*-tlenków izoindoli, takie jak katalizowana Rh(III) tandemowa reakcja C–H aktywacji/1,3-dipolarnej addycji czy redukcja *N*-tlenku izoindolu połączoną z następczą oksydatywną cyklizacją, prowadzącą do soli izochinoliniowej wykazującej właściwości fluorescencyjne.

W ostatnim projekcie wykorzystałem wcześniej otrzymane *N*-tlenki izoindoli w syntezie spirocyklicznych izoksazolidyn z udziałem katalizatora Cp\*Co(CO)I<sub>2</sub>. Kompleks kobaltu(III) charakteryzuje się niższą toksycznością oraz jest szerzej dostępny niż często stosowany w katalizie kompleks rodu(III). W mojej koncepcji, *N*-tlenki izoindoli w pierwszym etapie ulegały procesowi C–H aktywacji, a następnie reakcji z węglanami allenylometryłowymi. Kluczową rolę w tej koncepcji odegrał atom tlenu nitronu działający jako grupa kierująca. W kolejnym etapie reakcji tandemowej, utworzone dieny ulegały reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji prowadząc do spirocyklicznej izoksazolidyny. Ponadto, opracowana metodologia charakteryzuje się wysoką diastereoselektywnością - w toku badań obserwowałem wyłącznie jeden z diastereoizomerów. Izoksazolidynę z powodzeniem przekształciłem w pochodną aminoalkoholu, którą następnie poddałem reakcji cyklizacji do fluoropochodnej tetrahydrofuranu. Wykonałem także badania mechanistyczne mające na celu potwierdzenie kierującej roli atomu tlenu nitronu oraz określenie kinetycznego efektu izotopowego.

## Abstract

Nitrone chemistry plays an important role in modern organic synthesis. These compounds are characterized by broad reactivity, which was applied in the syntheses of natural compounds and alkaloids. Nitrones can be divided into subgroups such as aldonitrones and ketonitrones, which are derivatives of aldehydes and ketones, respectively. Aldonitrones are a widely available group of compounds and usually their synthesis is not problematic. In the case of ketonitrones, there are only a few methods for their synthesis, very often limited to specific structures. Moreover, ketonitrones can be valuable precursors in the synthesis of highly functionalized compounds containing tetrasubstituted carbon atoms and nitrogen atoms. In this thesis, I described the results of three interconnected research projects, concerning both the synthesis of ketonitrones using palladium catalysis, as well as their further functionalization leading to spirocyclic isoxazolidines, catalyzed by a Co(III) complex.

In the first project, I focused my attention on the intramolecular C–H activation of aldonitrones, leading to strained analogues of benzocyclobutenones - benzocyclobutenitrones. Using a catalyst based on a palladium complex and aldonitrones bearing a bromoaryl substituent at the C-terminus of the nitrone, I obtained ketonitrones under mild conditions, which I further functionalized by 1,3-dipolar cycloaddition or nucleophilic addition. Moreover, I presented an efficient method for the synthesis of a spirocyclic fluorinated derivative of  $\beta$ -lactam - a motif commonly found in pharmaceutical compounds.

In the next part of the research, I focused on the analogous concept of the synthesis of cyclic ketonitrones, but in this case the final products were isoindole *N*-oxides. Wide applicability and high efficiency of the developed methodology makes it useful also in the case of sterically hindered substrates. I also carried out further transformations of isoindole *N*-oxides, such as the Rh(III)-catalyzed tandem C–H activation/1,3-dipolar cycloaddition or the reduction of isoindole *N*-oxide combined with subsequent oxidative cyclization, leading to an isoquinoline salt which exhibited fluorescent properties.

In the last project, I used the previously obtained isoindole *N*-oxides in the synthesis of spirocyclic isoxazolidines using the Cp\*Co(CO)I<sub>2</sub> catalyst. The cobalt(III) complex has lower toxicity and is more available than similar in terms of reactivity rhodium(III) complex. In my concept, C-aryloisoindole *N*-oxides were first subjected to the C–H activation process and then reacted with allenylmethyl carbonates. The nitrone oxygen atom, acting as a directing group, played a key role in this concept. In the next step of the tandem process, the formed dienes underwent a 1,3-dipolar cycloaddition, leading to the spirocyclic isoxazolidine. Moreover, only one diastereoisomer is formed during the 1,3-dipolar cycloaddition step. I successfully transformed isoxazolidine into an aminoalcohol derivative, which was then cyclized to a fluoroderivative of tetrahydrofuran. I also performed mechanistic studies confirming the directing role of the nitrone oxygen atom and determining the kinetic isotope effect.





## Wykaz stosowanych skrótów

<b>1,3-DC</b>	reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji
<b>AIBN</b>	azobis(izobutyronitryl)
<b>Ad</b>	grupa adamantylowa
<b>BINAP</b>	2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftyl
<b>Boc</b>	grupa <i>tert</i> -butyloksykarbonylowa
<b>BT</b>	grupa benzotiazolowa
<b>CA</b>	kwasy cytrynowy
<b>Cbz</b>	grupa benzyloksykarbonylowa
<b>COD</b>	1,5-cyklooktadien
<b>Cp*</b>	ligand 1,2,3,4,5-pentametylocyklopentadienylowy
<b>Cy</b>	grupa cykloheksylowa
<b>dba</b>	dibenzylidenoaceton
<b>DCE</b>	1,2-dichloroetan
<b>DCM</b>	dichlorometan
<b>DMAD</b>	acetylenodikarboksylan dimetylu
<b>DME</b>	1,2-dimetoksyetan
<b>DMF</b>	dimetyloformamid
<b>DMPO</b>	<i>N</i> -tlenek 5,5-dimetylo-1-piroliny
<b>dppe</b>	1,2-bis(difenylofosfino)etan
<b>dr</b>	stosunek diastereoizomerów
<b>ee</b>	nadmiar enancjomeryczny
<b>ESR</b>	elektronowy rezonans paramagnetyczny
<b>HFIP</b>	1,1,1,3,3,3-heksafluoropropan-2-ol
<b>IBX</b>	kwasy 2-jodoksybenzoesowy
<b>LA</b>	kwasy Lewisa
<b>LG</b>	grupa opuszczająca
<b><i>m</i>-CPBA</b>	kwasy <i>m</i> -chloroperoksybenzoesowy
<b>Mes</b>	grupa mezytylenowa
<b>Ms</b>	grupa metylosulfonowa
<b>MTO</b>	tritlenek metylorenu



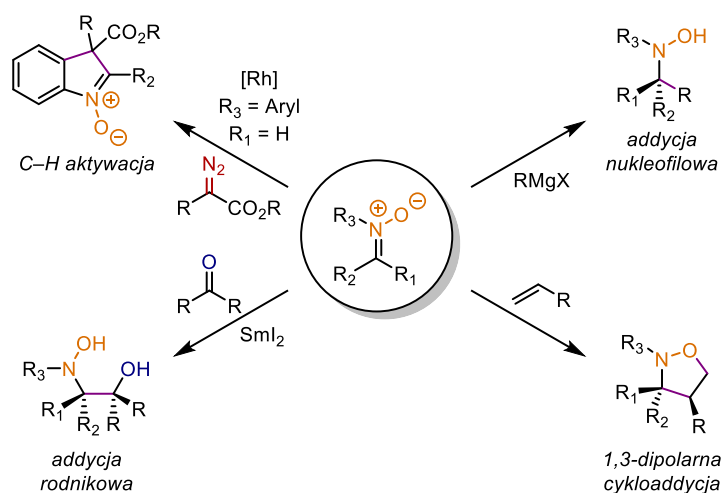
***p*-TsOH** kwas *p*-toluenosulfonowy  
**PBN** nitron *C*-fenylo-*N*-*tert*-butylowy  
**PivOH** kwas piwalowy  
**Py** pirydyna  
**PFP** 2*H*-pentafluoropropen  
**Rf** grupa perfluoroalkilowa  
**SEM** grupa 2-(trimetylosililo)etoksymetylowa  
**ΔT** podwyższona temperatura  
**TBDPS** grupa *tert*-butylodifenylosililowa  
**TBS** grupa *tert*-butylodimetylosililowa  
**TEA** trietyloamina  
**Tf** grupa trifluorometylosulfonowa  
**TFA** kwas trifluorooctowy  
**TFE** 2,2,2-trifluoroetanol  
**THF** tetrahydrofuran  
**TMS** grupa trimetylosililowa  
**Tol** grupa tolilowa  
**TPAP** perrutenian tetrapropyloamoniowy  
**Ts** grupa *p*-toluenosulfonowa  
**UHP** kompleks nadtlenu wodoru - mocznik

## Spis treści

1. Cel i założenia badań .....	16
2. Wstęp literaturowy .....	19
2.1. Rola nitronów w chemii organicznej .....	19
2.2. Metody syntezy nitronów.....	22
2.2.1. Klasyczne metody syntezy .....	22
2.2.2. Synteza z wykorzystaniem metali przejściowych .....	27
2.3. Katalizowane metalami przejściowymi transformacje nitronów .....	31
3. Badania własne .....	40
3.1. Synteza oraz funkcjonalizacja benzocyklobutenitronów.....	40
3.2. Synteza oraz funkcjonalizacja <i>N</i> -tlenków izoindoli.....	46
3.3. Katalizowana kompleksem kobaltu(III) tandemowa C–H aktywacja/1,3-DC .....	52
4. Podsumowanie .....	59
5. Bibliografia.....	60
6. Publikacje oryginalne.....	62
7. Oświadczenia współautorów .....	84

## 1. Cel i założenia badań

Nitrony stanowią klasę związków, która znajduje szerokie zastosowanie w chemii organicznej. Ich bogata reaktywność wynikająca z dipolowego charakteru oraz łatwość ich otrzymywania sprawia, że znajdują szerokie zastosowanie w syntezie związków biologicznie czynnych zawierających w swojej strukturze atom azotu. Wyjątkowe właściwości nitronów są odzwierciedlone w licznych transformacjach, których mogą być poddane. Wśród nich można wymienić 1,3-dipolarną cykloaddycję, redukcję, addycję nukleofilową, addycję rodnikową oraz C–H aktywację z wykorzystaniem atomu tlenu nitronu jako grupy kierującej (Schemat 1).<sup>1</sup> Wszystkie wymienione przykłady reakcji są szczególnie istotne ze względu na selektywne tworzenie nowych wiązań węgiel–węgiel (zarówno diastereo- jak również enancjoselektywnie), które stanowi wyzwanie w współczesnej chemii organicznej.



Schemat 1. Przykładowe transformacje nitronów.

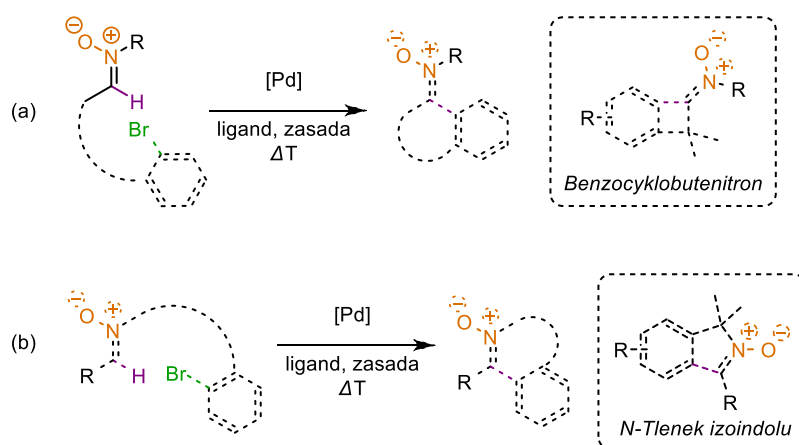
Na przestrzeni ostatnich dekad synteza nitronów była przedmiotem badań wielu naukowców.<sup>1</sup> Niemniej jednak, w zdecydowanej przewadze prace te dotyczyły syntezy aldonitronów (*N*-tlenków aldimin). Najważniejszą metodą jest kondensacja *N*-podstawionych hydroksyloamin z związkami karbonyłowymi, która pozwala otrzymać aldonitrony, jednak w przypadku ketonitronów (*N*-tlenków ketimin) zawodzi ze względu na mniejszą elektrofilowość grupy karbonylowej ketonu. Co więcej, w przypadku utleniania amin drugorzędowych (lub odpowiednich hydroksyloamin) do nitronów często można zaobserwować mieszaniny izomerycznych produktów (aldonitronów oraz ketonitronów) z istotną przewagą aldonitronów. Synteza ketonitronów jest tematyką, która stanowi lukę w chemii nitronów, natomiast mogą być one doskonałymi prekursorami wysoce sfunkcjonalizowanych związków organicznych posiadających czwartorzędowy atom węgla oraz atom azotu w swojej strukturze.

Kataliza metalami przejściowymi znacząco wpłynęła na rozwój chemii organicznej. Rola, jaką odegrała w syntezie organicznej, została w wzniosły sposób doceniona w 2010 roku poprzez przyznanie nagrody Nobla dla R. Hecka, E. Negishi oraz A. Suzuki.<sup>2</sup> Pozwala ona na wydajną syntezę wielu wartościowych produktów przy zachowaniu wysokiej selektywności. Obszar ten, a w szczególności bezpośrednia C–H aktywacja, która pozwala na syntezę związków organicznych bez konieczności ich wcześniejszej prefunkcjonalizacji, rozwija się intensywnie po dzień dzisiejszy przyciągając zainteresowanie wielu naukowców z całego świata.<sup>3</sup>

Głównym celem mojej pracy było opracowanie nowej, wydajnej metody syntezy ketonitronów z aldonitronów stosując proces C–H aktywacji. Ponadto, postawiłem sobie za zadanie opracowanie nowych metod transformacji otrzymanych ketonitronów, opierając się na katalizie metalami przejściowymi.

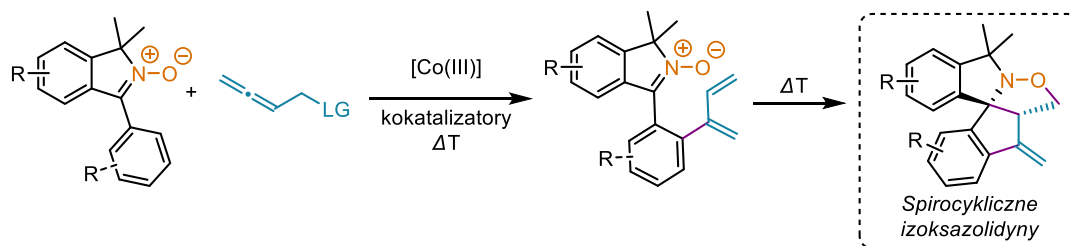
W 2021 roku, pracując w zespole XIV IChO PAN, wykazałem, że możliwe jest otrzymanie ketonitronów z aldonitronów na drodze C–H aktywacji katalizowanej kompleksem palladu.<sup>4</sup> Metoda ta okazała się być niezwykle skuteczna w syntezie ketonitronów posiadających podstawnik C-etoksykarbonylowy. Jednocześnie, ze względu na konieczność koordynacji atomu tlenu nitronu do kompleksu palladu, opracowana metodologia była ograniczona do aldonitronów występujących w przeważającej ilości w postaci izomeru E (konieczna jest obecność grupy estrowej lub amidowej przy C-końcu nitronu). Mając na uwadze ogromny potencjał zastosowania katalizowanej metalami przejściowymi C–H aktywacji jako narzędzia w syntezie ketonitronów, podjąłem się opracowania nowych metodologii ich syntezy.

W pierwszej części mojej pracy skupiłem się na syntezie ketonitronów poprzez wewnątrzcząsteczkową C–H aktywację, stosując jako katalizatory kompleksy palladu. Założyłem, że wariant wewnątrzcząsteczkowy stanowi interesujące podejście ze względu na efektywniejszy proces C–H aktywacji niż w przypadku reakcji międzycząsteczkowych. Jako substraty zastosowałem aldonitrony posiadające w swojej strukturze podstawnik haloarylowy. Opierając się na swoich wcześniejszych wynikach z zakresu C–H aktywacji nitronów, założyłem, że grupa bromoarylowa będzie idealnym partnerem w reakcji sprzęgania z nitronem. Przedstawiona koncepcja badań była realizowana przeze mnie w dwóch wariantach. W pierwszym podstawnik bromoarylowy znajdował się przy C-końcu nitronu. W rezultacie, otrzymałem ketonitrony będące analogami benzocyklobutenonów (w skrócie benzocyklobutenitrony, Schemat 2a). W drugim wariantcie podstawnik bromoarylowy znajdował się przy N-końcu nitronu. Podejście to zaowocowało opracowaniem nowej metody syntezy N-tlenków izoindoli (Schemat 2b).



**Schemat 2.** Ogólna koncepcja badań nad syntezą cyklicznych ketonitronów

W dalszej części badań skupiłem się na opracowaniu nowej metody funkcjonalizacji otrzymanych ketonitronów. W oparciu o dostępne przykłady literaturowe, koncepcja wykorzystania atomu tlenu nitronu jako grupy kierującej w procesie C–H aktywacji pierścienia arylowego wydawała mi się bardzo atrakcyjna i mogła znaleźć doskonałe zastosowanie w przypadku N-tlenków izoindoli. Inspirację dla moich badań stanowiły badania prowadzone przez zespół Volla. Wykazali oni, że N-tlenki chinolin mogą ulegać reakcji dienyłowania w pozycji C8 przy użyciu katalitycznych ilości kompleksu kobaltu(III) oraz węglanu 2,3-butadien-1-olu.<sup>5</sup> Co więcej, założyłem że dipolowy charakter nitronu może zostać wykorzystany w następczej reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji, finalnie prowadząc do powstania spirocyklicznych izoksazolidyn (Schemat 3). Opracowane metody syntetyczne mogłyby znaleźć szerokie zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym podczas syntezy związków o znaczeniu biologicznym.



**Schemat 3.** Koncepcja katalizowanej kompleksem kobaltu(III) transformacji N-tlenków izoindoli



## 2. Wstęp literaturowy

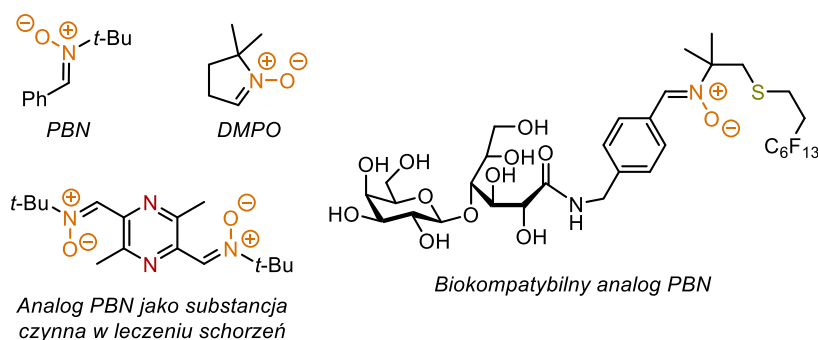
Nazwa „nitron” jest zarezerwowana dla grupy funkcyjnej złożonej z *N*-tlenku oraz iminy. Pierwszy raz termin ten został użyty przez Pfeiffer’a w 1916 roku.<sup>6</sup> Przez ponad sto lat od tego momentu, chemia nitronów znacząco się rozwinęła. Doskonałym potwierdzeniem tej tezy są liczne przeglądy naukowe dotyczące tej tematyki, a już pierwsze z nich datuje się na lata 60 XX w.<sup>7a</sup> Co więcej, w ostatnich latach zauważalny jest wzrost zainteresowania nitronami, a w szczególności ich zastosowaniu w syntezie organicznej.<sup>1, 7b-c</sup>

Nitrony charakteryzują się wyjątkowymi właściwościami, które przejawiają się przez szeroki wachlarz transformacji, którym mogą zostać poddane. Najpopularniejsze z nich, takie jak reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji czy reakcja Kinugasy, stanowią odrębną część chemii nitronów i znalazły one zastosowanie zarówno w syntezie leków (na przykład synteza  $\beta$ -laktamów jako bloków budulcowych antybiotyków), jak również w syntezie totalnej związków naturalnych. Ponadto, nitrony charakteryzują się znacznie większą trwałością niż ich odpowiedniki w postaci imin. Bogata reaktywność, stosunkowo wysoka trwałość oraz duża dostępność sprawia, że badania naukowe nad grupą związków jaką są nitrony są nieustannie kontynuowane.

W poniższym rozdziale omówię znaczenie oraz użyteczność nitronów w syntezie organicznej. Ze względu na ograniczone ramy rozprawy doktorskiej, przedstawiony przeze mnie przegląd literatury nie jest wyczerpujący. Przybliżę wyłącznie najważniejsze zagadnienia dotyczące nitronów powiązane z moimi celami badawczymi.

### 2.1. Rola nitronów w chemii organicznej

Potencjał drzemący w nitronach został doceniony przez chemików już wiele lat temu. Ich wysoka reaktywność, przejawiająca się między innymi przez reakcję z rodnikami, została wykorzystana w badaniach prowadzonych przez Iwamura i Inamoto w 1967 roku.<sup>8a</sup> Zauważyli oni, że nitrony mogą wstępować w reakcję z niestabilnym rodnikiem wygenerowanym z AIBN, prowadząc do powstania stabilnego rodnika nitroksylogowego. Kilka lat później, Janzen po raz pierwszy użył pojęcia „spin trap” opisującego wychwytywanie niestabilizowanych rodników przez nitrony.<sup>8b</sup> Otrzymane w ten sposób addukty można było analizować standardowymi technikami pomiarowymi takimi jak EPR, co stanowiło przełom w badaniach nad wolnymi rodnikami.

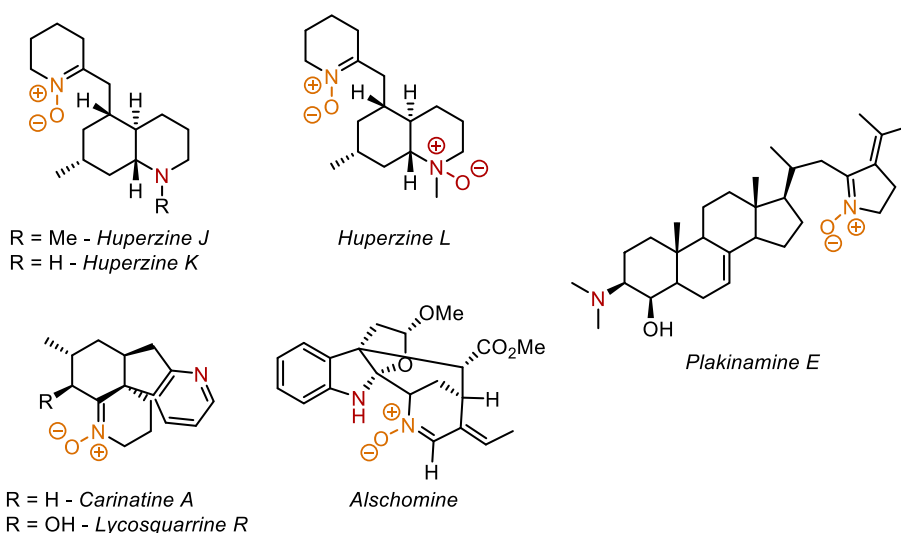


**Schemat 4.** Przykłady nitronów zastosowanych jako „wychwytywacze” wolnych rodników

W kolejnych latach zastosowanie nitronów w badaniach nad „wychwytywaniem” wolnych rodników stopniowo wzrastało. Ze względu na wysoką szkodliwość wolnych rodników dla organizmów żywych rozpoczęto poszukiwania biokompatybilnych związków organicznych, które byłyby w stanie zapobiec ich negatywnemu działaniu. Stosowane w pionierskich badaniach nitrony PBN (nitron *C*-fenylo-*N*-*tert*-butylo-owy) oraz DMPO (*N*-tlenek 5,5-dimetylo-1-piroliny) nie znalazły zastosowania w chemii

medycznej, prawdopodobnie ze względu na zbyt niską rozpuszczalność w układach biologicznych. Rozwiązaniem tego problemu było opracowanie biokompatybilnego analogu PBN, który posiadał w swojej strukturze dodatkowe fragmenty ułatwiające rozpuszczalność w środowisku wodnym oraz transfer przez błonę lipidową.<sup>9a</sup> W 2014 roku kontynuowano badania nad analogami PBN, które mogłyby mieć zastosowanie jako substancje czynne w leczeniu schorzeń. W ten sposób opracowano molekułę, która wykazuje wysoką aktywność w leczeniu chorób neurologicznych, takich jak choroba Parkinsona (Schemat 4).<sup>9b</sup>

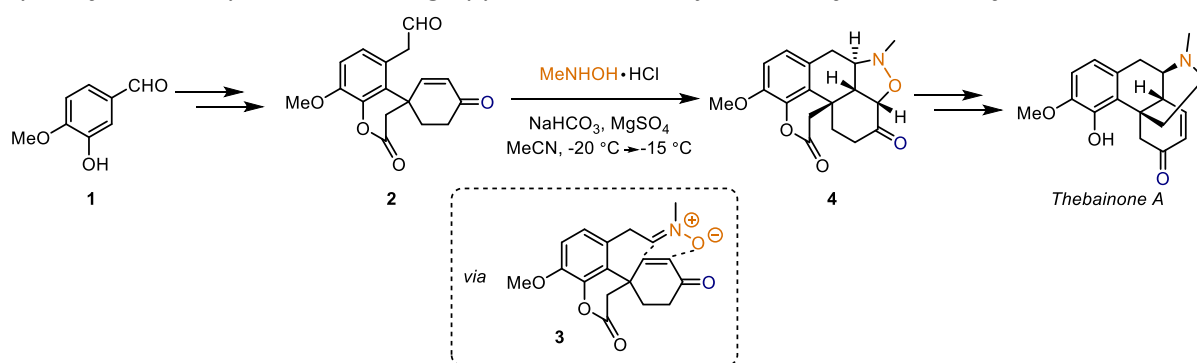
Wysoka reaktywność nitronów posiada także swoje negatywne strony. Wśród związków naturalnych możemy znaleźć tylko nieliczną grupę molekuł posiadających w swojej strukturze fragment nitronu. Jednymi z nich są alkaloidy należące do grupy *Huperzine*. Trzy związki naturalne o nazwie *Huperzine J*, *Huperzine K* oraz *Huperzine L* wyizolowano z rośliny o nazwie *Huprzia serrata*.<sup>10a</sup> Wszystkie z wspomnianych alkaloidów zawierają w swojej strukturze fragment ketonitronu oraz pierścień dekahydrochinoliny o różnym stopniu sfunkcjonalizowania. Kolejną grupą związków naturalnych o podobnej strukturze są molekuły z grupy *Lycopodium*. *Carinatine A* oraz jej analog posiadający dodatkową grupę hydroksylową – *Lycosquarrine R*, są tetracyklicznymi alkaloidami wyizolowanymi z *Phlegmariurus carinatus*, rośliny stosowanej w chińskiej medycynie ludowej w leczeniu reumatyzmu oraz obrzęków.<sup>10b-c</sup> Wśród alkaloidów posiadających w swojej strukturze fragment aldonitronu można wyróżnić *Alscomine* – związek wyizolowany z *Alstonia scholaris*, rośliny uprawianej w południowo-wschodniej Azji.<sup>10d</sup> W jego strukturze obecny jest również pierścień indoliny, a sam alkaloid wykazuje właściwości antybakteryjne. Ostatnim z alkaloidów, o którym warto wspomnieć jest *Plakinamine E* należący do grupy *Plakinidae*. Od pozostałych alkaloidów wyróżnia go fakt, że posiada rozbudowany fragment steroidowy. Jego interesujące właściwości biologiczne przejawiają się przez umiarkowaną cytotoksyczność przeciwko ludzkiej linii komórek białaczki K562. Ponadto wykazuje silne właściwości grzybobójcze (Schemat 5).<sup>10e</sup>



**Schemat 5.** Przykłady związków naturalnych posiadających w swojej strukturze fragment nitronu

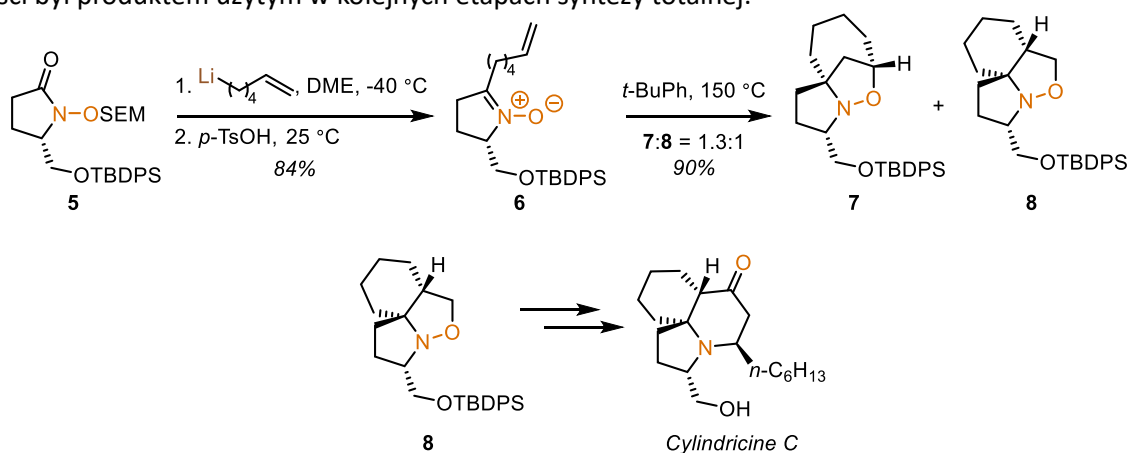
Wszystkie wymienione dotychczas zastosowania oraz przykłady obecności nitronów w związkach naturalnych nie zaliczają się do najważniejszej dziedziny, w których nitrony pełnią wiodącą rolę – syntezy organicznej. Najbardziej spektakularną, a zarazem najbardziej użyteczną aplikacją nitronów w syntezie jest synteza totalna, w której stosowane są jako związki przejściowe. Do tej pory powstało wiele prac, w których ugrupowanie nitronu brało udział w kluczowym dla całej ścieżki syntetycznej etapie. Co więcej, w części zaproponowanych rozwiązań syntetycznych, nitrony zostały przekształcone bezpośrednio w dalsze produkty (w reakcjach takich jak 1,3-dipolarna cykloaddycja) bez konieczności

ich izolacji. W 2020 roku zespół pod kierunkiem P. Metz opracował racemiczną syntezę *Thebainone A*, alkaloidu należącego do grupy morfinianów. Cała ścieżka syntetyczna została zrealizowana w 22 etapach, wychodząc z szeroko dostępnej izowaliliny. Kluczowym etapem przedstawionej syntezy jest generowanie nitronu poprzez kondensację chlorowodoru *N*-metylohydroksyloaminy z aldehydem **2**. Tak powstały nitron **3** ulega wewnątrzcząsteczkowej, diastereo-selektywnej reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji (Schemat 6). Wydajność tandemowej reakcji generowania nitronu oraz 1,3-DC została podana przez autorów z uwzględnieniem kolejnego kroku w syntezie, jakim była redukcja grupy estrowej oraz ketonowej przy użyciu  $\text{LiAlH}_4$ . Wyniosła ona 56% dla trzech kroków syntetycznych. Metoda syntezy *Thebainone A* zaproponowana przez P. Metz była ówczesną najkrótszą znaną metodą syntezy tego alkaloidu. Ponadto, stosując proste przekształcenia *Thebainone A*, autorzy zaproponowali syntezę dwóch innych alkaloidów z grupy morfinianów, to jest kodeinę oraz morfinę.<sup>11</sup>



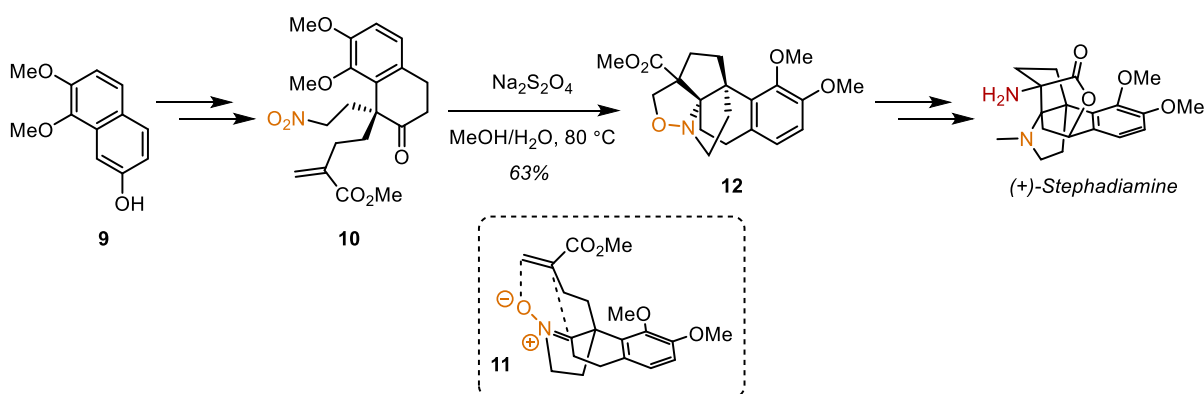
Schemat 6. Zastosowanie nitronu w syntezie *Thebainone A*

Rok wcześniej T. Sato oraz N. Chida zaproponowali syntezę *Cylindricine C*, stosując jako jeden ze związków pośrednich - ketonitron **6** (Schemat 7). W przedstawionym podejściu za innowacyjną można uznać metodę generowania **6**. Autorzy rozpoczęli syntezę od zabezpieczonego grupą SEM *N*-hydroksyamidu **5**, który w wyniku addycji nukleofilowej związku litoorganicznego do grupy karbonylowej, z następczym usunięciem grupy zabezpieczającej został przekształcony w związek **6**. Metoda ta okazała się wysoce wydajna (otrzymana wydajność wyniosła 84%). Niemniej jednak, przedstawiona synteza wymaga użycia związku litoorganicznego co w znacznym stopniu ogranicza jej funkcjonalność. W kolejnym etapie ketonitron **6** został poddany reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji, prowadząc do powstania dwóch izomerycznych produktów **7** oraz **8**. Pomimo wysokiej wydajności, regioselektywność etapu cykloaddycji była niska: **7:8** - 1.3:1. Regioizomer **8** tworzący się w mniejszej ilości był produktem użytym w kolejnych etapach syntezy totalnej.<sup>12</sup>



Schemat 7. Zastosowanie nitronu w syntezie *Cylindricine C*

W ostatnim czasie, zespół J. Zhu opracował syntezę totalną alkaloidu (+)-*Stephadiamine* należącego do grupy *Hasubanan*.<sup>13</sup> W strukturze tego związku można zauważyć charakterystyczny rdzeń aza[4.4.3]propellanu obecny także w innych alkaloidach należących do tej rodziny. Autorzy pracy zaproponowali zastosowanie pochodnej naftolu **9** jako substratu wyjściowego. Następnie w wyniku dalszych przekształceń, została wprowadzona grupa nitrowa oraz fragment metakrylowy. Kluczowym etapem tej syntezy była redukcja grupy nitrowej do hydroksyloaminy, która ulegała cyklicznej kondensacji z grupą karbonylową. W kolejnym kroku, powstały ketonitron **11** ulegał reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji prowadząc do powstania pochodnej izoksazolidyny **12**, która w kolejnych etapach została przekształcona w finalny alkaloid (Schemat 8). Tandemowa reakcja syntezy ketonitronu oraz 1,3-dipolarnej cykloaddycji charakteryzowała się umiarkowaną wydajnością (64%), a etapem limitującym tej sekwencji była selektywna redukcja grupy nitrowej. Dopiero zastosowanie Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> okazało się optymalnym rozwiązaniem, które ograniczyło zjawisko nadredukcji prowadzące do powstania aminy, a finalnie iminy, zamiast ketonitronu.



Schemat 8. Zastosowanie nitronu w syntezie (+)-*Stephadiamine*

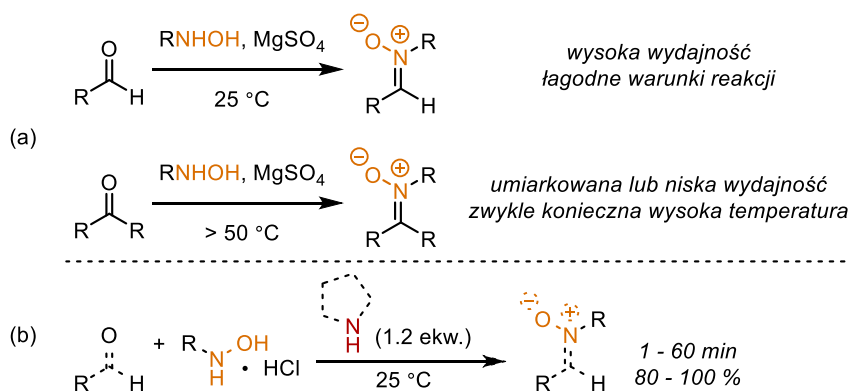
## 2.2. Metody syntezy nitronów

W literaturze istnieje szereg metod dotyczących syntezy nitronów. Wśród najprostszych z nich możemy wyróżnić kondensację hydroksyloamin z związkami karbonylowymi, utlenianie amin lub hydroksyloamin czy redukcję związków nitrowych lub oksymów z następczą kondensacją. Ponadto, możemy także wyróżnić takie metody jak *N*-alkilowanie oksymów czy katalizę metalami przejściowymi, której rozwój w ostatnich latach znacząco przyspieszył. Wszystkie wspomniane metody posiadają pewne wady, szczególnie widoczne w przypadku wysoko sfunkcjonalizowanych nitronów. W rezultacie, każda nowa metodologia dotycząca syntezy tej grupy funkcyjnej stanowi znaczący wkład w obszar chemii nitronów oraz związków heterocyklicznych.

### 2.2.1. Klasyczne metody syntezy

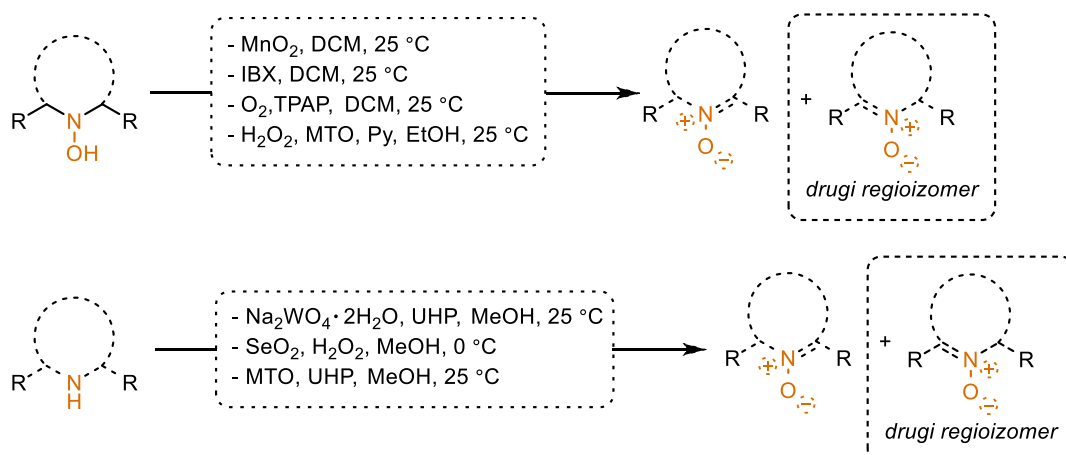
Wśród najprostszych, a zarazem najbardziej wydajnych metod syntezy nitronów możemy wyróżnić kondensację *N*-podstawionych hydroksyloamin z związkami karbonylowymi. Niewątpliwie, wadą tego podejścia jest konieczność posiadania odpowiedniej *N*-monopodstawionej hydroksyloaminy, co może stanowić wyzwanie w przypadku wysoko sfunkcjonalizowanych związków. Natomiast do zalet tej metody możemy zaliczyć łagodne warunki reakcji – kondensacja z aldehydami zachodzi już w temperaturze pokojowej.<sup>14a</sup> Problemem dla tego typu reakcji może być również zawada steryczna. W przypadku silnie zatłoczonego aldehydu lub *N*-podstawionej hydroksyloaminy, kondensacje są zwykle nieefektywne. Synteza ketonitronów z ketonów oraz hydroksyloamin stanowi zdecydowanie większe wyzwanie. Reakcje tego typu wymagają zwykle zastosowania wysokiej temperatury i dużego nadmiaru jednego z reagentów, aby możliwa była całkowita konwersja substratu (Schemat 9a).<sup>14b</sup>

Interesujące rozwiązanie w kontekście syntezy nitronów przez kondensację zostało zaprezentowane kilka lat temu przez zespół B. Cida.<sup>14c</sup> Zaproponowano prosty oraz wydajny sposób syntezy aldonitronów stosując równomolową mieszaninę aldehydów oraz chlorowodoru hydroksyloaminy. Co więcej, w niektórych przypadkach konwersja tej reakcji była całkowita w przeciągu kilkunastu minut. W tym podejściu istotne okazało się użycie niewielkiego nadmiaru piperolidyny względem wyjściowych substratów. Autorzy pracy zasugerowali, że za przyspieszenie procesu kondensacji odpowiada bezpośrednio kooperatywny efekt piperolidyny oraz powstałego w toku reakcji chlorowodoru piperolidyny (Schemat 9b).



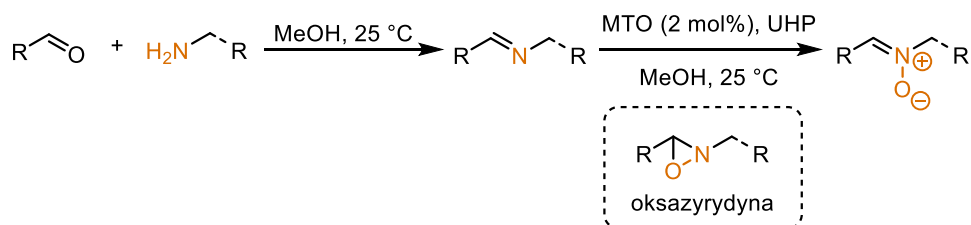
**Schemat 9.** Synteza nitronów poprzez kondensację związków karbonylowych z hydroksyloaminami

Kolejną powszechnie stosowaną metodą syntezy nitronów jest utlenianie amin oraz ich pochodnych. Powstało wiele prac opisujących różne warunki procesów oksydacyjnych.<sup>15</sup> W zdecydowanej większości poza utleniaczem, którego rolę zwykle pełnił 30% roztwór H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> w wodzie, UHP lub tlen, stosowano dodatkowe katalizatory. Wśród najpopularniejszych można wymienić takie jak: Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O, SeO<sub>2</sub>, MTO czy TPAP. Ponadto, w przypadku *N*-dipodstawionych hydroksyloamin wydajnymi, a zarazem dość łagodnymi utleniaczami są MnO<sub>2</sub> oraz IBX (Schemat 10). Wszystkie z wymienionych metod utleniania łączy jedna wspólna wada – selektywność. Jeżeli każdy z podstawników przy atomie azotu aminy lub hydroksyloaminy posiada α-atomy wodoru, możliwe jest powstanie dwóch izomerycznych produktów. W zależności od użytego utleniacza oraz struktury substratu możliwe jest zwiększenie udziału konkretnego izomeru. Jednak w zdecydowanej większości przypadków stanowi to istotny problem podczas syntezy nitronów – zarówno pod względem wydajności określonego izomeru jak również trudności w ich separacji.



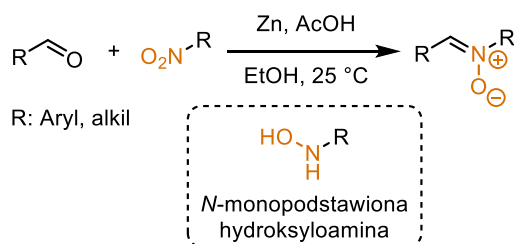
**Schemat 10.** Synteza nitronów poprzez utlenianie amin lub hydroksyloamin

Problem z selektywnością może zostać rozwiązany poprzez utlenianie imin. Procedura zaproponowana przez A. Goti uwzględnia kondensację amin pierwszorzędowych z aldehydami oraz następcze utlenianie powstałej iminy przy użyciu UHP i katalitycznych ilości MTO.<sup>16</sup> Zaproponowana metoda charakteryzuje się wysokimi wydajnościami, jednak w przypadku *N*-aryloimin efektywność zdecydowanie spada. Autorzy pracy spekulują, że jako produkt pośredni w reakcji powstaje oksazyrydyna, która przegrupowuje się w stabilniejszy nitron (Schemat 11).



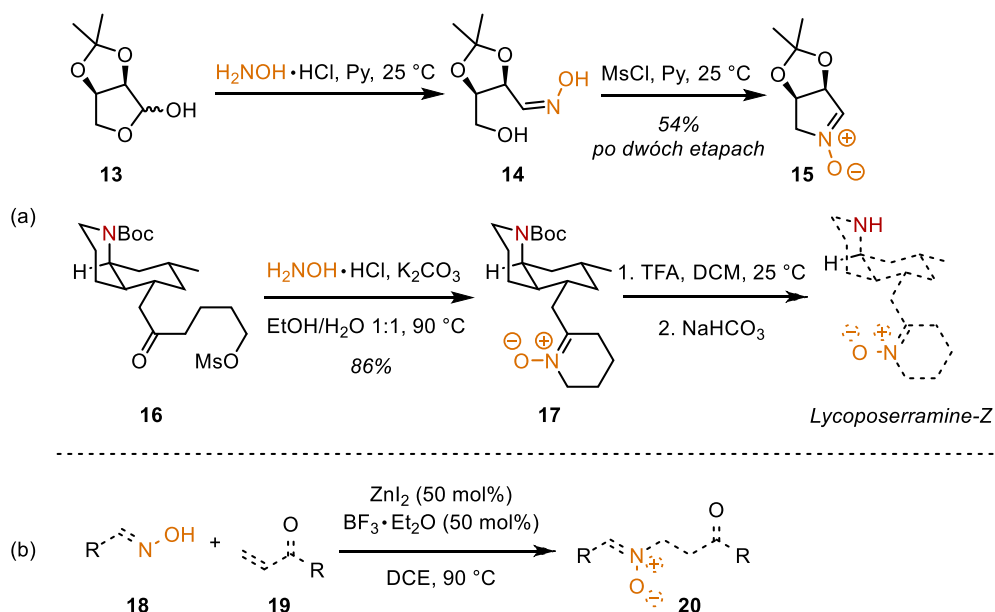
**Schemat 11.** Synteza nitronów poprzez utlenianie imin

Dogodną metodą syntezy nitronów jest redukcja grupy nitrowej do hydroksyloaminy oraz jej *in situ* kondensacja z związkami karbonyłowymi (Schemat 12).<sup>17</sup> Ze względu na dużą stabilność oraz powszechność nitroarenów w syntezie organicznej metoda ta ma zdecydowaną przewagę w kontekście syntez *N*-arylonitronów. Dodatkowo, reakcja wymaga użycia metalicznego cynku jako reduktora, co stanowi istotną zaletę ze względu na jego niską cenę oraz dostępność. Powstałe w toku reakcji sole cynku pełnią dodatkowo rolę kwasu Lewisa, co sprzyja procesowi kondensacji. Jako dowód autorzy badań zasugerowali, że analogiczne kondensacje do nitronu z pominięciem etapu redukcji grupy nitrowej cynkiem (stosowali jako substrat *N*-monopodstawioną hydroksyloaminę), prowadziły do powstania docelowego produktu z bardzo niską wydajnością.



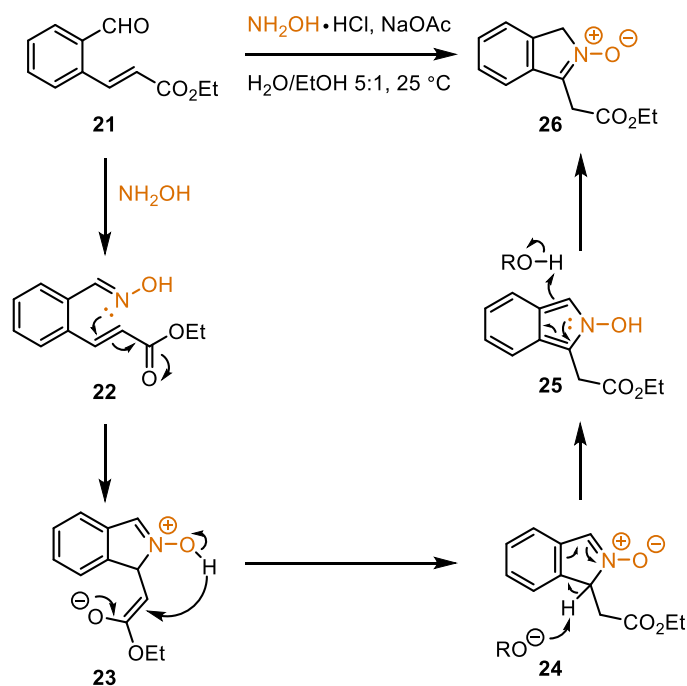
**Schemat 12.** Synteza nitronów poprzez redukcję nitrozwiązków

Ważnym elementem w strategii syntezy nitronów są oksymy. Te zbliżone pod względem strukturalnym do nitronów molekule, wstępują w reakcje z czynnikami elektrofilowymi takimi jak halogenki alkilowe czy  $\alpha,\beta$ -nienasycone związki karbonylowe. Niestety, w przypadku alkilowania może także następować alkilowanie atomu tlenu, które często jest faworyzowane w reakcjach międzycząsteczkowych. W rezultacie, synteza nitronów z oksymów poprzez proste alkilowanie atomu azotu ogranicza się głównie do przykładów, w których tworzenie się nitronu jest uprzywilejowane pod względem strukturalnym, na przykład wewnątrzcząsteczkowe alkilowanie prowadzące do powstania cyklicznego, pięcio- lub sześcioczłonowego nitronu. Jednym z literaturowych przykładów takiej transformacji może być synteza chiralnych polihydroksylowych nitronów, która przebiega w trzech etapach - kondensacji związku karbonylowego z chlorowodorkiem hydroksyloaminy, utworzeniu pochodnej metylosulfonylowej oraz wewnątrzcząsteczkowemu alkilowaniu atomu azotu.<sup>18a</sup> Podobne podejście zostało zastosowane w syntezie związku naturalnego *Lycoposerramine-Z*. Utworzony w wyniku kondensacji ketoksym był alkilowany na atomie azotu prowadząc do sześcioczłonowego, cyklicznego ketonitronu **17** (Schemat 13a).<sup>18b</sup> Oksymy mogą również reagować z  $\alpha,\beta$ -nienasyconymi związkami karbonyłowymi. Reakcja przebiega analogicznie do reakcji Michaela, jednak konieczne jest użycie kwasów Lewisa w postaci  $ZnI_2$  oraz  $BF_3 \cdot Et_2O$  (Schemat 13b).<sup>19</sup>



**Schemat 13.** Synteza nitronów z oksymów  $\alpha,\beta$ -nienasyconych związków karbonylowych

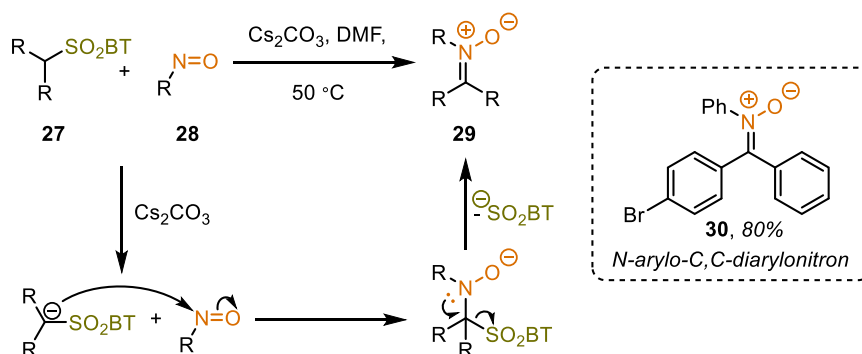
Wewnątrzcząsteczkowy wariant reakcji oksymu z akceptorem Michaela został przedstawiony przez zespół S. Bulla.<sup>20</sup> Autorzy wykazali, że pochodna benzaldehydu **21** pod wpływem działania hydroksyloaminy ulega kondensacji z utworzeniem oksymu **22**. W kolejnym etapie następuje nukleofilowy atak atomu azotu oksymu na wiązanie  $\alpha,\beta$ -nienasycone oraz transfer protonu. W rezultacie powstaje *N*-tlenek izoindolu **24**, który pod wpływem działania obecnej w środowisku reakcyjnym zasady, ulega izomeryzacji do docelowego *N*-tlenku izoindolu **26** (Schemat 14). Przedstawiona metoda pozwala w łatwy oraz wydajny sposób otrzymać analogi *N*-tlenków izoindoli, jednak konieczność stosowania jako substratu pochodnej estru  $\alpha,\beta$ -nienasyconego znacząco ogranicza stosowalność reakcji.



**Schemat 14.** Synteza *N*-tlenków izoindoli poprzez wewnątrzcząsteczkową cyklizację oksymów

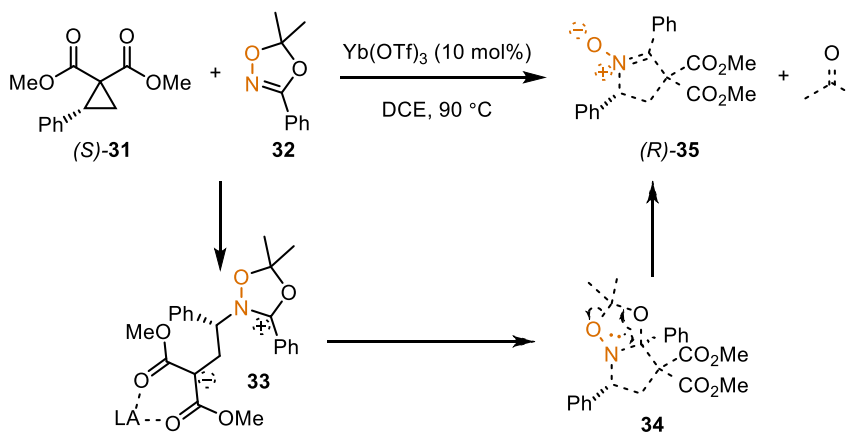


W 2018 roku B. Cid zaproponował interesujący sposób syntezy nitronów z wykorzystaniem sulfonów heteroarylowych **27** oraz nitrozozwiązków **28**.<sup>21</sup> Autorzy wykorzystali sulfony z grupą benzotiazolową jako prekursorzy karboanionów. Po zdeprotonowaniu przy użyciu łagodnej zasady w postaci Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, następował atak karboanionu na elektrofilowy atom azotu. Następnie w wyniku eliminacji grupy heteroarylosulfonu tworzył się końcowy produkt w postaci nitronu (Schemat 15). Warto zaznaczyć, że opisana metoda pozwala w łatwy i wydajny sposób otrzymać *N*-arylo-*C,C*-diarylonitron **30** stosując jako substraty odpowiedni sulfon oraz nitrozoaren. Ketonitrony posiadające wyłącznie podstawniki aryłowe przy *N*-końcach oraz *C*-końcach były do tej pory trudno dostępne.



**Schemat 15.** Synteza nitronów z sulfonów heteroarylowych oraz nitrozozwiązków

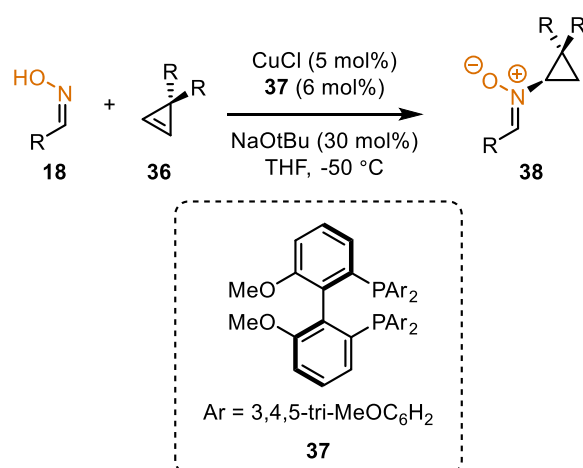
Cykliczne nitrony mogą zostać również otrzymane na drodze reakcji [3+2] anulacji oraz następczej eliminacji cząsteczki acetonu. Podejście to zostało zrealizowane przez zespół Y.-C. Luo, a autorzy wykorzystali w tym celu 1,4,2-dioksazole oraz donorowo-akceptorowe cyklopropany.<sup>22</sup> W pierwszym etapie, po aktywacji pierścienia cyklopropanu przy użyciu katalitycznych ilości kwasu Lewisa - Yb(OTf)<sub>3</sub>, następuje addycja do cząsteczki 1,4,2-dioksazolu **32** oraz zamknięcie pierścienia. W kolejnym kroku zachodzi dekompozycja bicyklicznego produktu **34** do docelowego nitronu (*R*)-**35** oraz acetonu. Warto zaznaczyć, że autorzy przeprowadzili reakcję z chiralną pochodną donorowo-akceptorowego cyklopropanu (*S*)-**31**. Po przeprowadzeniu sekwencyjnej reakcji zaobserwowali całkowitą inwersję stereocentrum w stosunku do użytego substratu (Schemat 16).



**Schemat 16.** Synteza cyklicznych nitronów z donorowo-akceptorowych cyklopropanów oraz 1,4,2-dioksazoli

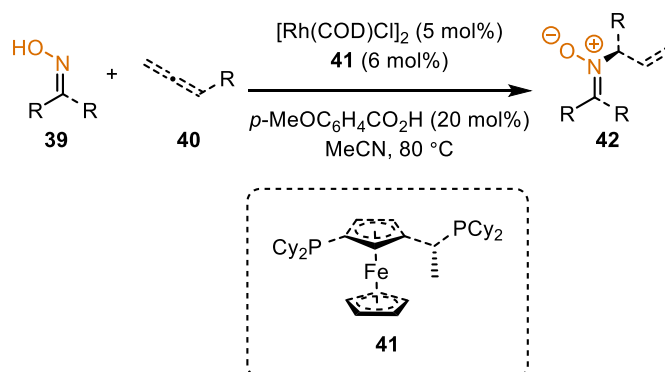
## 2.2.2. Synteza z wykorzystaniem metali przejściowych

Znacząca część prac nad syntezą nitronów dotyczy reakcji katalizowanych metalami przejściowymi. Jednym z obszarów, w którym dokonano istotnych postępów, są reakcje oksymów z olefinami. Do przełomowych prac możemy zaliczyć badania przeprowadzone przez zespół Q. Zhanga w 2017 roku.<sup>23</sup> Autorzy przedstawili metodę syntezy chiralnych nitronów w wyniku reakcji hydroaminacji typu Cope'a. Jako substraty zastosowali oksymy oraz pochodne cyklopropenów. Ze względu na wysoką reaktywność naprężonego pierścienia trójczłonowego, realizacja procesu była możliwa już w niskiej temperaturze. Co więcej, autorzy wykorzystali chiralny ligand fosfinowy **37**, który w połączeniu z katalitycznymi ilościami szeroko dostępnego CuCl, umożliwił realizację procesu w sposób enancjoselektywny oraz diastereoselektywny (Schemat 17).



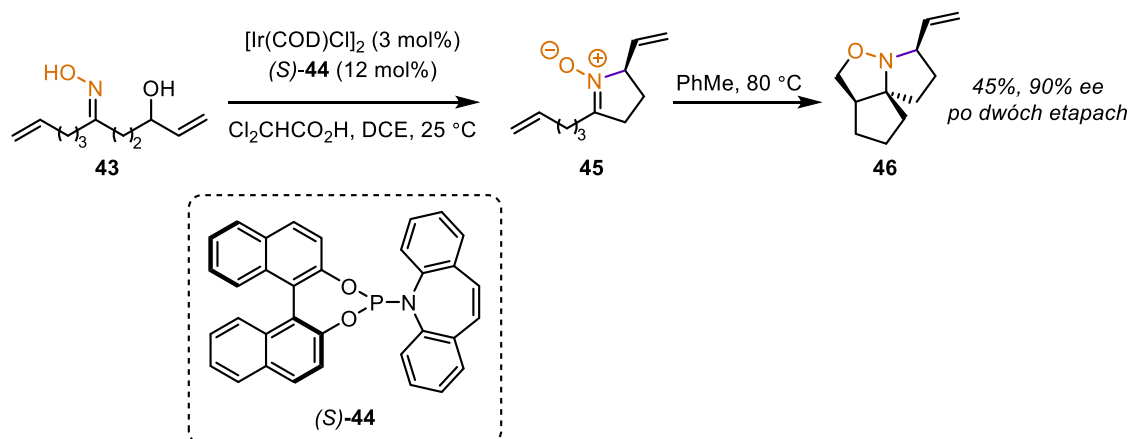
**Schemat 17.** Enancjoselektywna synteza nitronów poprzez katalizowaną kompleksem miedzi hydroaminację

Enancjoselektywna synteza nitronów była tematyką poruszoną przez zespół B. Breita w 2019 r. W opublikowanej przez nich pracy wykazano, że oksymy mogą ulegać całkowicie chemo-, enancjo- oraz regioselektywnej reakcji z allenami w obecności katalizatora opartego na kompleksie rodu(I) (Schemat 18).<sup>24</sup> Podobnie jak zespół Q. Zhanga, wykorzystali ligand fosfinowy **41** w celu otrzymania wysokich nadmiarów enancjomerycznych. Warto również podkreślić, że otrzymane nitrony posiadają w swojej strukturze podstawnik *N*-allilowy, który może być poddany dalszym modyfikacjom. Natomiast do wad wspomnianej metodologii można zaliczyć konieczność użycia kompleksu [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub>, który charakteryzuje się wysoką ceną.



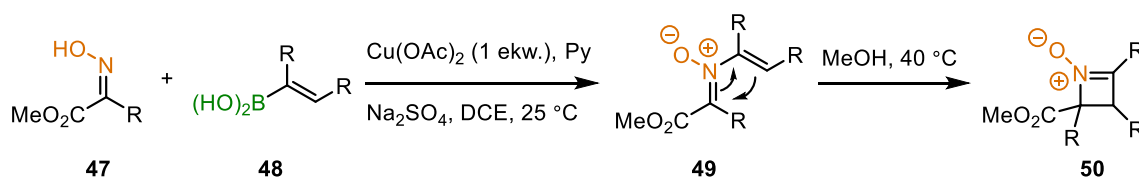
**Schemat 18.** Katalizowana kompleksem rodu(I) enancjoselektywna synteza nitronów z oksymów oraz allenów

W kolejnych latach zespół E. Carreiry opracował elegancką metodę syntezy nitronów poprzez enancjoselektywne, wewnątrzcząsteczkowe allilowanie oksymów przy użyciu katalizatora opartego na irydzie.<sup>25</sup> Autorzy pracy jako substraty wykorzystali sfunkcjonalizowane oksymy zawierające w swojej strukturze fragment alkoholu allilowego (Schemat 19). Po optymalizacji warunków reakcji okazało się, że najlepsze wyniki uzyskano z ligandem fosforamidowym (*S*)-**44**. Istotnym problemem, który napotkali autorzy, było konkurencyjne *O*-alkilowanie oksymu. Jednak zastosowanie wolnej grupy hydroksylowej zamiast jej analogu w postaci węgłanu metylu oraz dodatek kwasu dichlorooctowego pozwoliły na całkowicie selektywne tworzenie się nitronu. Dodatkowo, autorzy zaproponowali procedurę enancjoselektywnej syntezy nitronu/1,3-dipolarnej cykloaddycji, w której z dobrą wydajnością oraz doskonałym nadmiarem enancjomerycznym otrzymali policykliczną izoksazolidynę **46**.



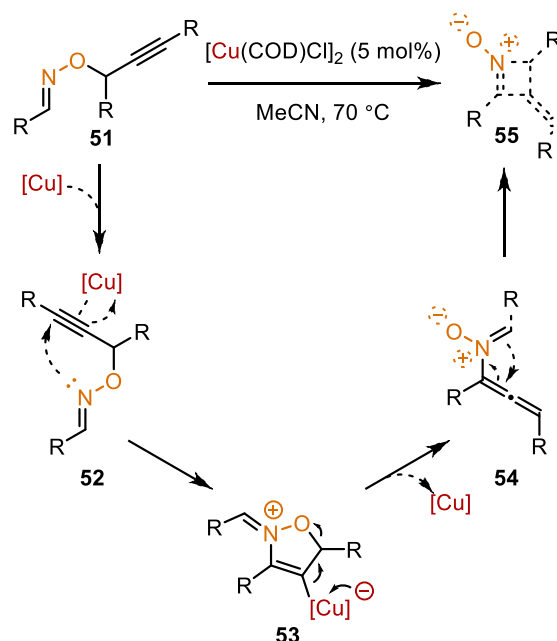
**Schemat 19.** Synteza cyklicznych nitronów poprzez katalizowane kompleksem irydu allilowanie oksymów

Oksymy okazały się również doskonałymi substratami w syntezie *N*-alkenylonitronów. W 2017 roku zespół L. Anderson przedstawił interesującą procedurę, prowadzącą do azetydino-nitronów.<sup>26</sup> W pierwszym etapie wykorzystali oksymy **47** oraz kwasy alkenyloboronowe **48** w reakcji typu Chan-Lama. Istotnym elementem tej reakcji jest zastosowanie octanu miedzi(II), który umożliwia selektywne alkenylowanie na atomie azotu. Następnie autorzy wykonali krótką optymalizację warunków reakcji i wykazali, że w nieznacznie podwyższonej temperaturze *N*-alkenylonitrony **49** ulegają przekształceniu w azetydino-nitrony **50** poprzez proces 4 $\pi$ -elektrocyklizacji (Schemat 20). Do ograniczeń tej metodologii można zaliczyć konieczność zastosowania dużego nadmiaru kwasu alkenyloboronowego względem oksymu (od trzech do pięciu ekwiwaleńców) oraz obowiązkową obecność co najmniej jednej grupy estrowej w wyjściowym oksymie, co nieznacznie ogranicza stosowalność reakcji.



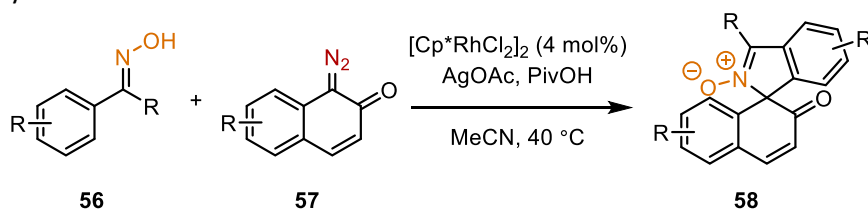
**Schemat 20.** Reakcja otrzymywania azetydino-nitronów z oksymów

Podobne podejście w syntezie azetydino-nitronów zastosował zespół I. Nakamury.<sup>27</sup> W swojej pracy wykorzystali *O*-propargilowe pochodne oksymów **51** oraz katalizator oparty na kompleksie miedzi. W trakcie przebiegu cyklu katalitycznego, oksym **51** ulegał przegrupowaniu do *N*-allenylonitronu **54**. Następnie, ten wysoce reaktywny produkt ulegał dalszej reakcji 4 $\pi$ -elektrocyklizacji, finalnie prowadząc do otrzymania azetydino-nitronu **55** posiadającego wiązanie  $\alpha,\beta$ -nienasycone (Schemat 21). Do wad tej metody, ponownie jak w przypadku poprzedniej reakcji, możemy zaliczyć specyficzność substratów. Autorzy wykazali, że jedynie aryloaldoksymy wstępują w reakcję przegrupowania.



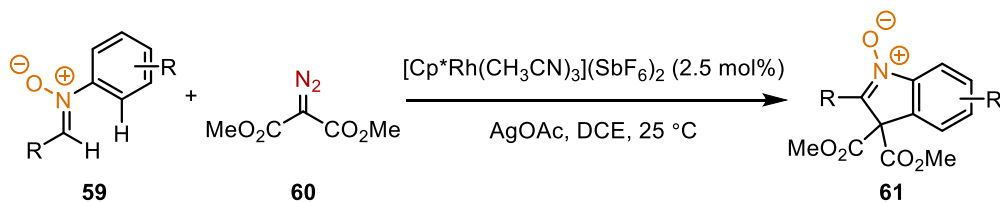
**Schemat 21.** Synteza azetydino-nitronów z *O*-propargilo oksymów

Łagodną metodą syntezy *N*-tlenków izoindoli **58** jest spiroanulacja oksymów z związkami diazowymi. W 2020 roku zespół X. Li wykorzystał aryloketoksymy **56** oraz 1-diazoaftalen-2(1*H*)ony **57** w katalizowanej kompleksem rodu(III) reakcji C–H aktywacji/anulacji (Schemat 22).<sup>28</sup> Kluczowe w tej przemianie okazało się zastosowanie dodatku zatłoczonego sterycznie kwasu, w postaci kwasu piwalowego. Co więcej, w przedstawionej metodologii konieczna jest także obecność stechiometrycznych ilości utleniacza w postaci octanu srebra. Pomimo, szerokiego zakresu stosowalności dla ketoksymów oraz związków diazowych, przedstawiona procedura jest mało ekonomiczna ze względu na dużą ilość (4 mol%) użytego katalizatora  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ , którego cena jest stosunkowo wysoka.



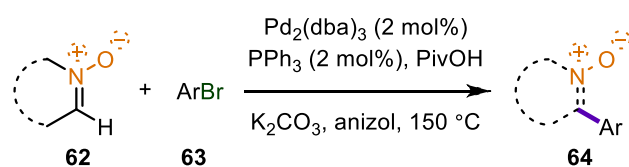
**Schemat 22.** Synteza spirocyklicznych *N*-tlenków izoindoli z ketoksymów oraz 1-diazoaftalen-2(1*H*)onów

Kataliza kompleksem rodu(III) znalazła również zastosowanie w syntezie *N*-tlenków 3*H*-indoli.<sup>29</sup> Podobnie jak w poprzedniej metodzie, autorzy pracy zastosowali związki diazowe (głównie pochodne diazomalonianu metylu). Ponadto, rolę partnera w reakcji sprzęgania pełniły *N*-arylonitrony (Schemat 23). Tak jak w przypadku syntezy *N*-tlenków izoindoli, konieczne było zastosowanie stechiometrycznych ilości utleniacza w postaci octanu srebra. Warto podkreślić, że w przypadku braku utleniacza jako główny produkt zaobserwowano *N*-hydroksyindoliny, co świadczy o dwuetapowym procesie – w pierwszym etapie następuje nukleofilowa addycja do nitronu z utworzeniem *N*-hydroksyindoliny, która w drugim etapie zostaje utleniona do odpowiedniego nitronu przy użyciu soli srebra.



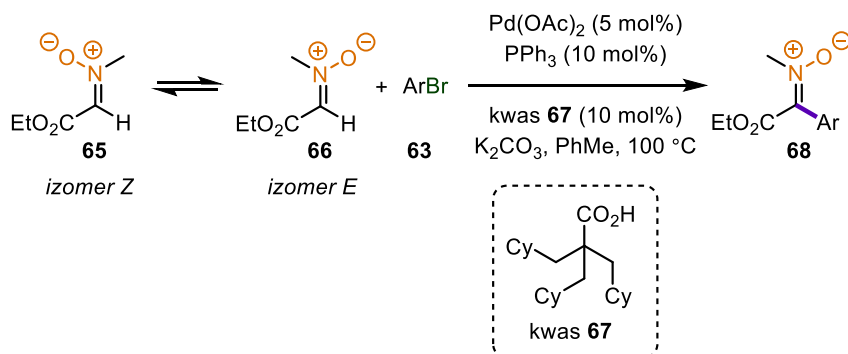
**Schemat 23.** Synteza *N*-tlenków 3*H*-indoli z *N*-arylonitronów oraz diazowiaźków

Pierwszą z przełomowych prac na temat bezpośredniej C–H aktywacji nitronów przy użyciu metali przejściowych i prowadzącej do powstania ketonitronów były badania przeprowadzone przez zespół P. Y. Chavanta oraz V. Blandina w 2012 roku.<sup>30</sup> Rolę katalizatora w tej procedurze pełnił kompleks  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , a jako substraty posłużyły cykliczne nitrony oraz bromoareny (Schemat 24). Autorzy pracy postulują, że atom tlenu nitronu odgrywa rolę grupy kierującej. Jego koordynacja z kompleksem palladu umożliwia proces oksydatywnej insercji w wiązanie  $\text{C}(sp^2)\text{--H}$  nitronu. Ponadto, zastosowanie kwasu piwalowego jako kokatalizatora istotnie przyspiesza proces sprzęgania. Pomimo przełomowej koncepcji badań, praca ta nie cieszy się szerokim uznaniem w środowisku naukowym. Odpowiadają za to istotne ograniczenia w postaci wysokiej temperatury reakcji (150 °C) oraz konieczności zastosowania cyklicznych nitronów.



**Schemat 24.** C–H aktywacja cyklicznych aldonitronów

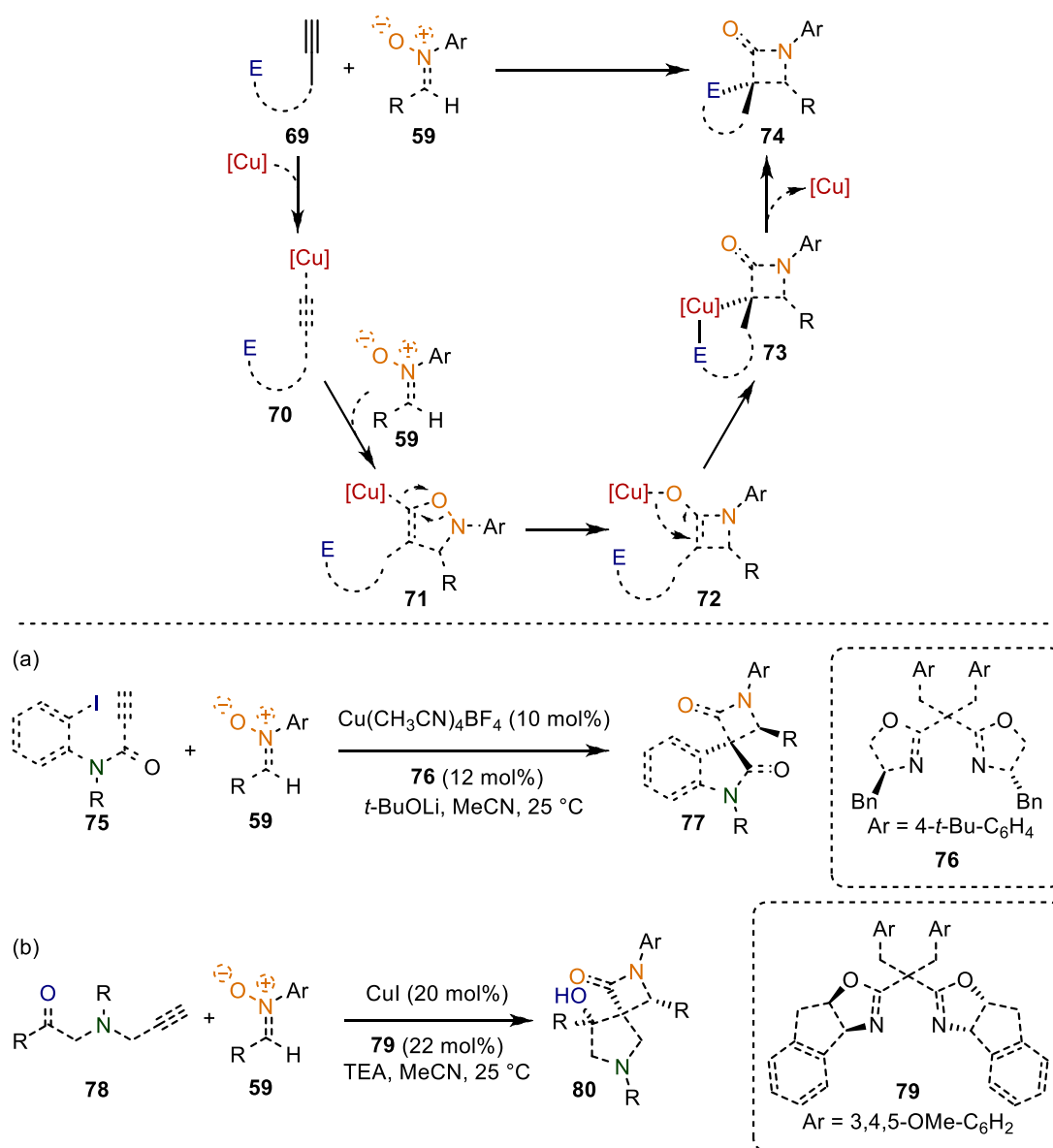
Powyższe badania były dla mnie inspiracją w realizacji projektu dotyczącego syntezy acyklicznych ketonitronów z wykorzystaniem katalizy opartej na kompleksie palladu.<sup>4</sup> W mojej pracy wykazałem, że acykliczne aldonitrony będące pochodną aldehydu glioksalowego mogą być idealnymi substratami w realizacji tej koncepcji badań. Występują one w mieszaninie izomerów *E/Z*, a ponadto w podwyższonej temperaturze proces ich izomeryzacji jest przyspieszony. Proces C–H aktywacji wiązania  $\text{C}(sp^2)\text{--H}$  nitronu wymaga obecności izomeru *E* w mieszaninie reakcyjnej, ponieważ w tym przypadku atom tlenu nitronu działa jako grupa kierująca. W toku realizacji badań, okazało się że dodatek kwasu piwalowego do mieszaniny reakcyjnej jest kluczowy. Zwiększając zawadę steryczną użytego jako kokatalizator kwasu, udało mi się opracować warunki wydajnej metody syntezy ketonitronów glioksalowych **68** z bromków arylowych oraz aldonitronów (Schemat 25).



**Schemat 25.** C–H aktywacja acyklicznych aldonitronów glioksalowych

### 2.3. Katalizowane metalami przejściowymi transformacje nitronów

Ze względu na ich bogatą reaktywność możemy wyróżnić wiele typów transformacji nitronów, które znalazły uznanie w środowisku naukowym. Co więcej, kataliza metalami przejściowymi odegrała znaczącą rolę w opracowywaniu nowych metodologii. Na szczególną uwagę zasługuje reakcja Kinugasy, która pozwala otrzymać pochodne  $\beta$ -laktamów, struktur szeroko rozpowszechnionych w lekach takich jak antybiotyki. Na temat reakcji Kinugasy powstały liczne przeglądy naukowe,<sup>31</sup> a w ostatnim czasie opracowano nowatorskie metody łączące reakcję Kinugasy oraz sprzęgania C–C lub cyklizacji aldolowej, prowadzące do czystych optycznie, spirocyklicznych  $\beta$ -laktamów (Schemat 26).

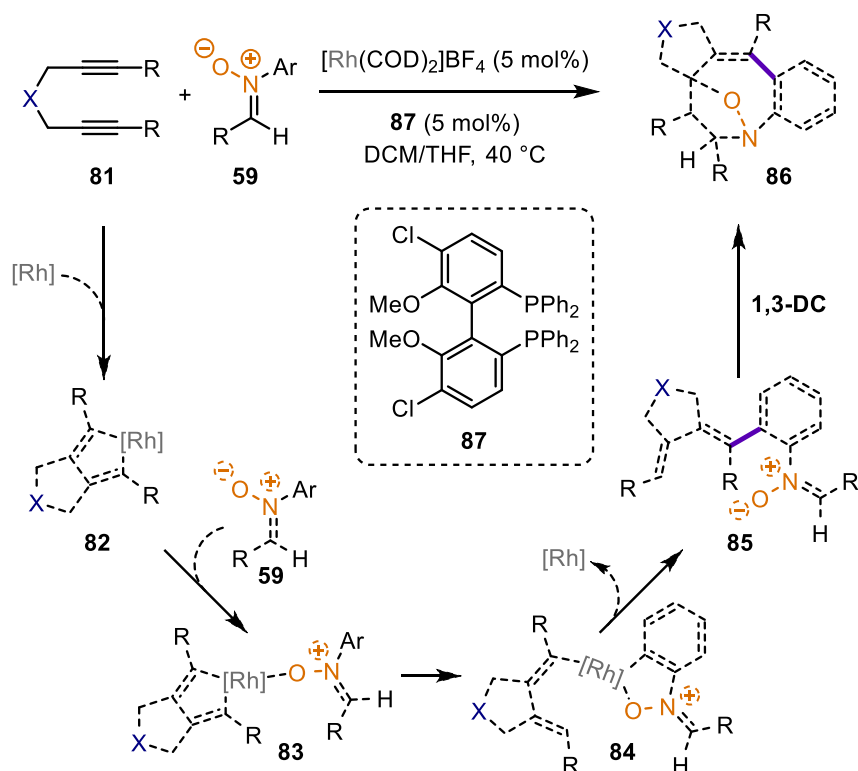


**Schemat 26.** Reakcja Kinugasy w syntezie chiralnych, spirocyklicznych  $\beta$ -laktamów

W pierwszym podejściu, zastosowano pochodne jodoarenów oraz kompleks miedzi z chiralnym ligandem **76**. W początkowym etapie zachodzi reakcja Kinugasy pomiędzy terminalnym alkinem, a *N*-arylonitronem. W kolejnym kroku następuje reakcja sprzęgania pomiędzy elektrofilowym jodoaremem, a pierścieniem  $\beta$ -laktamu (Schemat 25a) prowadząca do produktu **77**.<sup>32a</sup> Podobne podejście zostało zrealizowane w ostatnim czasie przez zespół M. Lautensa. W tym przypadku jako elektrofil zastosowano związki karbonylowe, które ulegały wewnątrzcząsteczkowej reakcji aldolowej z

utworzonym w reakcji Kinugasy pierścieniem  $\beta$ -laktamu (Schemat 25b).<sup>32b</sup> Obie zaprezentowane metody syntezy chiralnych, spirocyklicznych  $\beta$ -laktamów charakteryzują się wysokim nadmiarem enancjomerycznym. W przypadku cyklizacji aldolowej powstawały mieszaniny diastereoizomerów, ze względu na umiarkowaną diastereoselektywność procesu cyklizacji aldolowej.

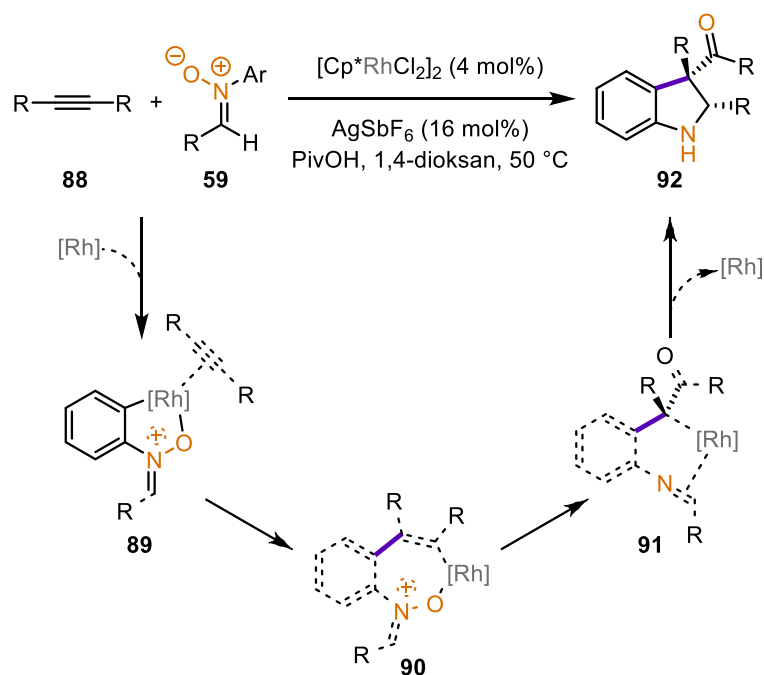
Kolejną grupą transformacji nitronów z zastosowaniem katalizy metalami przejściowymi jest C–H funkcjonalizacja pierścienia aromatycznego w *N*-arylonitronach. Atom tlenu nitronu pełni w tym przypadku rolę grupy kierującej, tworząc pięciocłonowy metallacykliczny kompleks z rodem. Jedną z przełomowych prac w tym obszarze były badania nad formalną cykloaddycją [2+2+5] *N*-arylonitronów oraz diynów, zaprezentowaną przez zespół B Wana.<sup>33</sup> Rolę katalizatora w tej przemianie pełnił kompleks [Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> z ligandem fosfinowym **87**. Na wskutek reakcji diynu z kompleksem rodu(I) tworzy się pięciocłonowy metallacykl **82**. W wyniku transmetalacji powstaje produkt przejściowy **84**, który ulega reakcji C–H aktywacji prowadzącej do dienu **85**. Finalnie, następuje reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji prowadząca do ostatecznego produktu w postaci izoksazolidyny **86** (Schemat 27).



**Schemat 27.** C–H aktywacja/1,3-dipolarna cykloaddycja *N*-arylonitronów oraz diynów

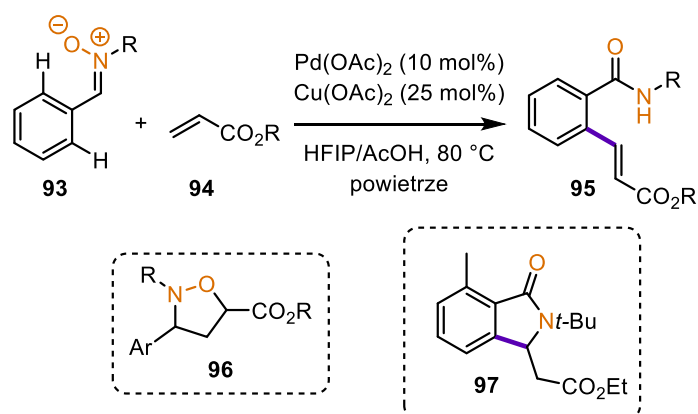
Analogiczną koncepcję badań wykorzystał rok później zespół S. Changa.<sup>34</sup> W tym przypadku miała miejsce reakcja pomiędzy *N*-arylonitronami, a wewnętrznymi (głównie symetrycznymi) alkinami. Autorzy podobnie jak zespół B. Wana, zastosowali kompleks rodu, jednak w tym przypadku był to kompleks Rh(III). W pierwszym etapie cyklu katalitycznego, na wskutek C–H aktywacji pierścienia arylowego nitronu powstaje pięciocłonowy rodacykl, który po insercji alkinu formuje związek przejściowy **90**. Następnie, w wyniku rozerwania słabego wiązania N–O zachodzi transfer atomu tlenu z utworzeniem pochodnej iminy **91**, która ulega wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji prowadzącej do powstania pochodnej indoliny **92**. Istotną cechą tej metody jest wysoka diastereoselektywność, która wynika z oddziaływań sterycznych pomiędzy podstawnikami znajdującymi się przy ugrupowaniu iminy **91**, a ligandem pentametylocyklopentadienylowym (Schemat 28).





**Schemat 28.** Synteza pochodnych indolin poprzez C–H aktywację i przegrupowanie *N*-arylonitronów

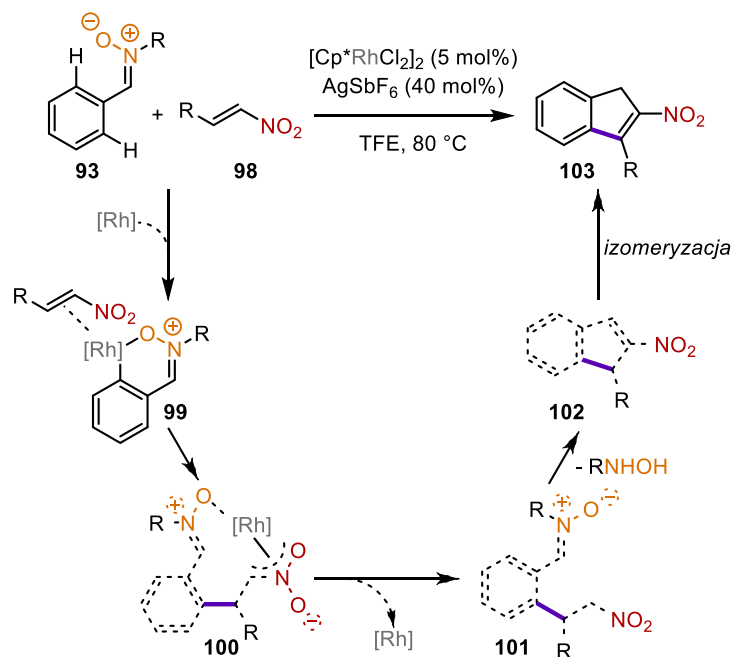
Atom tlenu nitronu może również pełnić rolę grupy kierującej w przypadku funkcjonalizacji pierścienia *C*-arylowego nitronu. W tej sytuacji, tworzy się sześcioczłonowy metallacykl, który pełni kluczową rolę w procesie C–H aktywacji. Jednym z pionierskich osiągnięć dotyczących tego rodzaju transformacji była praca zespołu Y. Ukaji w 2015 roku.<sup>35</sup> Przeprowadzili oni proces oksydacyjnego sprzęgania nitronu oraz pochodnych akrylanów. Jako katalizator posłużył octan palladu(II), a rolę utleniacza pełnił tlen atmosferyczny. Co więcej, poza reakcją C–H aktywacji następowało przegrupowanie fragmentu nitronu do odpowiedniej pochodnej amidu, finalnie prowadząc do powstania *o*-alkenylobenzamidów **95** (Schemat 29). Przedstawiona metodologia jest również interesująca ze względu na inną reaktywność, jaką mogły wykazywać użyte substraty. Pochodne akrylanów oraz nitrony stosunkowo łatwo wступują w reakcję 1,3-dipolarnej cykloaddycji. Autorzy pracy zaobserwowali produkt w postaci izoksazolidyny **96**, jednak wykorzystanie jako rozpuszczalnika polarnego HFIP zamiast DCE całkowicie zapobiegło reakcji konkurencyjnej. Innym produktem ubocznym, powstałym na wskutek wewnątrzcząsteczkowej addycji Michaela, była pochodna izoindolin-1-onu **97**, która tworzyła się wyłącznie dla nitronu posiadającego podstawnik *o*-tolilowy.



**Schemat 29.** Oksydacyjna C–H aktywacja pierścienia *C*-arylowego nitronu

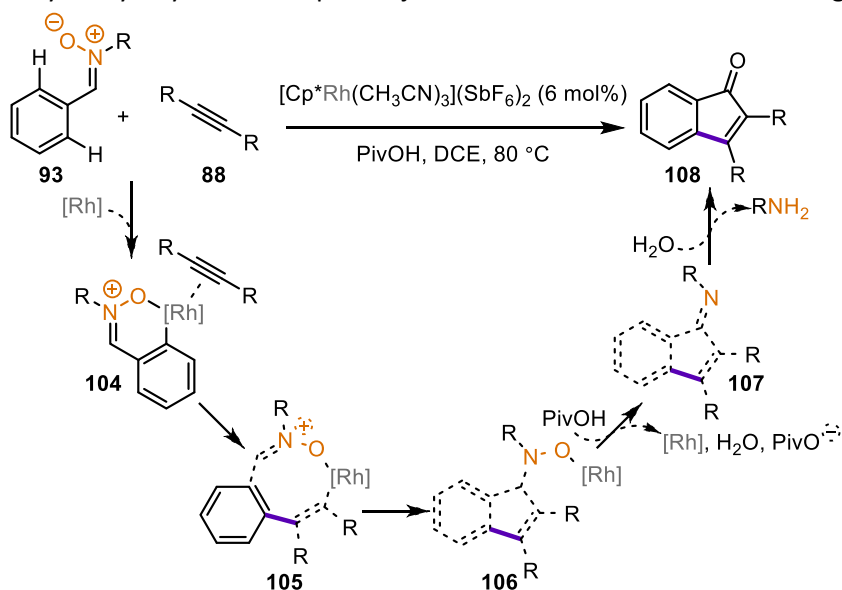
Innym przykładem funkcjonalizacji pierścienia *C*-arylonitronu z użyciem aktywnych olefin była katalizowana kompleksem rodu(III) C–H aktywacja/anulacja z wykorzystaniem nitroalkenów.<sup>36</sup> Istotną różnicą w stosunku do poprzedniej metody jest finalny produkt. Po etapie migracyjnej insercji wiązania

podwójnego oraz odtworzeniu katalizatora, powstaje pochodna nitroalkanu **101**. W wyniku hydrolizy grupy nitronu, do grupy formylowej, możliwy jest przebieg reakcji typu Henry'ego. Finalnie, w powstałej pochodnej nitroindenu **102** wiązanie podwójne ulega izomeryzacji do stabilniejszego termodynamicznie produktu **103** (Schemat 30).



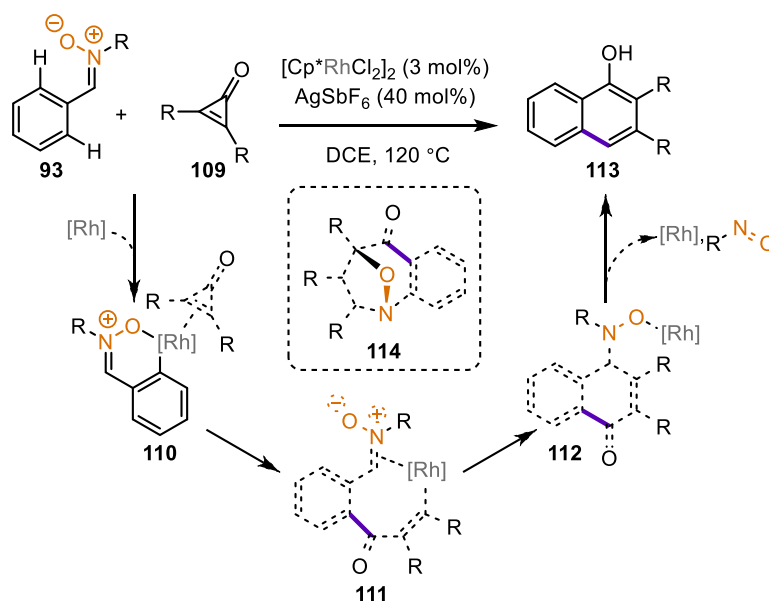
**Schemat 30.** Synteza nitroindenów z C-arylonitronów i nitroolefin

Podobna koncepcja badań została wykorzystana w syntezie pochodnych indenonów z wykorzystaniem C-arylonitronów oraz wewnętrznych alkinów.<sup>37</sup> Rolę katalizatora pełnił kompleks  $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{CH}_3\text{CN})_3](\text{SbF}_6)_2$ , a ponadto kwas piwalowy został zastosowany jako kokatalizator. W przypadku tej metodologii nitron działa nie tylko jako grupa kierująca, ale także jako elektrofil. Autorzy badań sugerują, że w toku reakcji katalitycznej następuje migracyjna insercja wiązania Rh-winylowego do wiązania podwójnego nitronu, a powstały w jej efekcie produkt pośredni **106** ulega protonolizie oraz następczej hydrolizie prowadząc do pochodnej indenonu **108** (Schemat 31). Niestety, w przypadku wykorzystania niesymetrycznych alkinów powstaje trudna do rozdzielenia mieszanina regioizomerów.



**Schemat 31.** Synteza indenonów poprzez katalizowaną Rh(III) C–H aktywację C-arylonitronów

C–H aktywacja *C*-arylonitronów znalazła także zastosowanie w syntezie pochodnych  $\alpha$ -naftoli **113**. Zespół prowadzony przez X. Li zauważył, że *N*-*tert*-butylo-*C*-fenylnitrony mogą wstępować w katalizowaną kompleksem rodu(III) reakcję z diarylocyklopropenonami.<sup>38</sup> Te wysoce reaktywne związki ulegają aktywacji pod wpływem katalizatora  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ , która skutkuje otwarciem pierścienia cyklopropenu. Łącząc reaktywność tych związków z kierującymi właściwościami ugrupowania nitronu autorzy badań dokonali karbonyloalkenylowania pierścienia arylowego połączonego z migracyjną insercją, prowadzącą do powstania kompleksu rodu **112**. Podobnie jak w wcześniej zaprezentowanej koncepcji syntezy indenonów, w tym przypadku związek **112** ulega protonolizie oraz eliminacji fragmentu nitrozoalkanu (Schemat 32). Podczas badań nad tą metodologią został również przeprowadzony eksperyment z *N*-fenylnitronami. W tym przypadku zaobserwowano izoksazolidynę **114** jako produkt tandemowej reakcji karbonyloalkenylowania pierścienia arylowego oraz 1,3-dipolarnej cykloaddykcji pomiędzy grupą nitronu, a fragmentem olefiny.



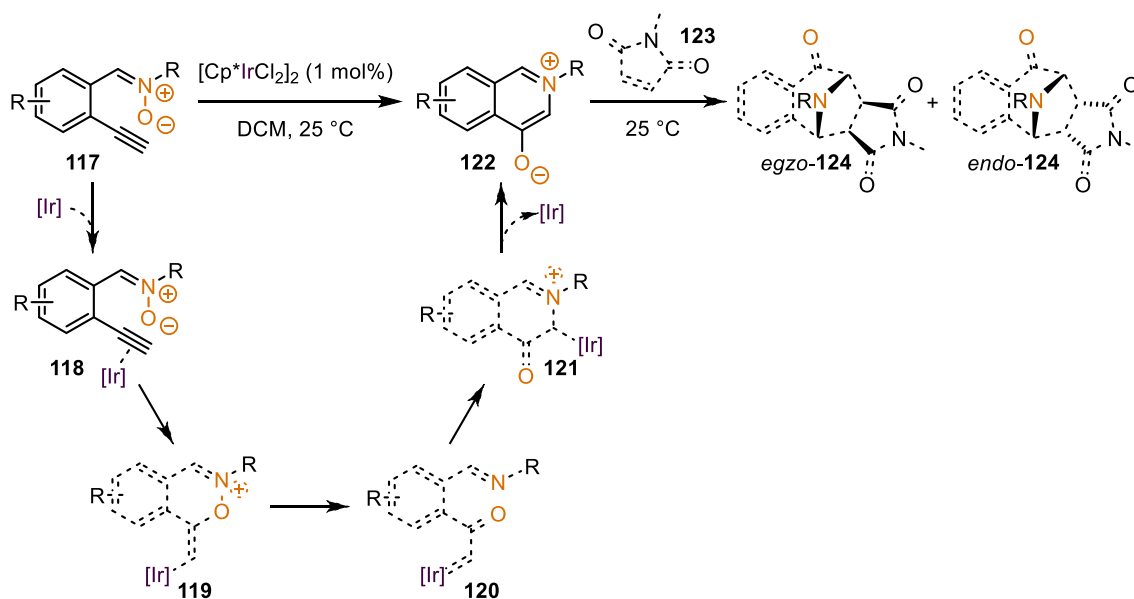
**Schemat 32.** Synteza  $\alpha$ -naftoli z wykorzystaniem *C*-arylonitronów oraz diarylocyklopropenonów

Zespół Li kontynuował pracę nad zastosowaniem nitronów jako bezśladowej grupy kierującej w syntezie  $\alpha$ -naftoli. W kolejnej pracy, przedstawili metodę C–H aktywacji pierścienia arylowego w *C*-benzoilonitronach.<sup>39</sup> Jako partnera w reakcji sprzęgania użyli symetrycznych alkinów wewnętrznych, a rolę katalizatora pełnił ponownie kompleks rodu(III) (Schemat 33). W tym przypadku, konieczne jednak było zastosowanie  $\text{Ni}(\text{OTf})_2$  jako łagodnego kwasu Lewisa, aktywującego ugrupowanie nitronu w kierunku nukleofilowej addycji wiązania Rh-winylowego. Ponadto, autorzy pracy wykazali, że zastosowanie kwasu piwalowego w mieszaninie z kwasem cytrynowym podnosi wydajność reakcji. Warto zaznaczyć, że w porównaniu z poprzednią metodą, zaprezentowana koncepcja pozwala otrzymać odmienne regioizomery pochodnych  $\alpha$ -naftoli.



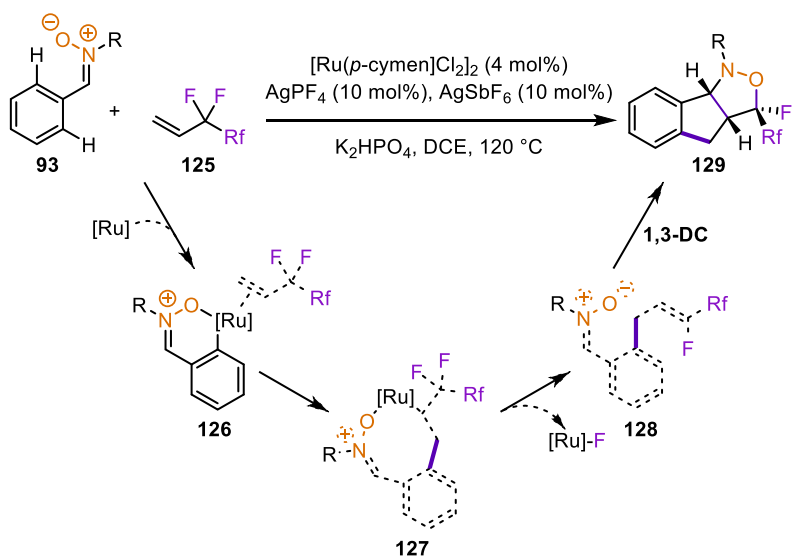
**Schemat 33.** Synteza  $\alpha$ -naftoli z wykorzystaniem *C*-benzoilonitronów oraz alkinów

Kataliza metalami przejściowymi znalazła swoje zastosowanie w funkcjonalizacji *C*-arylonitronów posiadających podstawnik alkinyłowy w pozycji *orto*.<sup>40</sup> W tym celu wykorzystano katalizator oparty na irydzie, który w wyniku koordynacji do alkinu umożliwia atak atomu tlenu nitronu na wiązanie potrójne. Następnie rozerwanie wiązania N–O generuje  $\alpha$ -oksokarbenoid **120**. Atak wolnej pary elektronowej iminy na powstały karbenoid prowadzi do powstania cyklicznego produktu przejściowego **121**, który na wskutek izomeryzacji tworzy ostatecznie azometynę **122**. Związek **122** oraz jego pochodne posiadają charakter dipolowy podobnie jak nitrony. Mogą zatem ulegać reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji z ubogimi w elektrony olefinami, prowadząc do dwóch izomerycznych produktów *egzo* oraz *endo* **124** (Schemat 34). Autorzy badań przedstawili znaczącą ilość przykładów reakcji azometyn z olefinami, pokazując że opracowana metodologia może mieć szerokie zastosowanie w syntezie mostkowych związków azacyklicznych.



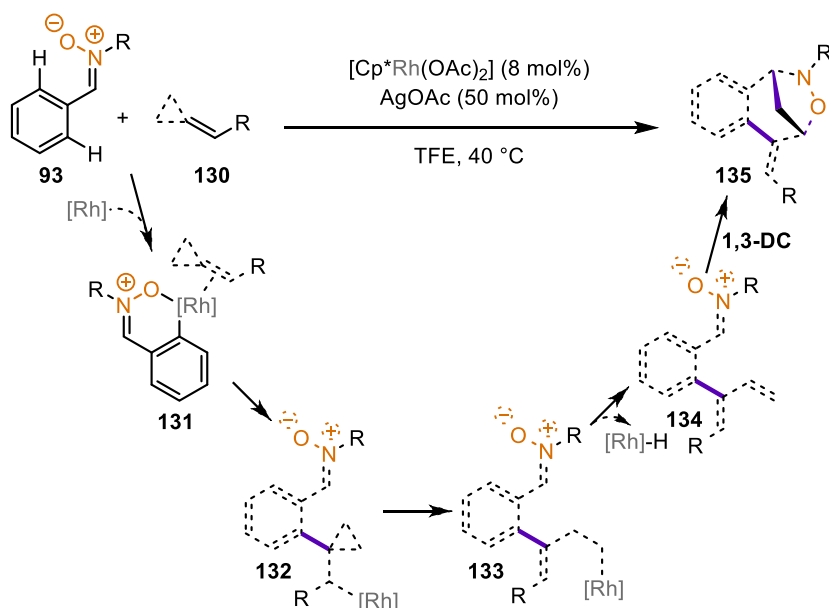
**Schemat 34.** Synteza azometyn z nitronów oraz ich 1,3-dipolarna cykloaddycja

Do innej grupy transformacji *C*-arylonitronów w kierunku bardziej złożonych struktur możemy zaliczyć tandemowe procesy *C*–H aktywacji/1,3-dipolarnej cykloaddycji. W ostatnich latach nastąpił znaczący postęp w opracowywaniu interesujących metodologii pozwalających otrzymać między innymi pochodne izoksazolidyn. Pionierem w tym obszarze był ponownie zespół X. Li. W jednym z pierwszych artykułów zaprezentowali sekwencyjną reakcję *C*–H aktywacji pierścienia *C*-arylowego nitronu przy użyciu kompleksu rutenu(II) oraz perfluoroalkilolefin.<sup>41</sup> W pierwszym kroku, następuje koordynacja kompleksu rutenu(II) do atomu tlenu nitronu oraz alkenu, co umożliwia migracyjną insercję w wiązanie podwójne olefiny, prowadząc do ośmioczłonowego rutenacyklu **127**. Na wskutek  $\beta$ -eliminacji atomu fluoru ze związku pośredniego **127** powstaje allilopochodna **128**, która ulega wewnątrzcząsteczkowej reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji. Końcowy produkt w postaci izoksazolidyny może tworzyć się w postaci dwóch regioizomerów. Jednak optymalizacja warunków reakcji wykazała, że podniesienie temperatury, wykorzystanie mieszaniny soli  $\text{AgSbF}_6$  i  $\text{AgPF}_4$  oraz użycie  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  jako zasady, umożliwia selektywne otrzymanie produktu **129** (Schemat 35). Warto także zaznaczyć, że przedstawiona reakcja syntezy fluorowanych, policyklicznych izoksazolidyn zawierających trzy centra stereogeniczne przebiega całkowicie diastereoselektywnie.



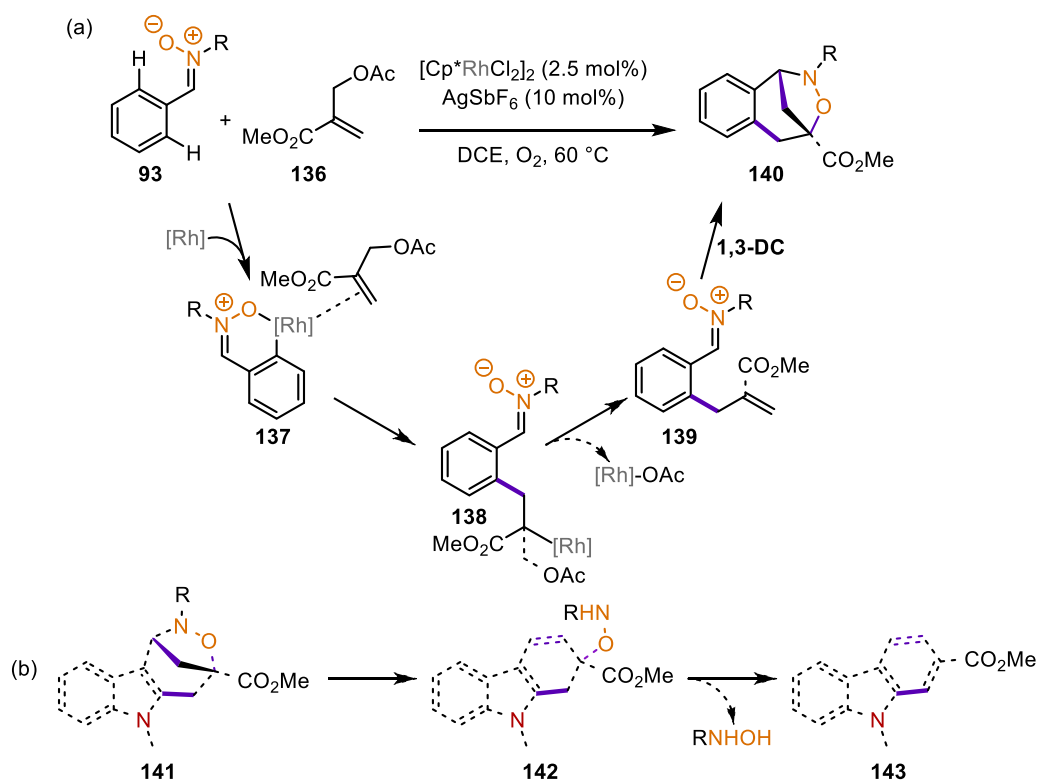
**Schemat 35.** Katalizowana kompleksem rutenu(II) reakcja C–H aktywacji nitronów/1,3-dipolarnej cykloaddycji

Połączenie C–H aktywacji z reakcją 1,3-dipolarnej cykloaddycji pozwoliło zespołowi Li na opracowanie analogicznej do powyżej przedstawionej metodologii syntezy policyklicznych izoksazolidyn. W tym przypadku autorzy pracy wykorzystali katalizę kompleksem rodem(III), C-arylonitrony oraz alkilidenocyklopropany.<sup>42</sup> Wysoka reaktywność alkilidenocyklopropanów wynikająca z dużego naprężenia pierścienia trójczłonowego okazała się kluczem do sukcesu w zaproponowanej metodzie syntezy. W pierwszym etapie reakcji formuje się rodacykliczny produkt przejściowy **131**, który w wyniku migracyjnej insercji wiązania Rh-aryl w wiązanie podwójne olefiny przekształca się w Rh-alkilowy produkt **132**. Następnie w wyniku otwarcia pierścienia cyklopropanu oraz następczej  $\beta$ -H-eliminacji powstaje dien **134**, który ulega wewnątrzcząsteczkowej reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji. W odróżnieniu od poprzedniej metody, w reakcji 1,3-DC tworzy się wyłącznie mostkowy produkt **135** (Schemat 36). Przyczyną różnicy w regioselektywności może być odmienny charakter elektronowy wiązania podwójnego alkilidenocyklopropanu w stosunku do spolaryzowanych perfluoroalkilolefin oraz mniejsza zawada steryczna obecna przy wiązaniu podwójnym ulegającym cykloaddycji.



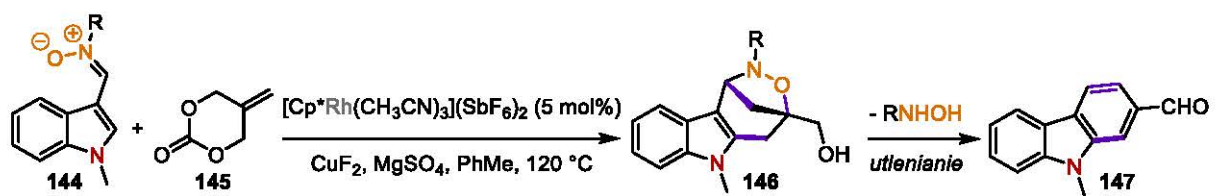
**Schemat 36.** Katalizowana rodem(III) reakcja nitronów z alkilidenocyklopropanami

Kontynuacją tej koncepcji badań było opracowanie metodologii łączącej w sobie reaktywność C-arylonitronów z adduktami reakcji Mority-Baylisa-Hillmana (MBH).<sup>43</sup> W wyniku koordynacji kompleksu rodu(III) do nitronu oraz olefiny następuje migracyjna insercja wiązania Rh-aryl w wiązanie podwójne. Powstały przejściowy produkt **138** ulega reakcji  $\beta$ -O-eliminacji, prowadząc do powstania allilopochodnej **139**. Na wskutek reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji powstaje izoksazolidyna **140** (Schemat 37a). Warto podkreślić, że reakcja C–H aktywacji pierścienia arylowego nitronu zachodzi znacznie szybciej niż konkurencyjna reakcja 1,3-DC pomiędzy aldonitronem, a aktywnym adduktem MBH **136**. W przypadku bogatych w elektrony pierścieni arylowych nitronów, takich jak pierścienie indolowe czy pochodne aniliny, wiązanie C–N izoksazolidyny **141** ulega rozerwaniu, prowadząc do produktu **142**, który w wyniku eliminacji hydroksyloaminy przekształca się w pochodną karbazolu **143** (Schemat 37b).



Schemat 37. Katalizowana Rh(III) reakcja C-arylonitronów z adduktami MBH

Dość niecodzienna reaktywność zaobserwowana w przypadku pochodnych indoli stała się przedmiotem dalszych badań prowadzonych przez zespół I. S. Kima. Jednak w tym przypadku zamiast adduktów MBH użyto cyklicznych węglanów **145**.<sup>44</sup> Mechanizm tej reakcji w niewielkim stopniu różni się od zaprezentowanego powyżej. Po uformowaniu się allilopochodnej C-arylonitronu zachodzi reakcja 1,3-dipolarnej cykloaddycji prowadząca do izoksazolidyny **146**, posiadającej wolną grupę hydroksylową. W wyniku eliminacji hydroksyloaminy oraz aromatyzacji pierścienia powstaje pochodna karbazolu **147**. Związek **147** posiada w swojej strukturze ugrupowanie alkoholu benzyłowego, które zostaje utlenione do grupy formylowej, finalnie prowadząc do C2-formylowanego karbazolu (Schemat 38). Autorzy pracy sugerują, że proces utleniania alkoholu do aldehydu jest wynikiem działania zarówno obecnego w mieszaninie reakcyjnej utleniacza w postaci  $\text{CuF}_2$ , jak również kompleksu Rh(III).



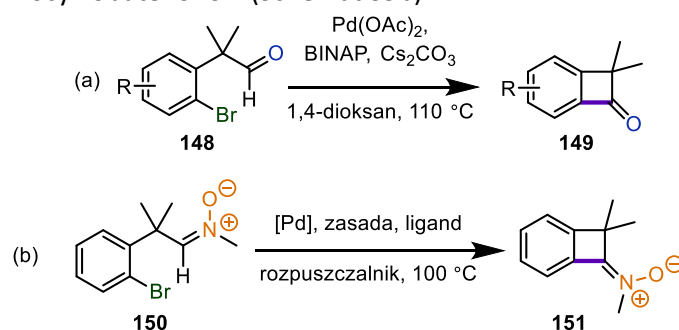
Schemat 38. Synteza C2-formylowanych karbazoli z C-arylonitronów oraz cyklicznych węglanów

### 3. Badania własne

Mając na uwadze wysoki potencjał nitronów w syntezie organicznej oraz ograniczony wybór bezpośrednich metod syntezy ketonitronów z aldonitronów, podjąłem się opracowaniu katalizowanej kompleksem palladu reakcji C–H aktywacji aldonitronów prowadzących do: (A) benzocyklobutenitronów – ketonitronów będących pochodnymi benzocyklobutenonów, charakteryzujących się wysokim napięciem pierścienia czterocłonowego, (B) *N*-tlenków izoindoli – interesującej grupy związków *N*-heterocyklicznych, która stanowi doskonały prekursor w syntezie pochodnych izoindolin. Ponadto moje badania dotyczą bezpośredniej aplikacji *N*-tlenków izoindoli w (C) tandemowej reakcji C–H aktywacji/1,3-dipolarnej cykloaddycji katalizowanej szeroko dostępnym kompleksem kobaltu(III), której efektem jest synteza spirocyklicznych pochodnych izoksazolidyn. W poniższym rozdziale przedstawię oraz omówię wyniki badań własnych ogłoszone w cyklu trzech powiązanych tematycznie publikacji, stanowiących podstawę niniejszej pracy doktorskiej.

#### 3.1. Synteza oraz funkcjonalizacja benzocyklobutenitronów

Mój pierwszy projekt rozpocząłem od dogłębnej analizy literatury w poszukiwaniu przykładów C–H aktywacji molekuł podobnych strukturalnie do aldonitronów. Mając na uwadze, że najbliższymi analogami aldonitronów oraz ketonitronów są odpowiadające im iminy lub związki karbonylowe (aldehydy oraz ketony), ograniczyłem zakres poszukiwań do tych grup funkcyjnych. Moją szczególną uwagę przykuła metodologia opracowana w 2010 roku przez zespół R. Martina, która opierała się na syntezie benzocyklobutenonów z odpowiednich aldehydów poprzez katalizowane palladem wewnątrzcząsteczkowe sprzężenie wiązania C–H aldehydu z podstawnikiem bromoarylowym (Schemat 39a).<sup>45</sup> Nauczony doświadczeniem z poprzedniego projektu dotyczącego C–H aktywacji aldonitronów glioksalowych przy użyciu bromoarenow,<sup>4</sup> stwierdziłem, że podobną koncepcję do tej zaprezentowanej przez R. Martina mogę zastosować do własnych badań, otrzymując w ten sposób nitronowe analogi benzocyklobutenonów (Schemat 39b).



Schemat 39. Koncepcja badań nad syntezą benzocyklobutenitronów

Przekształcenie odpowiedniego aldehydu posiadającego podstawnik *o*-bromoarylowy w *N*-metyloaldonitron nie stanowiło dla mnie istotnego problemu. Zrealizowałem to poprzez prostą kondensację z chlorowodorkiem *N*-metylohydroksyloaminy (wydajność tej reakcji jest bardzo wysoka – 90%). Następnie, podjąłem pierwsze próby sprzężania aldonitronu, stosując najpierw optymalne warunki dla procedury C–H aktywacji aldehydów. Zastosowane przeze mnie ligandy fosfinowe, takie jak dppe oraz BINAP, okazały się nieskuteczne (Tabela 1, wiersz 3 i 4). Dopiero podwyższenie temperatury reakcji do 120 °C pozwoliło zaobserwować pierwsze pozytywne rezultaty w postaci śladów docelowego produktu **151** (Tabela 1, wiersz 5). Zachęcony tym wynikiem postanowiłem kontynuować optymalizację warunków reakcji sprzężania. Prosta zamiana rozpuszczalnika z 1,4-dioksanu na toluen drastycznie poprawiła wydajność reakcji. Docelowy ketonitron otrzymałem z wydajnością 57%. Mając na uwadze, że benzocyklobutenitrony mogą mieć umiarkowaną stabilność w wysokiej temperaturze (120 °C) ze względu na duże napięcie czterocłonowego pierścienia,



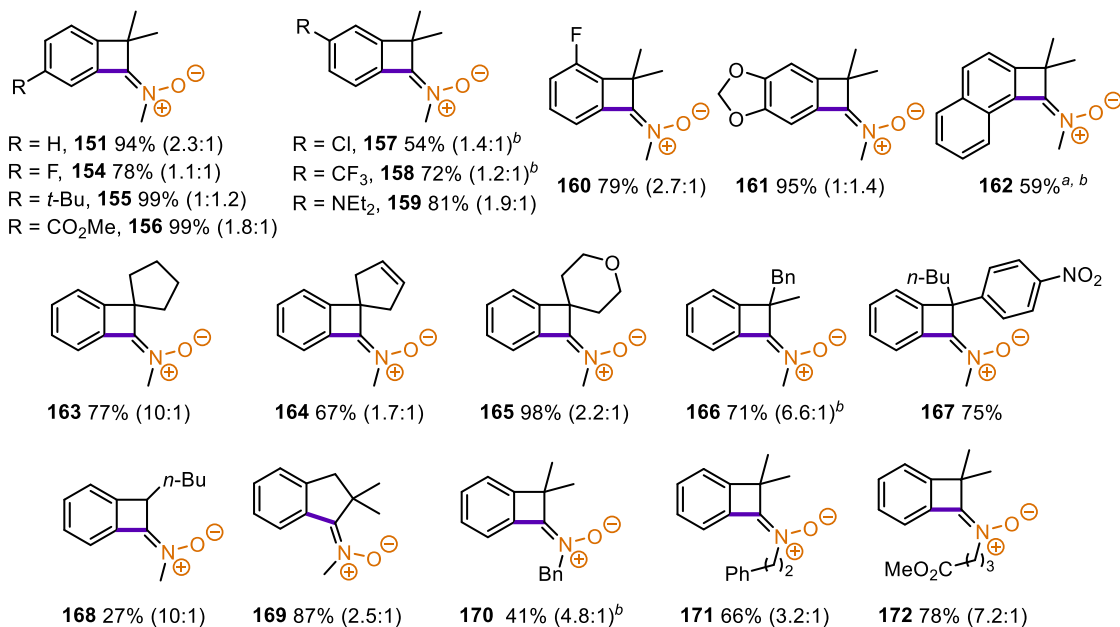
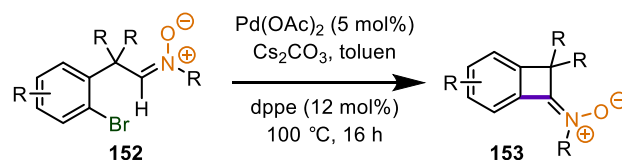
postanowiłem ją zmniejszyć do 100 °C. Zastosowana modyfikacja okazała się idealnym rozwiązaniem, ponieważ ketonitron **151** powstał z satysfakcjonującą wydajnością 94% (Tabela 1, wiersz 9). Pomimo zoptymalizowanych warunków reakcji stwierdziłem, że warto także sprawdzić, czy badana reakcja może zachodzić z prostszym ligandem fosfinowym takim jak trifenylfosfina (Tabela 1, wiersz 11) oraz czy zmniejszenie ilości ligandu do 6 mol% może wpłynąć na efektywność procesu (Tabela 1, wiersz 12). W obu przypadkach zaobserwowałem niższą wydajność.

**Tabela 1.** Optymalizacja warunków reakcji syntezy benzocyklobutenitronów

L.p.	ligand	rozpuszczalnik	temp. [°C]	zasada	wydajność (%)
1 <sup>a</sup>	PPh <sub>3</sub>	toluen	100	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	brak reakcji
2 <sup>a</sup>	dppe	1,4-dioksan	100	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	brak reakcji
3	dppe	1,4-dioksan	100	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	brak reakcji
4	BINAP	1,4-dioksan	100	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	brak reakcji
5	dppe	1,4-dioksan	120	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	ślady
6	dppe	toluen	120	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	57
7	PPh <sub>3</sub>	toluen	120	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	74
8	dppe	toluen	120	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	ślady
<b>9</b>	<b>dppe</b>	<b>toluen</b>	<b>100</b>	<b>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	<b>94</b>
10	BINAP	toluen	100	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	77
11	PPh <sub>3</sub>	toluen	100	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80
12 <sup>b</sup>	dppe	toluen	100	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	85

Warunki reakcji: aldonitron (0.5 mmol), zasada (1 mmol), rozpuszczalnik (2 mL), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), ligand (12 mol%), 16 h, przeprowadzone w atmosferze argonu. <sup>a</sup> 30 mol% PivOH jako dodatek. <sup>b</sup> Ligand (6 mol%).

Po uzyskaniu zadowalających wyników przystąpiłem do badania zakresu stosowalności reakcji (Schemat 40). Elektroakceptorowe oraz elektronodonorowe grupy funkcyjne w pierścieniu arylowym ketonitronu były tolerowalne. Co więcej, w niektórych przypadkach (gdy podstawnik stanowił *t*-Bu lub -CO<sub>2</sub>Et, odpowiednio związek **155** i **156**) otrzymałem ilościową wydajność docelowego produktu. W przypadku wystąpienia większej zawady sterycznej przy atomie bromu, jak ma to miejsce w przypadku pochodnej naftylowej **162**, konwersja substratu w standardowych warunkach reakcji była niesatysfakcjonująca. Skłoniło mnie to do zwiększenia temperatury reakcji do 120 °C oraz wykorzystania BINAP jako ligandu. Te drobne korekty pozwoliły mi otrzymać produkt **162** z zadowalającą wydajnością 59%. Ponadto, użyłem BINAP jako ligand w syntezie innych przykładów benzocyklobutenitronów takich jak **157**, **158**, **166** oraz **170**. Większość z tych przykładów stanowią dość szczególne przypadki ze względu na obecność stosunkowo dużej zawady sterycznej (**162**, **166**), mniejszą aktywność bromoarenu (**157**, **158**) czy ograniczoną stabilność substratu (**170**). Modyfikacje podstawników w pozycji α nitronu nie wpłynęły istotnie na wydajność reakcji. Na szczególną uwagę zasługuje przykład **167**, w którym pierścień nitroarylowy obecny w pozycji α nitronu mógł konkurować z wiązaniem C(sp<sup>2</sup>)-H nitronu w reakcji sprzęgania. Dodatkowo zbadałem, czy obecność protonów w pozycji α nitronu wpłynie w znaczącym stopniu na reakcję cyklizacji. Brak podstawników w pozycji α całkowicie uniemożliwił zajście reakcji.



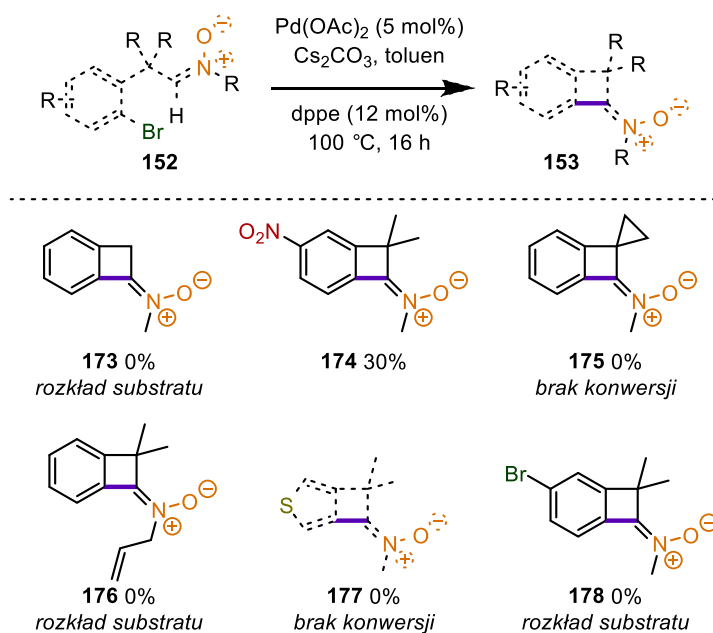
**Schemat 40.** Zakres stosowalności reakcji syntezy benzocyklobutenitronów

Warunki reakcji: aldonitron (0.5 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol %), dppe (12 mol %), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mmol), toluen (2.0 mL), 100 °C, 16 h, przeprowadzone w atmosferze argonu. <sup>a</sup> Reakcja przeprowadzona w 120 °C. <sup>b</sup> Użyłem BINAP (12 mol %) zamiast dppe jako ligand.

Obecność jednej grupy *n*-butylowej pozwoliła mi zaobserwować docelowy ketonitron **168**, jednak z stosunkowo niską wydajnością 27%. Konieczność zainstalowania podstawników w pozycji α nitronu można wytłumaczyć dwoma zjawiskami: (a) efektem Ingolda-Thorpe'a, który odpowiada za znaczące przyspieszenie procesu cyklizacji poprzez modyfikację kątów pomiędzy wiązaniami podstawnika arylowego oraz ugrupowania nitronu, (b) możliwością tworzenia się formy enolowej nitronu, która może posiadać odmienną reaktywność oraz stabilność w stosunku do formy ketonitronowej. W ramach badań nad zakresem stosowalności reakcji postanowiłem sprawdzić, czy powiększenie pierścienia o grupę -CH<sub>2</sub>- wpłynie na reaktywność. W rezultacie otrzymałem ketonitron **169** będący analogiem indanonu z wydajnością 87%. Przeprowadziłem również eksperymenty z aldonitronami posiadającymi zmodyfikowane *N*-podstawniki. Otrzymałem w ten sposób ketonitrony **170-172** z zadowalającymi wydajnościami 41%-78%. Warto podkreślić, że zdecydowana większość zsyntezowanych przeze mnie ketonitronów występuje w równowadze E/Z. W nawiasach (Schemat 40) podałem stosunki izomerów E/Z dla poszczególnych przykładów. Ze względu na szybki proces C-H aktywacji oraz powolny proces izomeryzacji, przeważającą formę stanowi izomer E, który jest dominujący dla wyjściowych aldonitronów.

Do negatywnych wyników badań mogą zaliczyć reakcje C-H aktywacji aldonitronów przedstawione na schemacie 41. Poza przykładami **173** oraz **175**, dla których brak efektu Ingolda-Thorpe'a okazał się przeszkodą, niską wydajność zaobserwowałem dla substratu posiadającego grupę nitrową w pierścieniu arylowym. Ponadto, w przypadku podstawnika *N*-alilowego **176** oraz atomu bromu w pierścieniu arylowym **178** obserwowałem głównie produkty rozkładu. Pochodna tiofenu **177** okazała

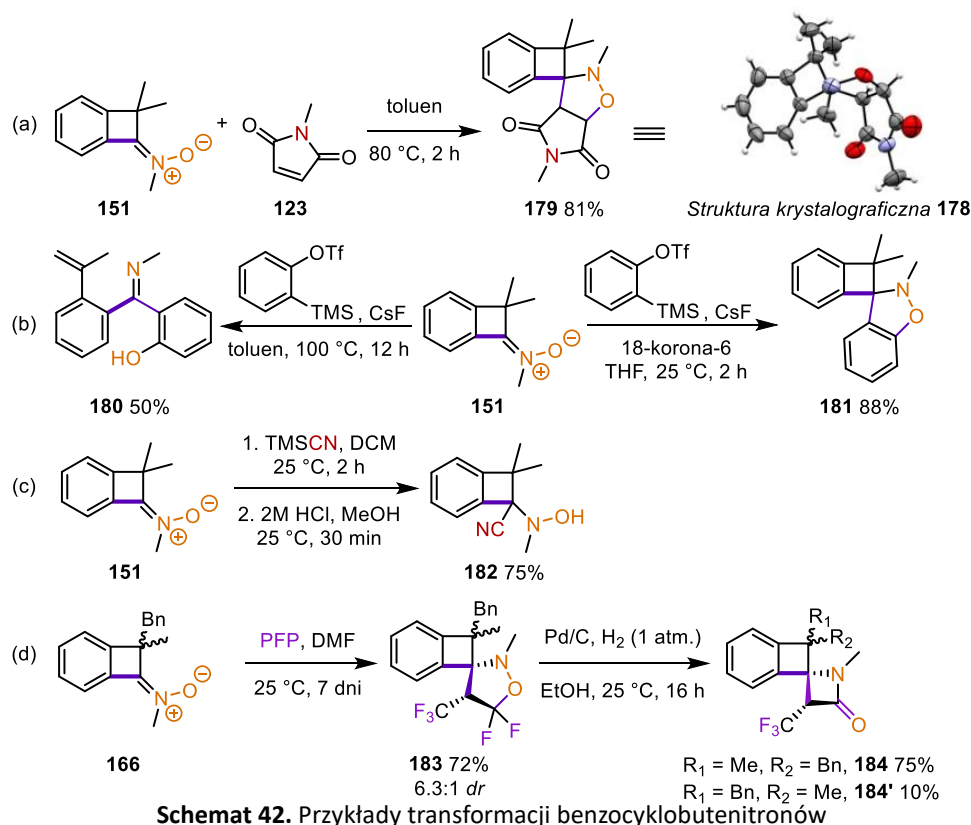
się całkowicie niereaktywna, prawdopodobnie ze względu na odmienną geometrię pierścienia heteroarenu.



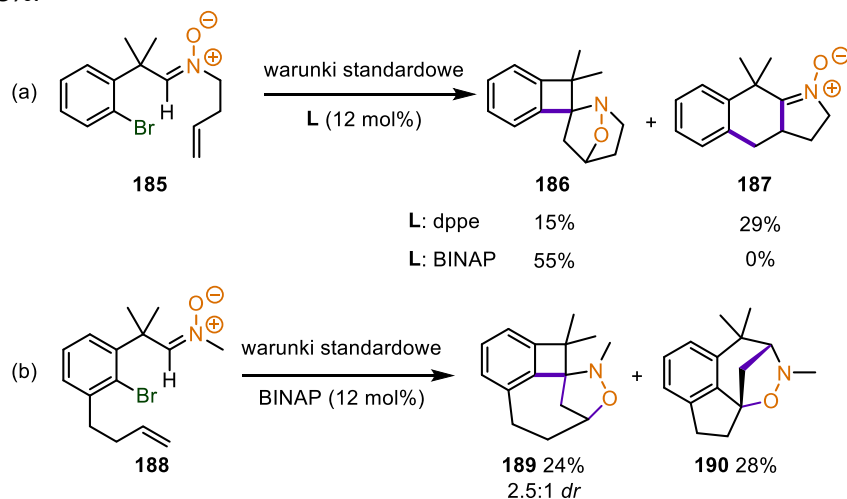
**Schemat 41.** Nieudane przykłady reakcji syntezy benzocyklobutenitronów

W kolejnej części badań postanowiłem przeprowadzić transformacje otrzymanych benzocyklobutenitronów, w celu lepszego zrozumienia ich reaktywności (Schemat 42). W pierwszej kolejności wykonałem reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji pomiędzy ketonitronem **151**, a *N*-metylomaleimidem, w rezultacie otrzymując policykliczną izoksazolidynę. Wykonałem także analizę rentgenograficzną produktu **179**, w celu jednoznacznego potwierdzenia struktury. Ketonitron **151** wstępuje także w reakcję z arynem wygenerowanym z trifluorometylsulfonianu 2-(trimetylosililo)fenylu, prowadząc do izoksazolidyny **181**, jeżeli reakcja jest prowadzona w obecności eteru 18-korona-6, lub iminowej pochodnej *o*-hydroksybenzofenonu **180**, jeżeli reakcja jest prowadzona w podwyższonej temperaturze. W przypadku produktu **180** pierwszym etapem reakcji jest proces 1,3-dipolarnej cykloaddycji, natomiast w kolejnym kroku następuje rozerwanie wiązania N–O oraz C–C w pierścieniu czteroczłonowym pod wpływem wysokiej temperatury (Schemat 42b). Wiązanie C=N benzocyklobutenitronu charakteryzuje się stosunkowo wysoką elektrofilowością ze względu na naprężony charakter pierścienia. Pozwoliło mi to wykonać addycję nukleofilową grupy -CN do ugrupowania nitronu w łagodnych warunkach (temp. pokojowa). Po kwasowej hydrolizie wiązania O–TMS otrzymałem pochodną hydroksyloaminy **182** z wydajnością 75%. Następnie postanowiłem przekształcić badane ketonitrony w pochodne β-laktamów. Ze względu na szerokie zastosowanie pochodnych β-laktamów w chemii medycznej stwierdziłem, że może to być interesujące zastosowanie nowo opracowanych związków. W pierwszych próbach podjąłem się przeprowadzenia reakcji Kinugasy, jednak mimo licznych prób nie obserwowałem nawet śladów produktu. Jedynym produktem obecnym w mieszaninach reakcyjnych był benzocyklobutenenon, który prawdopodobnie powstawał w wyniku deoksygenacji nitronu oraz następczej hydrolizy iminy. Pomimo negatywnych wyników, postanowiłem wypróbować metodę syntezy fluoropochodnych β-laktamów z nitronów oraz PFP (2*H*-pentafluoropropen).<sup>46</sup> W pierwszej z dwóch reakcji wykonałem syntezę fluoropochodnej izoksazolidyny **183**, wykorzystując reakcję 1,3-dipolarnej cykloaddycji pomiędzy nitronem **166**, a PFP. Obecność grupy benzylowej w pozycji α nitronu odpowiadała za dobrą diastereoselektywność (6.3:1) przeprowadzonej transformacji. Następnie zredukowałem wiązanie N–O izoksazolidyny, co w połączeniu z następczą eliminacją fluorowodoru oraz wewnątrzcząsteczkową reakcją acylowania

otrzymanej *in situ* aminy, doprowadziło do powstania pochodnej  $\beta$ -laktamu **184** oraz **184'** (Schemat 42d).



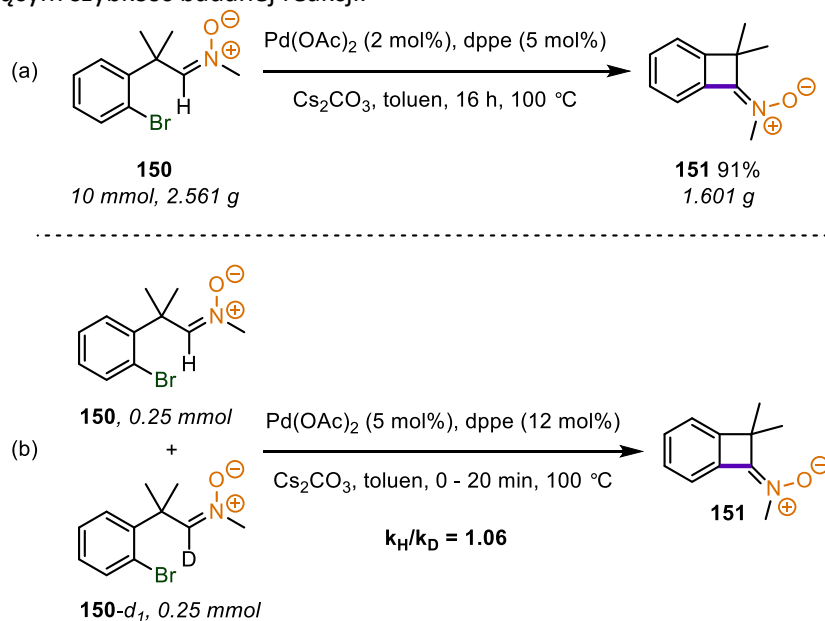
Kolejnym aspektem służącym podkreśleniu użyteczności opracowanej metody były wewnątrzcząsteczkowe, tandemowe reakcje C–H aktywacji/1,3-dipolarnej cykloaddycji (Schemat 43). W pierwszej kolejności przeprowadziłem eksperyment z aldonitronem posiadającym podstawnik *N*-homoalililowy **185**. W rezultacie zaobserwowałem powstawanie dwóch izomerycznych produktów: **186**, będącego produktem C–H aktywacji aldonitronu oraz następczej 1,3-dipolarnej cykloaddycji oraz **187**, który utworzył się na skutek insercji wiązania podwójnego w pięcioczłonowy palladacykl. Zaobserwowałem także interesującą zależność od użytego ligandu. W przypadku gdy rolę liganda pełnił dppe, otrzymałem produkty **186** oraz **187** z wydajnością odpowiednio 15% oraz 29%, natomiast gdy dppe został zastąpiony przez BINAP, jako produkt reakcji powstawał wyłącznie związek **186** z wydajnością 55%.



**Schemat 43.** Tandemowe reakcje C–H aktywacji/1,3-DC prowadzące do pochodnych benzocyklobutenitronów

W dalszej części badań skupiłem się na określeniu reaktywności aldonitronu **188**, posiadającego podstawnik homoallilowy w pierścieniu, w pozycji *orto* do podstawnika -Br. W tym przypadku również zaobserwowałem produkt tandemowej C–H aktywacji aldonitronu/1,3-DC (**189**, 24%). Jednak w podobnej ilości utworzył się produkt reakcji typu Hecka olefiny z bromoarenem i jej następczej 1,3-dipolarnej cykloaddycji z aldonitronem (**190**, 28%).

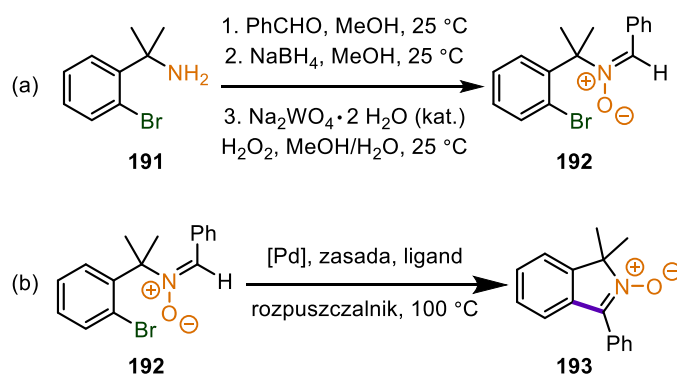
W celu wykazania użyteczności opracowanej metody syntezy benzocyklobutenitronów wykonałem reakcję w skali multigramowej (Schemat 44a). Zwiększenie skali reakcji sprzęgania nie wpłynęło istotnie na końcową wydajność. Co więcej, zmniejszyłem ilość zastosowanego katalizatora palladowego do 2 mol% (w stosunku do wcześniej używanych 5 mol%), co dodatkowo podkreśla praktyczność metodologii. Następnie, dokonałem analizy mechanistycznej reakcji wewnątrzcząsteczkowej C–H aktywacji aldonitronów. W tym celu wykonałem eksperyment polegający na określeniu kinetycznego efektu izotopowego reakcji (Schemat 44b). Otrzymałem odpowiedni aldonitron **150-d<sub>1</sub>**, w którym wiązanie C(*sp*<sup>2</sup>)–H nitronu zastąpiłem wiązaniem C(*sp*<sup>2</sup>)–D. Zarówno w reakcji aldonitronu **150** jak i **150-d<sub>1</sub>** powstanie ten sam produkt **151**, co zmusiło mnie do wykonania kilku eksperymentów, na podstawie których określiłem stopień konwersji poszczególnych substratów w zależności od czasu. W wszystkich eksperymentach ilość każdego z substratów zmniejszała się bardzo zbliżonym stopniu. Na podstawie zebranych wyników obliczyłem kinetyczny efekt izotopowy, który wyniósł 1.06. Jest to wartość bardzo bliska 1, co świadczy o tym, proces C–H aktywacji wiązania C(*sp*<sup>2</sup>)–H nitronu nie jest etapem limitującym szybkość badanej reakcji.



**Schemat 44.** Reakcja C–H aktywacji w skali gramowej oraz badania mechanistyczne

### 3.2. Synteza oraz funkcjonalizacja *N*-tlenków izoindoli

W toku dalszych badań nad C–H aktywacją aldonitronów postanowiłem zmodyfikować stosowane substraty w taki sposób, aby podstawnik bromoarylowy znalazł się przy *N*-końcu nitronu. Mając na uwadze ogromny wpływ dodatkowych podstawników w pozycji  $\alpha$  w przypadku syntezy benzocyklobutenitronów, postanowiłem wypróbować modelowy substrat posiadający dodatkowe grupy metylowe w pozycji  $\alpha$  względem atomu azotu w nitronie. Synteza tego związku była łatwa do zrealizowania, odpowiednią pochodną *o*-bromobenzylaminy **191** poddałem reakcji kondensacji z benzaldehydem, a następnie powstałą iminę zredukowałem *in situ* do aminy drugorzędowej. W kolejnym kroku nieoczyszczoną aminę drugorzędową utleniłem przy użyciu katalitycznych ilości  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  oraz  $\text{H}_2\text{O}_2$  do docelowego aldonitronu **192** (Schemat 45a). Obecność grup metylowych dodatkowo ułatwiła proces utleniania ze względu na wykluczenie możliwości powstawania drugiego regioizomeru. Ogólna koncepcja badań zakładała zastosowanie analogicznego do reakcji syntezy benzocyklobutenitronów układu katalitycznego opartego na kompleksie palladu, a proces cyklizacji otworzyłby nową drogę syntetyczną dla *N*-tlenków izoindoli (Schemat 45b).



Schemat 45. Synteza modelowego substratu oraz koncepcja syntezy *N*-tlenków izoindoli

Swoje badania rozpocząłem od przetestowania warunków optymalnych dla reakcji syntezy benzocyklobutenitronów, przedstawionej w poprzednim rozdziale. Niestety, pierwsze próby nie przyniosły pozytywnych rezultatów. Zastosowanie  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  oraz dppe jako ligandu doprowadziło do powstania wyłącznie śladów produktu (Tabela 2, wiersz 1). Dopiero zmniejszenie ilości dppe do 6 mol% pozwoliło otrzymać *N*-tlenek izoindolu **193** z wydajnością 9% (Tabela 2, wiersz 2). W toku dalszych badań optymalizacyjnych, dodatek kwasu piwalowego do mieszaniny reakcyjnej zwiększył wydajność docelowego produktu do 19% (Tabela 2, wiersz 5). Przeprowadziłem także eksperyment z większą ilością katalizatora palladowego (10 mol%), co znacząco zwiększyło wydajność do 58% (Tabela 2, wiersz 6). Istotny przełom w optymalizacji (72%, Tabela 2, wiersz 8) zaobserwowałem, gdy zastąpiłem toluen, stosowany jako rozpuszczalnik, przez 1,2-dichloroetan oraz zastosowałem ponownie 5 mol%  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . Mając na uwadze pozytywny wpływ PivOH jako dodatku stosowanego w reakcji, postanowiłem wykorzystać  $\text{CsOPiv}$  jako zasadę, zastępując  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . Niestety, w tym przypadku zaobserwowałem spadek wydajności reakcji do 37% (Tabela 2, wiersz 9). W zdecydowanej większości reakcji optymalizacyjnych, istotnym problemem była niewystarczająca konwersja substratu. Rozwiązaniem tego problemu, a zarazem uzyskaniem optymalnej wydajności, było zastosowanie acetonitrylu jako rozpuszczalnika oraz wydłużeniu czasu reakcji do 24 godzin (Tabela 2, wiersz 11). Konieczność zastosowania acetonitrylu może mieć swoje podłoże w lepszej rozpuszczalności soli takich jak  $\text{CsOPiv}$ , utworzonych w toku reakcji.

**Tabela 2.** Optymalizacja warunków reakcji syntezy *N*-tlenków izoindoli

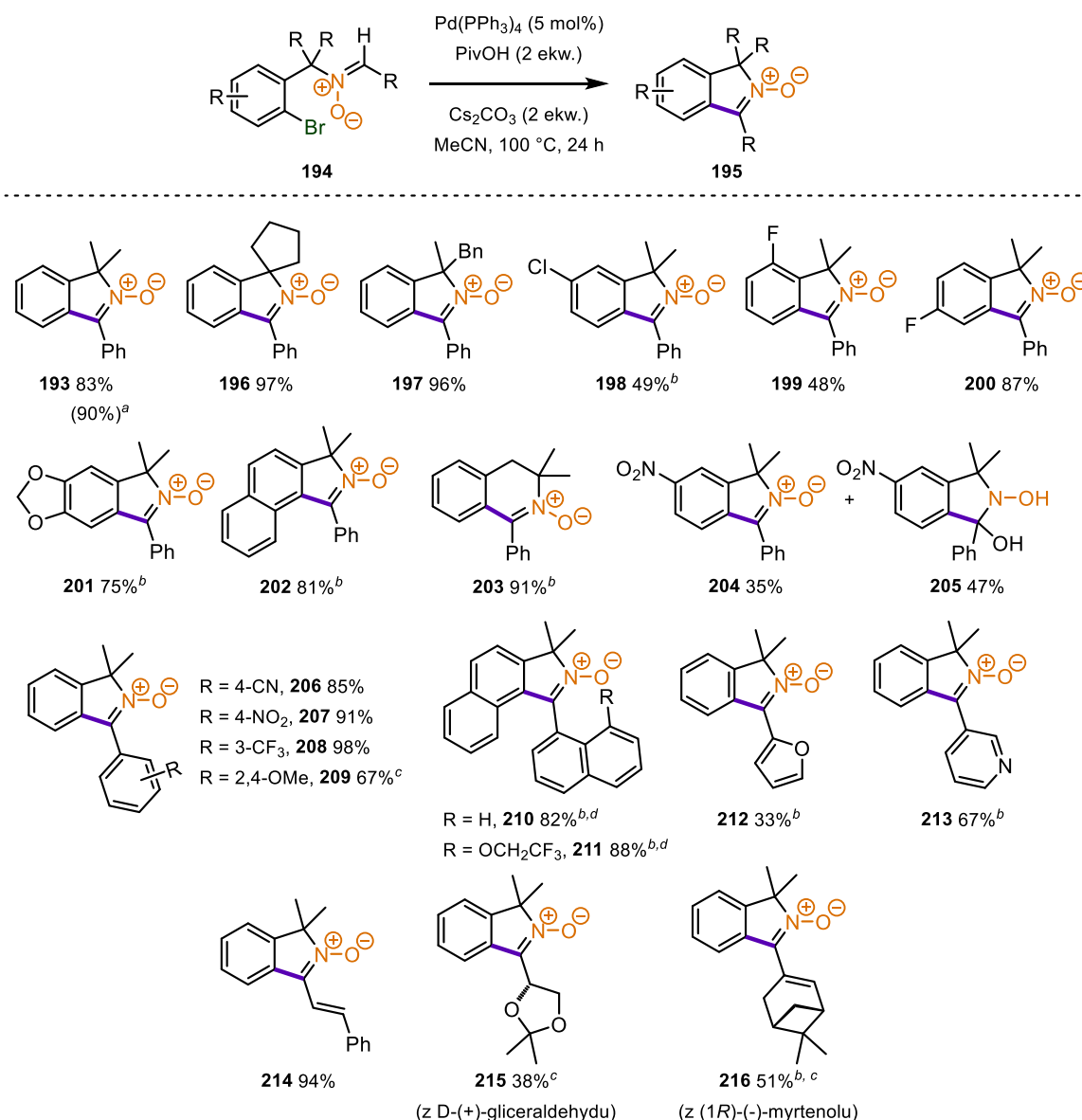
L.p.	katalizator	ligand	dodatek	rozpuszczalnik	wydajność (%)
1 <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	dppe		toluen	ślady
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	dppe		toluen	9
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>			toluen	ślady
4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	dppe		toluen	8
5	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>		PivOH	toluen	19
6 <sup>b</sup>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>		PivOH	toluen	58
7	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>		PivOH	DMF	49
8	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>		PivOH	DCE	72
9 <sup>c</sup>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>		CsOPiv	DCE	37
10	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>		PivOH	MeCN	73
<b>11<sup>d</sup></b>	<b>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub></b>		<b>PivOH</b>	<b>MeCN</b>	<b>83</b>

Warunki reakcji: aldonitron (0.5 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mmol), rozpuszczalnik (2 mL), katalizator (5 mol%), ligand (6 mol%), dodatek (1 mmol), 16 h, 100 °C. <sup>a</sup>Ligand (12 mol%). <sup>b</sup>Katalizator (10 mol%) <sup>c</sup>Reakcja bez udziału Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. <sup>d</sup>Czas reakcji 24 h.

W kolejnej części badań skupiłem się na określeniu zakresu stosowalności reakcji syntezy *N*-tlenków izoindoli (Schemat 46). Otrzymałem z doskonałymi wydajnościami produkty sprzęgania, w których zmodyfikowałem podstawniki w pozycji α. Zarówno pierścień cyklopentylowy, jak i podstawnik benzyłowy w pozycji α nie stanowią przeszkody dla tej metodologii (odpowiednio 97% dla **196** oraz 96% dla **197**). Reakcje z aldonitronami posiadającymi podstawniki chloru **198** oraz fluoru **199**, **200** w pierścieniu aryłowym ulegającym sprzęganiu, przebiegły z zadowalającymi wydajnościami. W przypadku obecności atomu chloru, konieczne było zwiększenie temperatury reakcji do 120 °C, czego powodem była umiarkowana konwersja substratu. Podobny problem zaobserwowałem, gdy pierścień aryłowy był silnie bogaty w elektrony (**201**) oraz gdy wystąpiła zawada steryczna przy wiązaniu C–Br biorącym udział w procesie C–H aktywacji (**202**). Podobnie jak w projekcie dotyczącym benzocyklobutenitronów, sprawdziłem czy wydłużenie o grupę -CH<sub>2</sub>- łańcucha alkilowego również pozwoli otrzymać produkt cyklizacji. Otrzymałem w ten sposób pochodną *N*-tlenku dihydroizochoinolinyl **203** z doskonałą wydajnością 91%. Przeprowadziłem także reakcję syntezy *N*-tlenku izoindolu z grupą nitrową w pierścieniu. W tym przypadku zaobserwowałem mieszaninę dwóch produktów: oczekiwanego *N*-tlenku izoindolu **204** z wydajnością 35% oraz jego hydrat **205** z wydajnością 47%. Formowanie się hydratu w tym szczególnym przypadku nie było dla mnie zaskoczeniem, ze względu na silny efekt elektronoakceptorowy grupy nitrowej, który w dużym stopniu zwiększa elektrofilowość grupy nitronu. Następnie, podjąłem się przetestowania zmodyfikowanych pierścieni aryłowych przy C-końcu nitronu. Podstawniki elektronoakceptorowe w pierścieniu, takie jak -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> oraz -CN (**206-208**), sprzyjały tworzeniu się docelowego ketonitronu. W przypadku obecności dwóch grup metoksyłowych w pierścieniu **209**, konieczne było zastosowanie 10 mol% katalizatora palladowego, w celu zwiększenia konwersji substratu. Również synteza bardzo zatłoczonych *N*-tlenków izoindoli, posiadających podstawniki naftyłowe (**210-211**) zakończyła się powodzeniem. Ze względu na dużą zawadę steryczną, zmuszony byłem zastosować zwiększoną ilość katalizatora (10 mol%) oraz podwyższoną temperaturę (120 °C). Ponadto, związki te wykazują atropoizomerię, jednak pomimo prób przeprowadzenia reakcji C–H aktywacji w sposób enancjoselektywny, nie udało mi się uzyskać pozytywnych rezultatów. Przyczyną tworzenia się mieszaniny racemicznej może być izomeryzacja *N*-tlenków izoindoli zachodząca w podwyższonej temperaturze. W dalszej części badań nad zakresem



stosowalności przeprowadziłem reakcje z aldonitronami posiadającymi podstawniki heteroarylowe przy C-końcu nitronu. Zarówno furan (**212**, 33%) jak i pierścień pirydyny (**213**, 67%) mogą zostać wykorzystane w opracowanej metodologii. Dodatkowo, pochodna aldehydu cynamonowego **214** również powstała z doskonałą wydajnością 94%. Finalnie, wykonałem reakcje z pochodnymi związków naturalnych: D-(+)-gliceraldehydu **215** oraz (1*R*)-(-)-myrtenolu **216**. W obu przypadkach wydajności otrzymanych *N*-tlenków izoindoli były satysfakcjonujące. W przypadku związku **215**, problem prawdopodobnie stanowiły atomy  $\alpha$  wodoru (nitron może tworzyć niestabilną formę enolową), natomiast związek **216** wykazuje stosunkowo dużą zawadę steryczną.



**Schemat 46.** Zakres stosowalności reakcji syntezy *N*-tlenków izoindoli

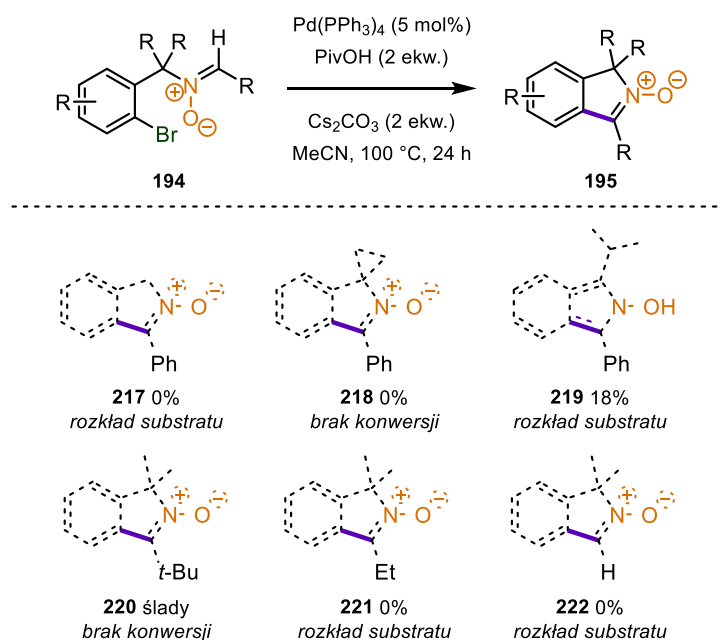
Warunki reakcji: aldonitron (0.5 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol %), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mmol), PivOH (1 mmol), MeCN (2.0 mL), 100 °C, 24 h.

<sup>a</sup> Reakcja przeprowadzona na skalę 5 mmol. <sup>b</sup> Reakcja przeprowadzona w 120 °C. <sup>c</sup> Reakcja przeprowadzona z 10 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. <sup>d</sup> Reakcja przeprowadzona z 10 mol% Pd(dba)<sub>2</sub> oraz 25 mol% BINAP.

Niestety, podczas badań nad zakresem stosowalności część substratów okazała się nieefektywna. Podobnie jak w przypadku benzocyklobutenitronów, obecność podstawników w pozycji  $\alpha$  względem atomu azotu nitronu okazała się koniecznością (**217-218**). Można to wytłumaczyć zarówno efektem Ingolda-Thorpé'a, jak również izomeryzacją *N*-tlenku izoindolu do 2-hydrokso-2*H*-izoindolu, który może



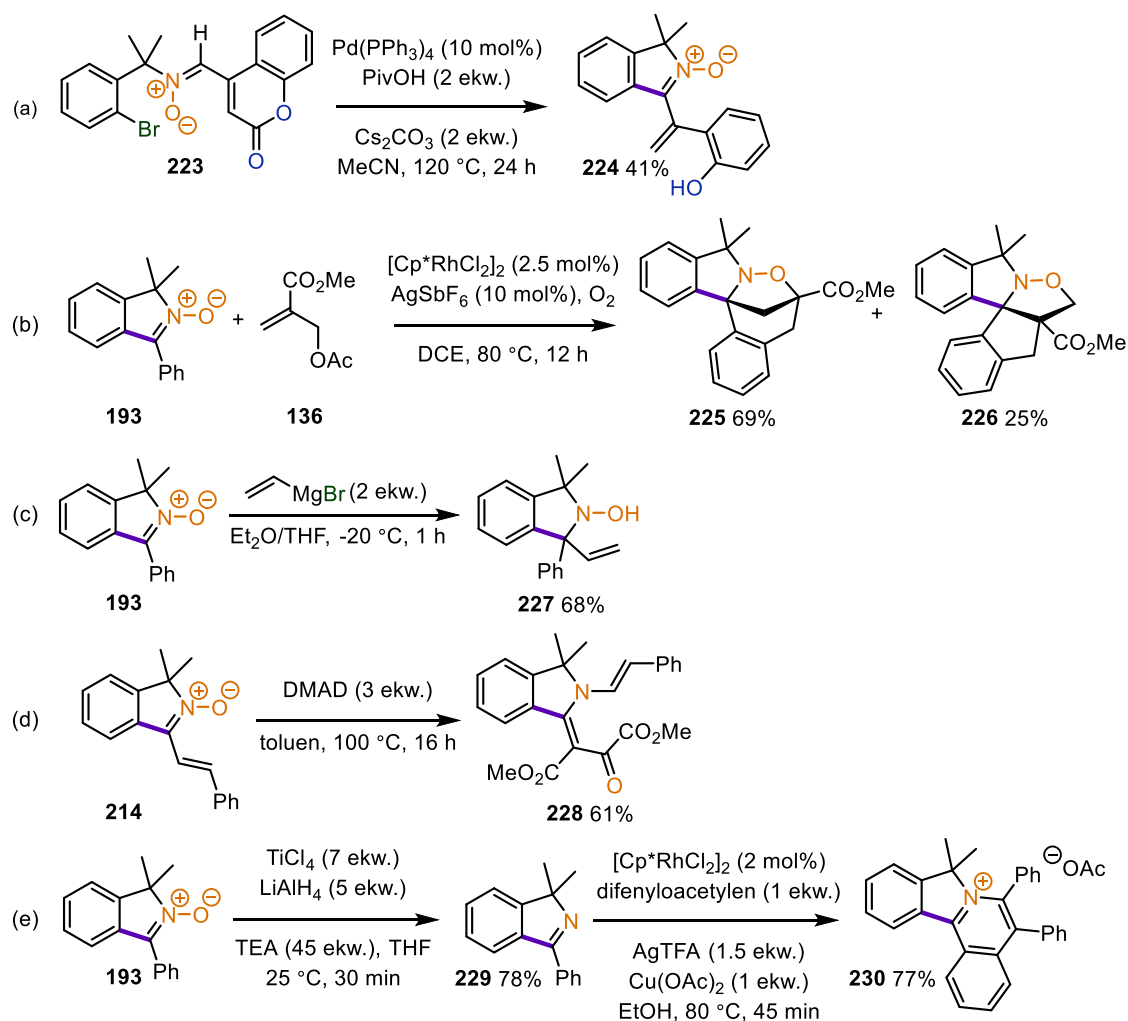
charakteryzować się odmienną stabilnością. Potwierdzeniem tego jest związek **219**, który otrzymałem z niewielką wydajnością 18%. Ponadto, podstawnik *tert*-butylowy przy C-końcu (**220**) całkowicie uniemożliwił zajście reakcji C–H aktywacji, prawdopodobnie ze względu na zawadę steryczną. Podobnie, aldonitron z podstawnikiem etylowym przy C-końcu (**221**) okazał się niestabilny w warunkach reakcji. Aldonitron posiadający dwa wiązania C(*sp*<sup>2</sup>)–H uległ całkowitemu rozkładowi podczas reakcji sprzęgania.



**Schemat 47.** Nieudane przykłady reakcji syntezy *N*-tlenków izoindoli

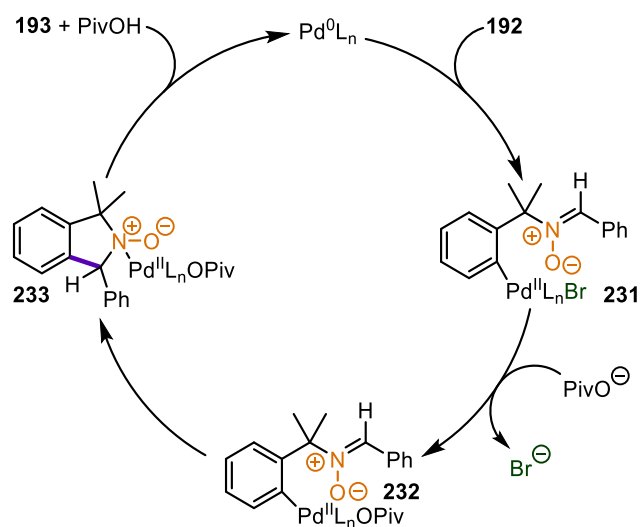
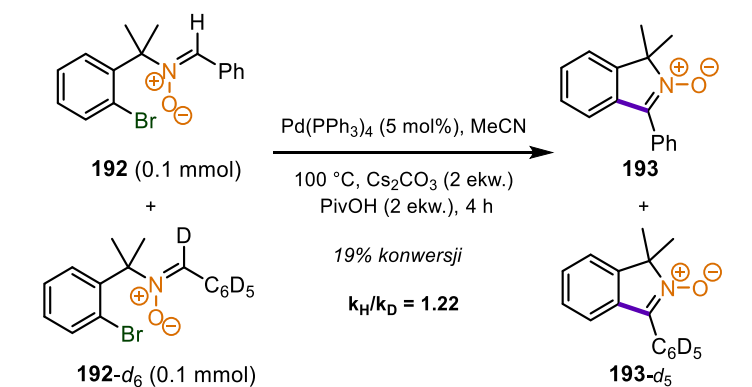
Podczas badań nad zakresem stosowalności reakcji zaobserwowałem także interesującą reaktywność dla aldonitronu posiadającego podstawnik 4-kumarylowy przy C-końcu nitronu. Poza właściwym procesem C–H aktywacji nitronu, miał także miejsce proces dekarbonylacji pierścienia kumaryny. W efekcie otrzymałem pochodną *o*-alkenylofenolu **224** z wydajnością 41% (schemat 48a).

Następnie, skupiłem się na przeprowadzeniu tandemowych procesów funkcjonalizacji *N*-tlenków izoindoli takich jak C–H aktywacja/1,3-dipolarna cykloadycja. Sugerując się wcześniej opublikowanymi badaniami nad sekwencyjną reakcją C–H aktywacji aldonitronów przy użyciu adduktów MBH oraz następczej 1,3-DC,<sup>43</sup> przeprowadziłem analogiczną transformację dla ketonitronu **193**. W rezultacie otrzymałem z doskonałą wydajnością dwie regioizomeryczne, spirocykliczne izoksazolidyny **225** oraz **226**. *N*-Tlenki izoindoli mogą być również wykorzystane w reakcji addycji nukleofilowej odczynnika Grignarda (**227**). Ketonitron **214** pod wpływem działania acetylenodikarbonylanu dimetylu (DMAD) oraz wysokiej temperatury ulega przegrupowaniu do pochodnej izoindoliny **228**. W pierwszym etapie tej transformacji zachodzi reakcja 1,3-DC, a następnie w wyniku rozerwania wiązania N–O oraz przegrupowania powstaje docelowy produkt. W celu zaprezentowania wysokiej użyteczności otrzymanych C-arylowych *N*-tlenków izoindoli przeprowadziłem redukcję grupy nitronu do pochodnej izoindolu **229**, którą poddałem reakcji oksydatywnej cyklizacji z difenyloacetylenem w obecności katalitycznych ilości kompleksu rodu(III). W rezultacie otrzymałem produkt **230** w postaci soli izochinoliniowej, która wykazuje interesujące właściwości fluorescencyjne, podobne do wcześniej opisanych związków o zbliżonej budowie.<sup>47</sup>



**Schemat 48.** Przykładowe transformacje *N*-tlenków izoindoli

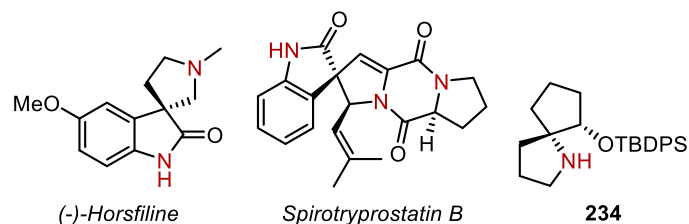
Kolejnym aspektem, który chciałem poruszyć w ramach badań nad syntezą *N*-tlenków izoindoli jest mechanizm reakcji. W tym celu przeprowadziłem badania mechanistyczne polegające na określeniu kinetycznego efektu izotopowego, podobnie jak to miało miejsce w przypadku benzocyclobutenitronów (Schemat 48). Otrzymałem deuterowany analog modelowego aldonitronu **192-*d*<sub>6</sub>**, który poddałem reakcji sprzęgania razem z podstawowym aldonitronem **192**. Ze względu na różnicę w strukturze poszczególnych produktów, możliwe było określenie ilości powstałego produktu (zarówno z związku **192** jak i **192-*d*<sub>6</sub>**) poprzez analizę widma <sup>1</sup>H NMR mieszaniny poreakcyjnej. Na jego podstawie, obliczyłem kinetyczny efekt izotopowy, który wyniósł 1.22. Podobnie jak w badaniach opisanych w poprzednim rozdziale, kinetyczny efekt izotopowy jest bliski wartości 1, co sugeruję że aktywacja wiązania C(*sp*<sup>2</sup>)-H aldonitronu nie jest etapem limitującym szybkość reakcji. W rezultacie zaproponowałem mechanizm badanej transformacji. W pierwszym etapie następuje oksydacyjna addycja bromoarenu do kompleksu palladu(0), tworząc produkt pośredni **231**. Następnie, zachodzi wymiana ligandu z Br<sup>-</sup> na PivO<sup>-</sup>, prowadząca do **232**, który ulega wewnątrzcząsteczkowej migracyjnej insercji wiązania Pd-Ar w wiązanie C=N nitronu. Ostatecznie, w wyniku reduktywnej eliminacji następuje odtworzenie kompleksu palladu(0) oraz powstanie końcowego *N*-tlenku izoindolu **193**.



**Schemat 49.** Badania mechanistyczne oraz proponowany cykl katalityczny dla reakcji syntezy *N*-tlenków izoindoli

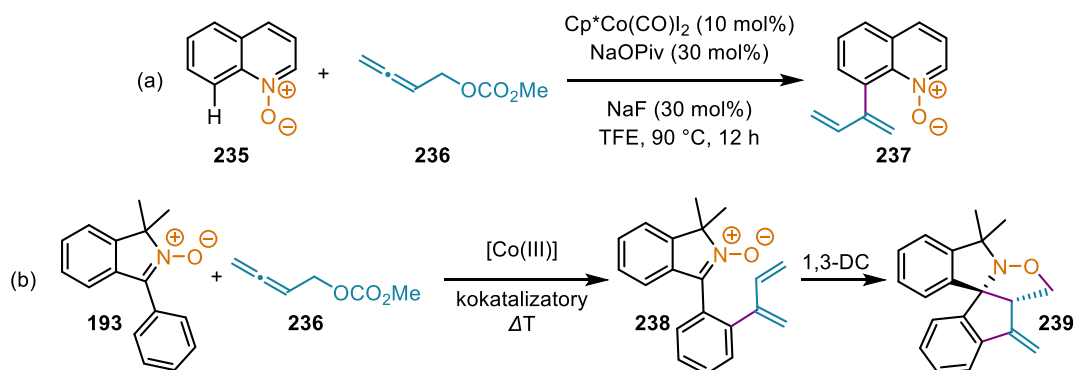
### 3.3. Katalizowana kompleksem kobaltu(III) tandemowa C–H aktywacja/1,3-DC

Związki spirocykliczne odgrywają istotną rolę w chemii medycznej oraz syntezie organicznej. Opisane zostały liczne przykłady struktur spirocyklicznych posiadających fragment indolu lub pirolidyny. Wśród nich można wymienić między innymi (-)-Horsfiline, związek naturalny posiadający fragment spiro-oksindolu, wykazujący właściwości przeciwdrobnoustrojowe oraz przeciwnowotworowe, czy Spirotryprostatin B zawierający pierścień spiro-pirolidyny.<sup>48a</sup> Co więcej, związki spirocykliczne zostały niedawno wykorzystane w syntezie organicznej jako organokatalizatory. Jako przykład można wymienić związek **234** będący pochodną spiro-pirolidyny. Związek ten został wykorzystany jako katalizator w asymetrycznej reakcji addycji Michaela (Schemat 50).<sup>48b</sup>



Schemat 50. Przykłady związków spirocyklicznych posiadających atom azotu w swojej strukturze

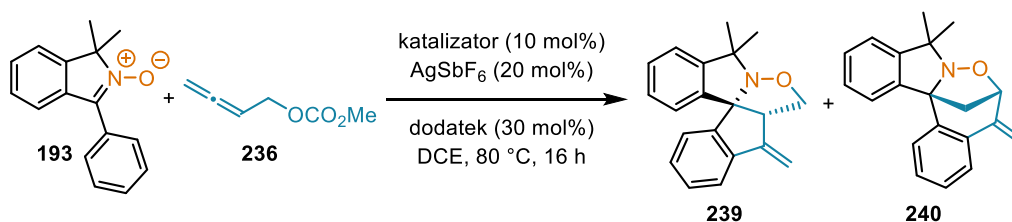
W ostatnich latach powstały liczne prace dotyczące funkcjonalizacji nitronów w procesach tandemowych. W szczególności, dużo uwagi poświęcono tematowi C–H aktywacji pierścienia aryłowego nitronu umiejscowionego przy C-końcu, oraz następczej 1,3-dipolarnej cykloaddycji. W projekcie badawczym opisanym w poprzednim rozdziale zaobserwowałem, że *N*-tlenki izoindoli mogą być efektywnie przekształcone w spirocykliczne pochodne izoksazolidyn w wyniku tandemowego procesu C–H aktywacji/1,3-DC katalizowanego kompleksem rodu(III) (Schemat 48b). Otrzymany rezultat skłonił mnie do opracowania koncepcji, w której mógłbym otrzymać podobne pochodne izoksazolidyn, jednak w bardziej efektywny sposób, między innymi poprzez zastąpienie drogiego katalizatora  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  jego lepszym odpowiednikiem  $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$ . Kompleks kobaltu(III) charakteryzuje się zdecydowanie większą dostępnością oraz mniejszą toksycznością niż kompleks rodu(III). Ponadto, jego bogata reaktywność przyciąga coraz szersze grono naukowców. Analizując jego potencjalne zastosowanie w mojej koncepcji C–H aktywacji/1,3-DC *N*-tlenków izoindoli, natrafiłem na pracę zespołu C. Volla, w której opisano proces dienyłowania *N*-tlenków chinolin przy użyciu pochodnych allenoli oraz katalitycznych ilości  $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$  (Schemat 51a).<sup>5</sup> Ze względu na podobieństwo *N*-tlenków chinolin do *N*-tlenków izoindoli stwierdziłem, że podobny proces dienyłowania również powinien zachodzić w przypadku *C*-aryłowych ketonitronów, a powstała w ten sposób pochodna powinna następnie ulegać wewnątrzcząsteczkowej reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji, prowadząc do powstania izoksazolidyny **239** (Schemat 51b).



Schemat 51. Reakcja dienyłowania *N*-tlenków chinolin oraz własna koncepcja badań

Swoje badania rozpocząłem od przetestowania modelowego substratu **193** w trzech reakcjach katalitycznych z użyciem kompleksu rodu(III), rutenu(II) oraz kobaltu(III). Jako partner w reakcji sprzęgania zastosowałem węglan metylo-buta-2,3-dien-1-ylowy **236**. W przypadku  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  zaobserwowałem oczekiwany produkt z wydajnością 19%, jednak stanowił on mieszaninę dwóch regioizomerów w stosunku 1:1 (Tabela 3, wiersz 1). Reakcja z zastosowaniem  $[\text{Ru}(p\text{-cymen})\text{Cl}_2]_2$  nie przyniosła pozytywnych rezultatów, natomiast w reakcji z  $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$  zaobserwowałem ponownie mieszaninę dwóch regioizomerów w stosunku 1:1, jednak z lepszą wydajnością (31%, Tabela 3, wiersz 3). Całkiem obiecujące wyniki skłoniły mnie do kontynuowania procesu optymalizacji reakcji katalizowanej Co(III). Postanowiłem zastosować różne dodatki, podobnie jak miało to miejsce w przypadku wcześniej opracowanych tandemowych procesów. Dodatek kwasu w ilościach katalitycznych w dużym stopniu przyczynił się do zwiększenia wydajności reakcji.

**Tabela 3.** Optymalizacja warunków reakcji C–H aktywacji/1,3-DC

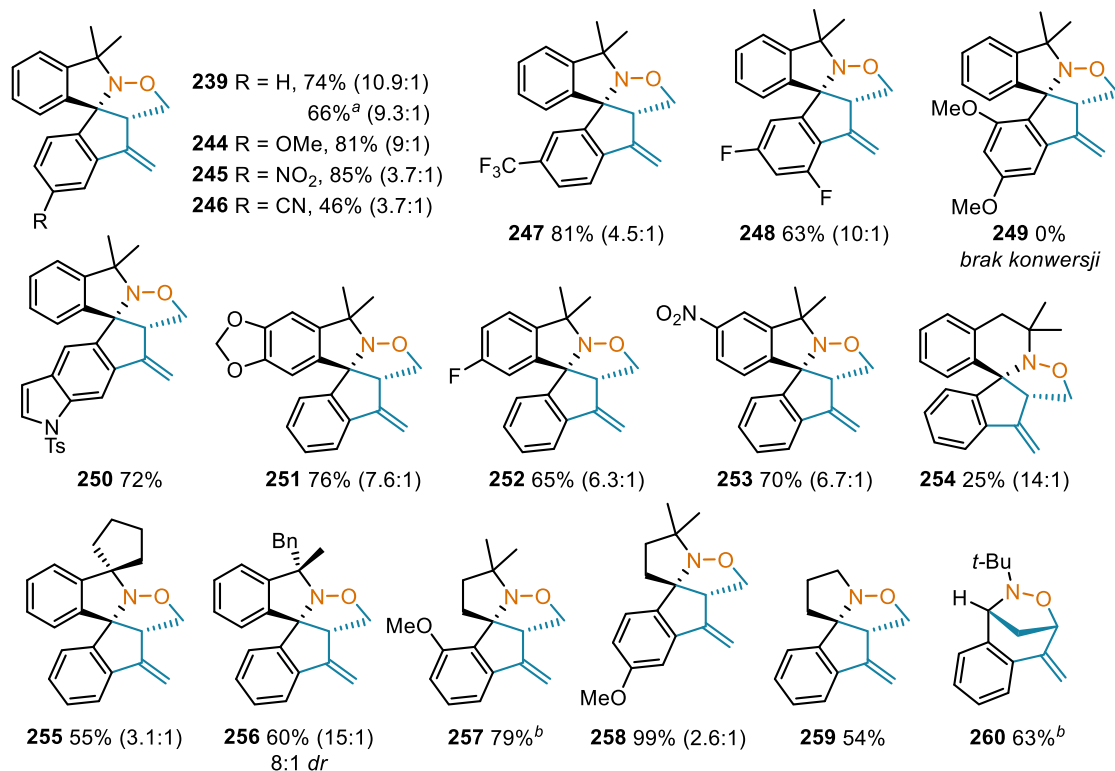
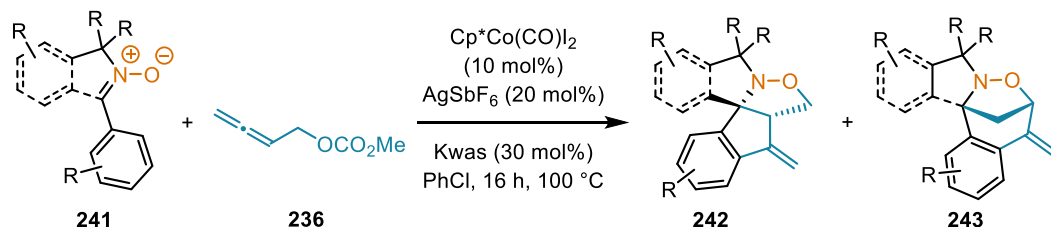


L.p.	katalizator	dodatek	wydajność ( <b>237:238</b> )
1	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	-	19% (1:1)
2	$[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$	-	0%
3	$\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$	-	31% (1:1)
4	$\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$	AcOH	64% (2.3:1)
5	$\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$	NaOAc	66% (2.3:1)
6	$\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$	CsOAc	12% (2.4:1)
7	$\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$	AgOAc	48% (2:1)
8	$\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$	PivOH	69% (2.3:1)
9	$\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$	MesCO <sub>2</sub> H	54% (2.1:1)
10	$\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$	AdCO <sub>2</sub> H	73% (2.2:1)
11	$\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$	kwas 1-metylo-1-cykloheksylokarboksylowy	74% (2.2:1)
<b>12<sup>a</sup></b>	<b><math>\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2</math></b>	<b>kwas 1-metylo-1-cykloheksylokarboksylowy</b>	<b>74% (10.9:1)</b>

Warunki reakcji: *N*-tlenek izoindolu (0.2 mmol), **236** (0.4 mmol), katalizator (10 mol%),  $\text{AgSbF}_6$  (20 mol%), dodatek (30 mol%), DCE (2 mL), 80 °C, 16 h, reakcja przeprowadzona w atmosferze powietrza. <sup>a</sup> Reakcja przeprowadzona w PhCl w 100 °C.

W przypadku wykorzystania bardziej zatłoczonego kwasu piwalowego otrzymałem pochodne izoksazolidyny **239** oraz **240** z łączną wydajnością 69% oraz stosunkiem regioizomerów 2.3:1. Kwasy 1-metylo-1-cykloheksylokarboksylowy oraz adamantylokarboksylowy okazały się najbardziej optymalne dla badanej reakcji. Jednak pomimo dobrej wydajności (74%, Tabela 3, wiersz 11), stosunek izomerów dalej był stosunkowo niski (2.2:1). Rozwiązaniem tego problemu okazało się podwyższenie temperatury reakcji do 100 °C oraz zastąpienie DCE przez chlorobenzen. W rezultacie produkt **239**

tworzył się w zdecydowanej przewadze 10.9:1 z wydajnością 74% (Tabela 3, wiersz 12). Zwiększenie temperatury do 120 °C sprawiło, że regioselektywność procesu była jeszcze większa (20:1), jednak całkowita wydajność reakcji spadła do 64%, prawdopodobnie ze względu na częściowy rozkład produktu. W toku badań nad optymalizacją procesu, sprawdziłem także inne grupy opuszczające obecne w strukturze allenolu. Niestety żadna z zastosowanych grup (Ac, Boc, Cbz) nie okazała się bardziej efektywna niż -CO<sub>2</sub>Me. Ponadto, dokonałem analizy wpływu innych soli srebra, takich jak AgBF<sub>4</sub>, AgPF<sub>6</sub> oraz AgOTf na wydajność reakcji, jednak wszystkie z nich przyniosły porównywalne rezultaty do AgSbF<sub>6</sub>.

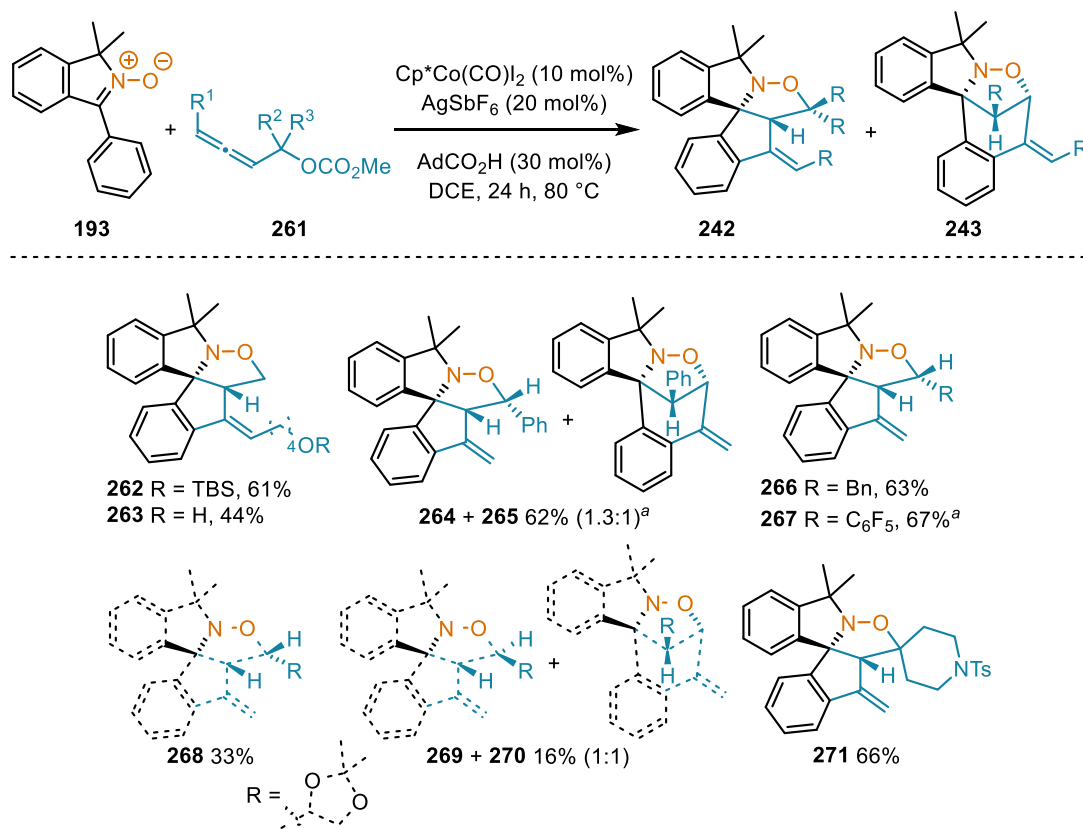


**Schemat 52.** Zakres stosowalności reakcji C–H aktywacji/1,3-DC w stosunku do nitronów

Warunki reakcji: *N*-tlenek izoindolu (0.2 mmol), **236** (0.4 mmol), Cp\*Co(CO)I<sub>2</sub> (10 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (20 mol%), kwas 1-metylo-1-cykloheksylokarboksylowy (30 mol%), PhCl (2 mL), 100 °C, 16 h, reakcja przeprowadzona w atmosferze powietrza. W nawiasach podałem stosunek regioizomerów, który określiłem na podstawie widma <sup>1</sup>H NMR z oczyszczonej mieszaniny poreakcyjnej. <sup>a</sup> Reakcja przeprowadzona na skalę 5 mmol. <sup>b</sup> Zastosowałem AdCO<sub>2</sub>H (30 mol%), DCE (2 mL), 24 h, 80 °C.

Następnie zbadałem zakres stosowalności tandemowej reakcji C–H aktywacji/1,3-DC *N*-tlenków izoindoli (Schemat 52). Metodologia charakteryzuje się szerokim zakresem tolerancji na podstawniki w pierścieniu arylowym ulegającym C–H aktywacji. Otrzymałem wysokie wydajności dla substratów posiadających podstawnik elektronodonorowy -OMe (**244**, 81%) oraz elektronoakceptorowy -NO<sub>2</sub> (**245**, 85%). *N*-Tlenek izoindolu z grupą -CN również uległ reakcji, jednak z gorszą wydajnością (**246**, 46%), prawdopodobnie ze względu na koordynację kompleksu kobaltu(III) do grupy nitrylowej. Grupa -CF<sub>3</sub> usytuowana w pozycji *meta* pierścienia (**247**) sprawiła, że proces C–H aktywacji nastąpił od mniej zatłoczonej sterycznie strony. Niestety obecność podstawników w pozycji *orto* całkowicie zahamowała

reakcją, a przyczyną tego zjawiska może być ograniczona rotacja pierścienia aryłowego, uniemożliwiająca komplanarne ułożenie tego pierścienia z pierścieniem heterocyklicznym, które z kolei może być kluczowe dla efektywnej C–H aktywacji przez skoordynowany przez atom tlenu nitronu kompleks kobaltu. Zakres stosowalności został także przeze mnie rozszerzony o przykłady posiadające podstawniki -OMe, -NO<sub>2</sub> oraz -F w pierścieniu aryłowym *N*-tlenku izoindolu (**251–253**). Pochodna *N*-tlenku dihydroizochinolinylu **254** również wstępuje w reakcję C–H aktywacji/1,3-DC, jednak z dość niską wydajnością, która wynika z odmiennych kątów pierścienia heterocyklicznego, co przekłada się na nieefektywny proces C–H aktywacji pierścienia aryłowego. Podstawnik benzylový w pozycji  $\alpha$  względem atomu azotu nitronu nie wpływa negatywnie na tandemowy proces, a ponadto zawada steryczna spowodowana jego obecnością przyczyniła się do powstania izoksazolidyny **256** z dużym nadmiarem jednego z diastereoizomerów. Ponadto, w swoich badaniach przetestowałem pochodne *N*-tlenków pirolin, w rezultacie otrzymując pochodne spirocyklicznych pirolidyn. W ich przypadku podstawnik w pozycji *orto* pierścienia aryłowego nie spowodował zawady sterycznej, przez co produkt **257** powstał tylko z niewiele niższą wydajnością niż **258** (w którym podstawnik -OMe znajduje się w pozycji *para*). W przypadku *N*-tlenku piroliny, który nie posiadał dodatkowych podstawników metylowych w pozycji  $\alpha$ , produkt **259** powstał z umiarkowaną wydajnością ze względu na umiarkowaną trwałość wyjściowego nitronu. Co więcej, w ramach badań wykonałem także reakcję z acyklicznym aldonitronem PBN, w wyniku czego powstała izoksazolidyna **260**, jednak wyłącznie w postaci izomeru mostkowego. Odwrócona regioselektywność dla związku **260** w stosunku do cyklicznych *N*-tlenków może wynikać z braku naprężenia konformacyjnego w stanie przejściowym 1,3-dipolarnej cykloaddycji prowadzącej do tego izomeru.



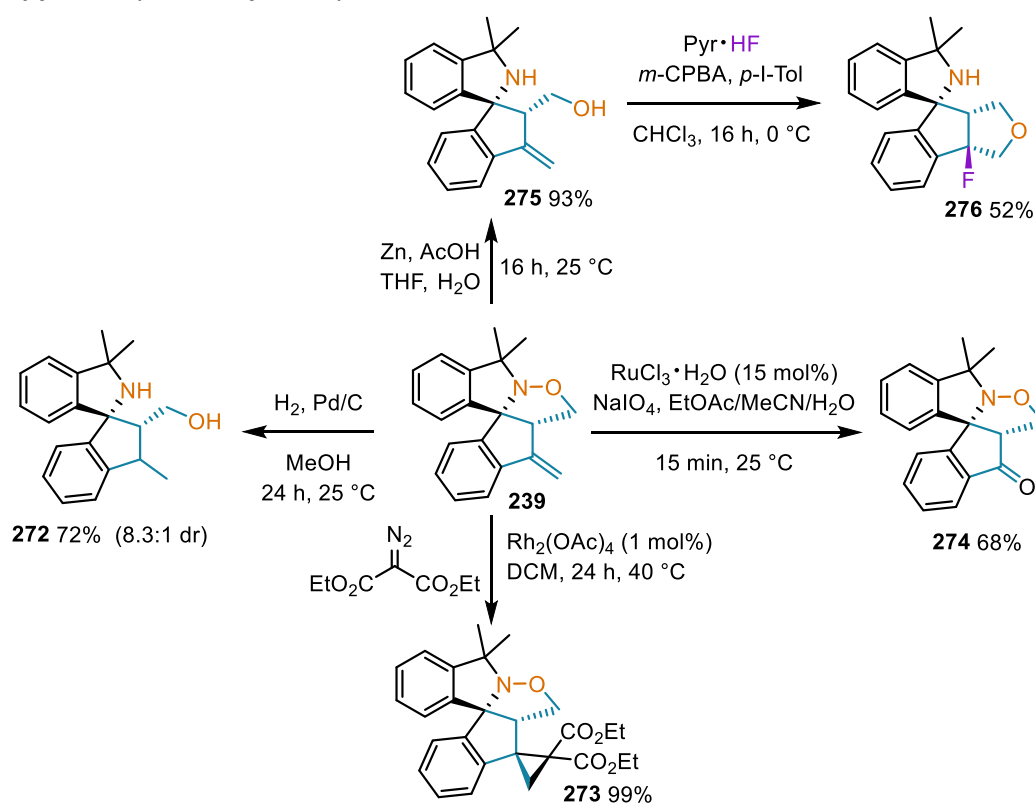
**Schemat 53.** Zakres stosowalności reakcji C–H aktywacji/1,3-DC w stosunku do węglanów allenoli

Warunki reakcji: *N*-tlenek izoindolu (0.2 mmol), **261** (0.4 mmol), Cp\*Co(CO)I<sub>2</sub> (10 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (20 mol%), AdCO<sub>2</sub>H (30 mol%), DCE (2 mL), 80 °C, 24 h, reakcja przeprowadzona w atmosferze powietrza. W nawiasach podałem stosunek regioizomerów, który określiłem na podstawie widma <sup>1</sup>H NMR z oczyszczonej mieszaniny poreakcyjnej. <sup>a</sup> Reakcja przeprowadzona z -OBoc jako grupą opuszczającą.



W ramach badań nad zakresem stosowalności reakcji C–H aktywacji/1,3-DC zbadalem mono- oraz di- podstawione alleny (Schemat 53). Ze względu na niestabilność niektórych allenów, reakcje te prowadziłem w DCE z 30 mol% AdCO<sub>2</sub>H, w niższej temperaturze (80 °C) przez dłuższy czas (24 h), w celu zapewnienia lepszej konwersji substratów. Obecność jednego podstawnika na terminalnym węglu metylenowym w niewielkim stopniu zmniejszyła wydajność końcowego produktu (**262**, 61%). Co więcej, reakcja przebiegła także w przypadku obecności wolnej grupy hydroksylowej (**263**). Niestety obecność dwóch podstawnika na terminalnym węglu metylenowym całkowicie uniemożliwiła zajście reakcji, prawdopodobnie ze względu na zwiększoną zawadę steryczną. Dodatkowe podstawniki w pozycji  $\alpha$  allenu nie wpłynęły istotnie na wydajność, jednak w przypadku podstawników arylowych konieczne było zastosowanie jako grupy opuszczającej -OBoc (ze względu na niestabilność allenów). Gdy rolę podstawnika pełniła grupa fenylowa lub pierścień 1,3-dioksolanu, zaobserwowałem powstawanie dodatkowo izomerów mostkowych (**265** oraz **270**).

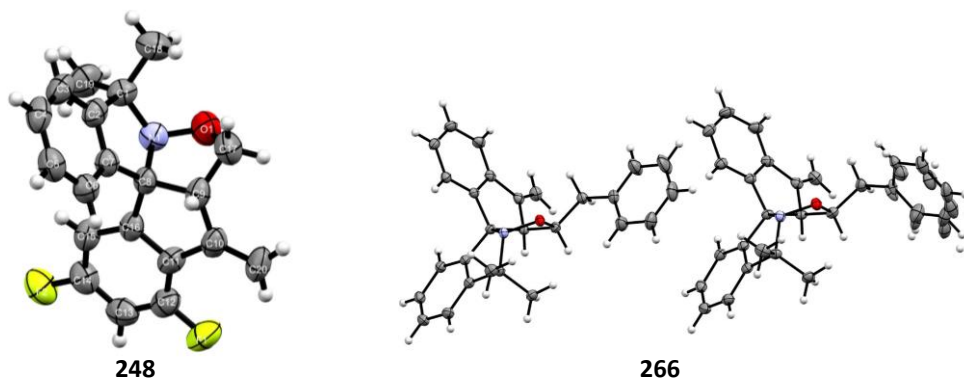
Następnie swoją uwagę poświęciłem funkcjonalizacji spirocyklicznych izoksazolidyn (Schemat 54). Wiązanie N–O oraz wiązanie podwójne zredukowałem przy użyciu katalitycznych ilości Pd/C oraz gazowego wodoru (**272**, 72%). Wiązanie podwójne alkenu selektywnie oraz ilościowo przekształciłem w pochodną spirocyklopropanu przy użyciu katalizatora Rh(II) oraz diazomalonianu dietylu (**273**, 99%). W wyniku oksydacyjnego rozzerwania wiązania podwójnego alkenu otrzymałem związek karbonylowy **274** z zadowalającą wydajnością 68%. Co więcej, wiązanie N–O izoksazolidyny może być selektywnie zredukowane za pomocą metalicznego cynku, a powstały aminoalkohol homoallilowy **275** poddałem reakcji cyklizacji przy użyciu *m*-CPBA, *p*-jodotoluenu oraz kompleksu pirydyny z HF, w efekcie otrzymując fluoropochodną tetrahydrofuranu **276**.



Schemat 54. Przykłady transformacji spirocyklicznych izoksazolidyn

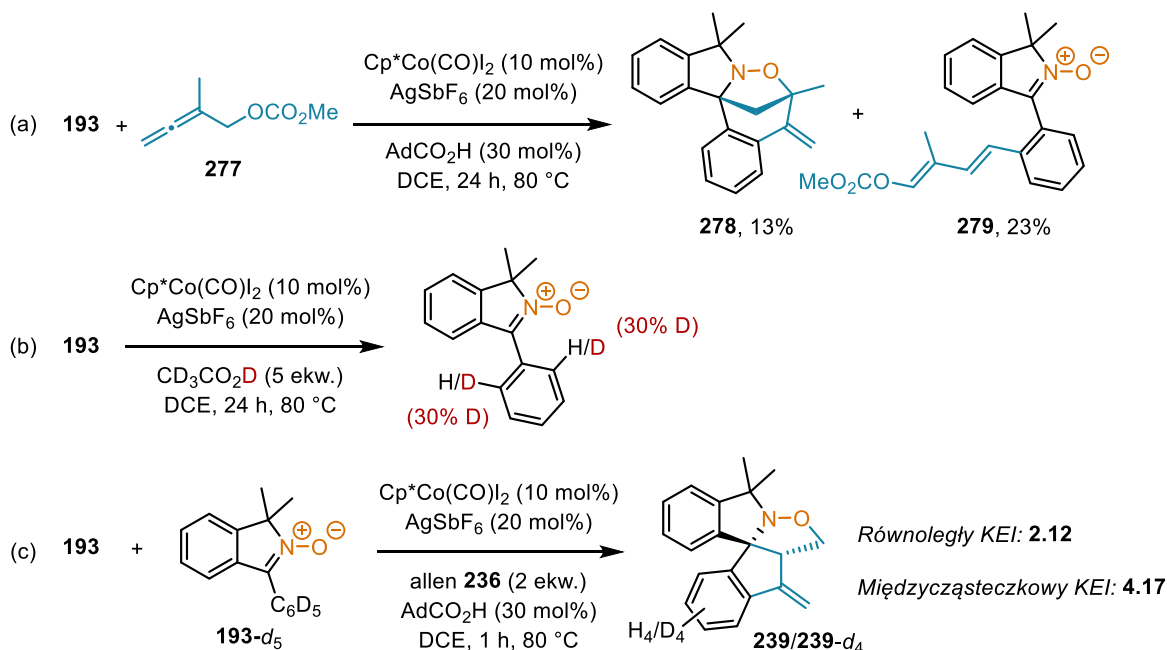


Określenie względnej konfiguracji w wszystkich produktach, zarówno podczas badań nad zakresem stosowalności reakcji jak również dalszych transformacji, określiłem na podstawie eksperymentów NOE NMR oraz analizy struktury rentgenograficznej monokryształów (w przypadku związków **248** oraz **266**, Schemat 55).



Schemat 55. Struktury rentgenograficzne spirocyclicznych izoksazolidyn

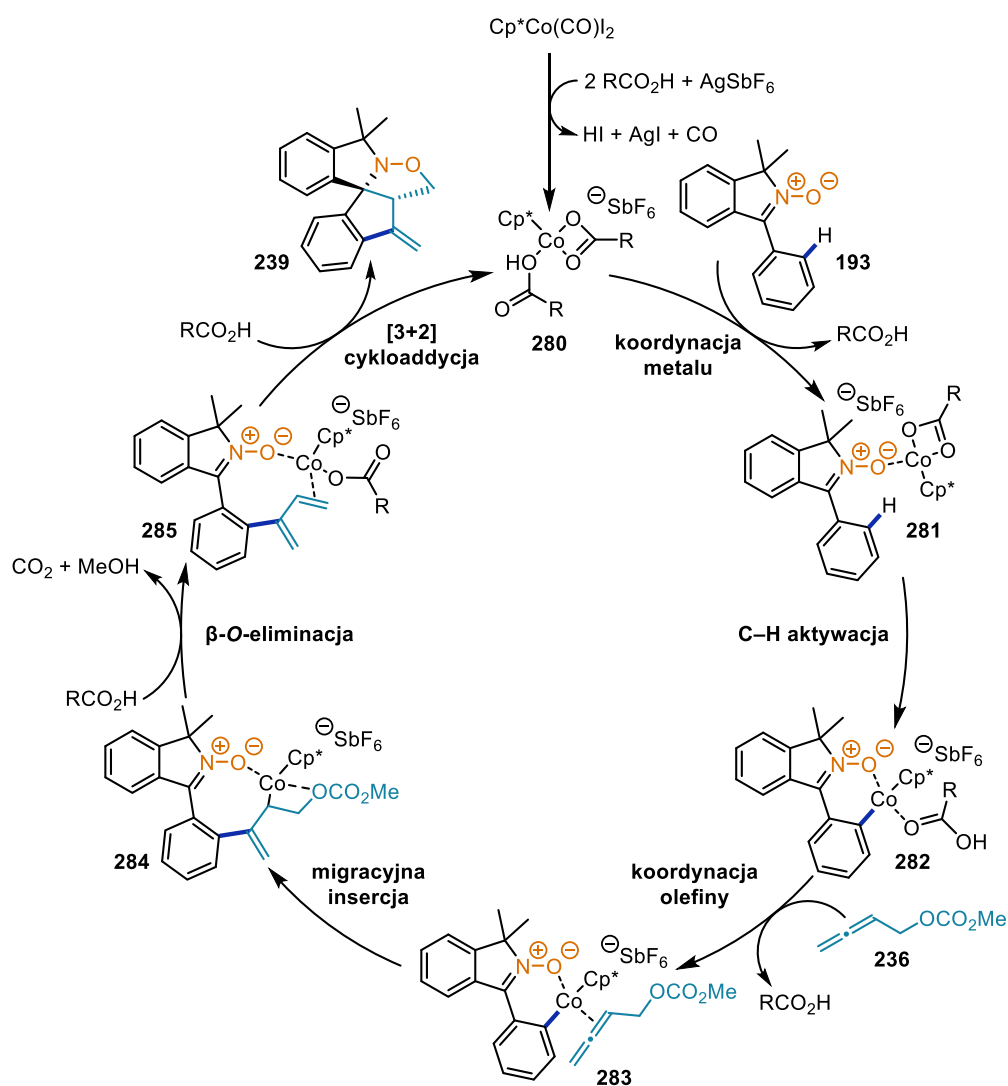
W ostatniej części projektu dotyczącego tandemowej reakcji C–H aktywacji/1,3-dipolarnej cykloaddycji skupiłem się na badaniach mechanistycznych. W reakcji węglanu allenylometylowego **277** z *N*-tlenkiem izoindolu **193** powstała oczekiwana izoksazolidyna **278** w formie izomeru mostkowego oraz produkt oksydatywnej C–H aktywacji **279**. Ze względu na zwiększoną zawadę steryczną, spowodowaną obecnością dodatkowej grupy metylowej przy ugrupowaniu allenu, atak arylokobaltu nastąpił od strony terminalnej wiązania allenu. W rezultacie powstały produkt pośredni nie mógł dalej ulec etapowi eliminacji oraz 1,3-DC. Ze względu na obecność tlenu molekularnego w układzie reakcyjnym produkt pośredni został utleniony do produktu **279** (Schemat 56a). Następnie zbadałem rolę atomu tlenu nitronu jako grupy kierującej. Przeprowadziłem standardowy eksperyment (Schemat 56b), w którym modelowy allen zastąpiłem 5 ekwiwalentami CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D. Analizując widmo <sup>1</sup>H NMR mieszaniny poreakcyjnej wywnioskowałem, że nastąpiła wymiana protonu na deuter w dwóch pozycjach *ortho* pierścienia arylowego *N*-tlenku izoindolu.



Schemat 56. Badania mechanistyczne reakcji C–H aktywacji/1,3-DC

Finalnie, przeprowadziłem eksperymenty określające kinetyczny efekt izotopowy (Schemat 56c). W eksperymencie równoległym, wykonałem dwie niezależne reakcje C–H aktywacji/1,3-DC z modelowym substratem oraz jego deuterowanym odpowiednikiem. W rezultacie, analizując ilość powstałych produktów, kinetyczny efekt izotopowy wyniósł 2.12. W eksperymencie międzycząsteczkowym sporządziłem równomolową mieszaninę związku **193** oraz **193-d<sub>5</sub>**, którą poddałem reakcji z allenem **236** w standardowych warunkach (czas reakcji skróciłem do 1 h, aby konwersja substratów nie była zbyt wysoka). Analizując widmo <sup>1</sup>H NMR powstałej mieszaniny produktów wywnioskowałem, że kinetyczny efekt izotopowy jest równy 4.17. Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów stwierdziłem, że proces C–H aktywacji pierścienia aryłowego przez kompleks kobaltu(III) jest etapem limitującym szybkość badanej reakcji.

Badania mechanistyczne pozwoliły mi zaproponować mechanizm opracowanej reakcji tandemowej (Schemat 57). Zaobserwowany kierujący wpływ atomu tlenu nitronu oraz korzystny wpływ kwasu karboksylowego na wydajność reakcji wskazuje, że cykl katalityczny jest zapoczątkowany przez karboksylanowy kompleks kobaltu(III) **280**, który inicjuje proces C–H aktywacji. Następnie w wyniku koordynacji allenu **236** do kompleksu kobaltu **282** oraz ataku arylokobaltu na centralny atom ugrupowania allenu powstaje produkt pośredni **284**. W kolejnym etapie zachodzi β-O-eliminacja węglanu prowadząca do dienu **285**, który ulega wewnątrzcząsteczkowej reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji, ostatecznie tworząc izoksazolidynę **239**.



Schemat 57. Proponowany mechanizm reakcji C–H aktywacji/1,3-DC

## 4. Podsumowanie

W ramach mojej pracy doktorskiej z powodzeniem zrealizowałem trzy powiązane ze sobą tematycznie projekty, dotyczące syntezy oraz funkcjonalizacji ketonitronów przy użyciu metali przejściowych. Opracowałem dwie wydajne oraz innowacyjne metodologie umożliwiające syntezę *N*-tlenków izoindoli oraz nieznanych do tej pory, naprężonych benzocyklobutenitronów, poprzez katalizowaną palladem wewnątrzcząsteczkową cyklizację aldonitronów. W ostatnim projekcie wykorzystałem wcześniejsze badania i opracowałem nową metodę syntezy spirocyklicznych izoksazolidyn stosując tandemowy proces C–H aktywacji/1,3-dipolarnej cykloaddycji. W tym celu wykorzystałem *N*-tlenki izoindoli, węglany allenylometylowe oraz szeroko dostępny kompleks Cp\*Co(CO)I<sub>2</sub>. W każdym z przedstawionych projektów przeprowadziłem optymalizację warunków reakcji oraz wykonałem szeroki zakres stosowalności badanych reakcji. Przedstawiłem również negatywne wyniki w postaci przykładów niereaktywnych substratów. Otrzymane produkty w postaci benzocyklobutenitronów, *N*-tlenków izoindoli oraz spirocyklicznych izoksazolidyn poddawałem dalszym funkcjonalizacjom, mającym na celu przedstawienie szerokiego wachlarza możliwości zastosowania ich w syntezie organicznej. Przeprowadziłem także badania mechanistyczne w wszystkich nowych procesach, określając kinetyczny efekt izotopowy, który pozwolił stwierdzić czy rozerwanie wiązania C–H jest etapem limitującym szybkość reakcji.

Do moich największych osiągnięć zrealizowanych w ramach pracy doktorskiej mogę zaliczyć:

1. Opracowanie nowej metody syntezy benzocyklobutenitronów. Związki te nigdy wcześniej nie zostały otrzymane, a opracowana przeze mnie wydajna metoda ich syntezy pozwoliła zbadać ich reaktywność. Metoda charakteryzowała się doskonałą tolerancją grup funkcyjnych, a jeden z otrzymanych produktów z powodzeniem przekształciłem w spirocykliczną fluoropochodną β-laktamu (*Org. Lett.* **2022**, *24*, 3960–3964).
2. Przedstawienie nowego podejścia w syntezie *N*-tlenków izoindoli z wykorzystaniem katalizy palladem. Pozwoliło ono otrzymać szereg trudno dostępnych, *C*-arylowych *N*-tlenków izoindoli (*J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 2385–2392).
3. Wykorzystanie *N*-tlenków izoindoli w tandemowej reakcji C–H aktywacji/1,3-dipolarnej cykloaddycji prowadzącej do spirocyklicznych izoksazolidyn i pirolidyn. Opracowana metodologia pozwala na wysoce regio- oraz diastereoselektywne otrzymanie izoksazolidyn, które mogą stanowić doskonały prekursor w syntezie policyklicznych aminoalkoholi (*Adv. Synth. & Catal.* **2023**. DOI: 10.1002/adsc.202301113).

Przedstawione przeze mnie badania znacząco wpłynęły na aktualny stan wiedzy na temat syntezy oraz dalszego wykorzystania nitronów w syntezie organicznej. Stanowią one spójną całość i mogą być podstawą do dalszych odkryć w obszarze katalizowanych metalami przejściowymi transformacji nitronów.

## 5. Bibliografia

1. Murahashi, S.-I.; Imada, Y. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 4684–4716.
2. “Press release 6 October 2010”, *Royal Swedish Academy of Sciences* **2010**.
3. Chul-Ho, J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 610-618.
4. Brześkiewicz, J.; Stańska, B.; Dąbrowski, P.; Loska, R. *European J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 814–824.
5. Shukla, R. K.; Nair, A. M.; Khan, S.; Volla, C. M. R. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59*, 17042–17048.
6. Pfeiffer, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1916**, *411*, 72-158.
7. (a) Hamer, J.; Macaluso, A. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 473-495. (b) Merino, P. *C. R. Chim.* **2005**, *8*, 775-788. (c) Grigor’ev, I. A. *Nitrone: Novel Strategies in Synthesis. In Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis*, 2nd ed.; Feuer, H. Ed. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, **2007**; 129.
8. (a) Iwamura, M.; Inamoto, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 703-703. (b) Janzen, E. G. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 31-40.
9. (a) Durand, G.; Polidori, A.; Salles, J. P.; Pucci, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 859-862. (b) Xu, D. P.; Zhang, K.; Zhang, Z. J.; Sun, Y. W.; Guo, B. J.; Wang, Y. Q.; Hoi, P. M.; Han, Y. F.; Lee, S. M. *Neurochem. Int.* **2014**, *78*, 76-85.
10. (a) Gao, W.; Li, Y.; Jiang, S.; Zhu, D. *Planta Med.*, **2000**, *66*, 664-667. (b) Liu, F.; Liu, Y.-C.; Jiang, W.-W.; He, J.; Wu, X.-D.; Peng, L.-Y.; Su, J.; Cheng, X.; Zhao, Q.-S. *Nat. Products Bioprospect.* **2014**, *4*, 221–225. (c) Zhu, X.; Xia, D.; Zhou, Z.; Xie, S.; Shi, Z.; Chen, G.; Wang, L.; Pan, K. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 2831–2843. (d) Abe, F.; Chen, R. F.; Yamauchi, T.; Narubayashi, N.; Ueda, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 887-890. (e) Lee, H. S.; Seo, Y.; Rho, J. R.; Shin, J.; Paul, V. J. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1474-1476.
11. Wang, Y.; Hennig, A.; Küttler, T.; Hahn, C.; Jäger, A.; Metz, P. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3145–3148.
12. Hiraoka, S.; Matsumoto, T.; Matsuzaka, K.; Sato, T.; Chida, N. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58*, 4381–4385.
13. Yang, B.; Li, G.; Wang, Q.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 5001–5006.
14. (a) LeBel, N. A.; Banucci, E. G. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2440–2448. (b) Pfeiffer, J. Y.; Beauchemin, A. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8381–8383. (c) Morales, S.; Guijarro, F. G.; Alonso, I.; García Ruano, J. L.; Cid, M. B. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 84–91.
15. Utlenianie hydroksyloamin: (a) Cicchi, S.; Marradi, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6503–6505. (b) Matassini, C.; Parmeggiani, C.; Cardona, F.; Goti, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4082–4085. (c) Cardona, F.; Gorini, L.; Goti, A. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 118–120. (d) Saladino, R.; Neri, V.; Cardona, F.; Goti, A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 639–647. Utlenianie amin: (e) Marcantoni, E.; Petrini, M.; Polimanti, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3561–3562. (f) Murahashi, S.-I.; Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2383–2386. (g) Goti, A.; Nannelli, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6025–6028.
16. Soldaini, G.; Cardona, F.; Goti, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 473–476.
17. Gautheron-Chapoulaud Shashi U; Cividino, Pascale; Masson, Géraldine; Py, Sandrine; Vallée, Yannick, V. P. *Synlett* **2001**, *2001*, 1281–1283.
18. (a) Cicchi, S.; Marradi, M.; Vogel, P.; Goti, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1614–1619. (b) Zhang, L.-D.; Zhong, L.-R.; Xi, J.; Yang, X.-L.; Yao, Z.-J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1899–1904.
19. Nakama, K.; Seki, S.; Kanemasa, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6719–6722.
20. Peacock, L. R.; Chapman, R. S. L.; Sedgwick, A. C.; Mahon, M. F.; Amans, D.; Bull, S. D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 994–997.

21. Rodrigo, E.; Alonso, I.; Cid, M. B. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5789–5793.
22. Wang, Z.-H.; Zhang, H.-H.; Xu, P.-F.; Luo, Y.-C. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10128–10131.
23. Li, Z.; Zhao, J.; Sun, B.; Zhou, T.; Liu, M.; Liu, S.; Zhang, M.; Zhang, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11702–11705.
24. Wang, Y.-H.; Breit, B. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7619–7622.
25. Sandmeier, T.; Carreira, E. M. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2021**, *60*, 9913–9918.
26. Reidl, T. W.; Son, J.; Wink, D. J.; Anderson, L. L. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 11579–11583.
27. Nakamura, I.; Araki, T.; Zhang, D.; Kudo, Y.; Kwon, E.; Terada, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3616–3619.
28. Han, X.; Kong, L.; Feng, J.; Li, X. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 5528–5531.
29. Yang, Y.; Wang, X.; Li, Y.; Zhou, B. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 15400–15404.
30. Demory, E.; Farran, D.; Baptiste, B.; Chavant, P. Y.; Blandin, V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7901–7912.
31. (a) Pal, R.; Ghosh, S. C.; Chandra, K.; Basak, A. *Synlett* **2007**, *2007*, 2321–2330. (b) Stecko, S.; Furman, B.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7817–7844.
32. (a) Zhong, X.; Huang, M.; Xiong, H.; Liang, Y.; Zhou, W.; Cai, Q. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2022**, *61*, e202208323. (b) Torelli, A.; Choi, E. S.; Dupeux, A.; Perner, M. N.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2023**. DOI: 10.1021/acs.orglett.3c03534.
33. Wang, C.; Wang, D.; Yan, H.; Wang, H.; Pan, B.; Xin, X.; Li, X.; Wu, F.; Wan, B. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, *53*, 11940–11943.
34. Dateer, R. B.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4908–4911.
35. Hasegawa, M.; Nomoto, A.; Suga, T.; Soeta, T.; Ukaji, Y. *Chem. Lett.* **2016**, *46*, 45–47.
36. Bai, D.; Jia, Q.; Xu, T.; Zhang, Q.; Wu, F.; Ma, C.; Liu, B.; Chang, J.; Li, X. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9877–9884.
37. Qi, Z.; Wang, M.; Li, X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5440–5443.
38. Xie, F.; Yu, S.; Qi, Z.; Li, X. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55*, 15351–15355.
39. Wang, Q.; Xu, Y.; Yang, X.; Li, Y.; Li, X. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9640–9643.
40. Song, G.; Chen, D.; Su, Y.; Han, K.; Pan, C.-L.; Jia, A.; Li, X. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50*, 7791–7796.
41. Li, Y.; Xie, F.; Liu, Y.; Yang, X.; Li, X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 437–440.
42. Bai, D.; Xu, T.; Ma, C.; Zheng, X.; Liu, B.; Xie, F.; Li, X. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 4194–4200.
43. Pandey, A. K.; Kang, D.; Han, S. H.; Lee, H.; Mishra, N. K.; Kim, H. S.; Jung, Y. H.; Hong, S.; Kim, I. S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4632–4636.
44. Min, S.; Kim, T.; Jeong, T.; Yang, J.; Oh, Y.; Moon, K.; Rakshit, A.; Kim, I. S. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 4298–4302.
45. Álvarez-Bercedo, P.; Flores-Gaspar, A.; Correa, A.; Martin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 466–467.
46. Jakowiecki, J.; Loska, R.; Makosza, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5436–5441.
47. Liu, L.; Zou, Q.; Leung, J.-K.; Wang, J.-L.; Kam, C.; Chen, S.; Feng, S.; Wu, M.-Y. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 14681–14684.
48. (a) Saraswat, P.; Jeyabalan, G.; Hassan, M. Z.; Rahman, M. U.; Nyola, N. K. *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 1643–1664. (b) Tian, J.-M.; Yuan, Y.-H.; Tu, Y.-Q.; Zhang, F.-M.; Zhang, X.-B.; Zhang, S.-H.; Wang, S.-H.; Zhang, X.-M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9979–998.

## 6. Publikacje oryginalne

# Palladium-Catalyzed Access to Benzocyclobutenone-Derived Ketonitrones via C(sp<sup>2</sup>)-H Functionalization

Jakub Brzeńkiewicz and Rafał Loska\*



Cite This: *Org. Lett.* 2022, 24, 3960–3964



Read Online

ACCESS |



Metrics & More

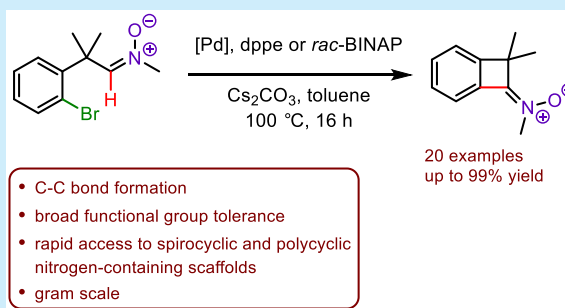


Article Recommendations



Supporting Information

**ABSTRACT:** The palladium-catalyzed C(sp<sup>2</sup>)-H functionalization of bromoaryl aldonitrones leading to benzocyclobutenone-derived ketonitrones is described. This method allows for the preparation of a wide range of strained, four-membered ketonitrones with broad functional group tolerance. Downstream transformations of the formed products were readily demonstrated, illustrating the synthetic utility of the obtained benzocyclobutenone-derived nitrones for the construction of polycyclic nitrogen-containing scaffolds.



The strain inherent in four-membered rings renders them versatile building blocks in organic synthesis.<sup>1</sup> In particular, benzocyclobutenes (BCBs) have been recognized as valuable synthons with numerous synthetic applications disclosed in recent decades,<sup>2</sup> often relying upon the four-membered ring opening to *o*-quinodimethane derivatives, followed by cycloaddition restoring the aromaticity of the benzene ring.<sup>3</sup> In the past few years, new modes of BCBs transformations were actively developed, initiated by cleavage of the proximal<sup>4</sup> or distal<sup>5</sup> C-C bond or involving C-H functionalization<sup>6</sup> or ring expansion upon addition of nucleophiles.<sup>7</sup> The high synthetic potential of the BCB framework, as well as its occurrence in polymer precursors, complex natural compounds, and drugs such as ivabradine,<sup>8</sup> is directly reflected in a variety of strategies developed for their preparation, including [2 + 2] cycloaddition and Pd-catalyzed or photocatalyzed cyclization.<sup>9</sup>

We envisioned that the repertoire of useful transformations of BCBs could be significantly expanded by incorporating a nitron moiety into the four-membered ring. In fact, while the synthesis and synthetic utility of heterocyclic four-membered nitrones have been recently highlighted by Anderson's group,<sup>10</sup> only few reports on cyclobutanone-derived nitrones are available,<sup>11</sup> but none about nitrones derived from cyclobutenone or benzocyclobutenone. Nitrones exhibit very rich chemistry<sup>12</sup> and readily participate in 1,3-cycloaddition,<sup>13</sup> reductive coupling<sup>14</sup> or addition of nucleophiles, including Pictet-Spengler type cyclizations;<sup>15</sup> therefore, they are versatile substrates in the synthesis of a variety of nitrogen-containing compounds. In this context, special emphasis is placed upon the synthesis of ketonitrones, as they are excellent precursors of quaternary carbon centers (e.g., preparation of C<sup>α</sup>-tetrasubstituted  $\alpha$ -amino acids).<sup>16</sup> However, the availability

of ketonitrones, compared to aldonitrones, is still limited. In recent years, new methods for accessing highly functionalized ketonitrones were investigated, such as hydromagnesation, oxime functionalization, or nucleophilic addition to amide derivatives.<sup>17</sup>

Transition metal catalyzed C-H activation reactions proceed in an elegant atom- and step-economic fashion.<sup>18</sup> Their efficiency in the formation of four-membered rings of BCBs via C(sp<sup>3</sup>)-H activation is well-documented.<sup>9c,d,19</sup> Concerning coupling of two C(sp<sup>2</sup>) carbon atoms, the 2010 seminal report of Martin et al. indicated that benzocyclobutenones could be obtained by simple palladium-catalyzed cyclization of haloaryl-containing aldehydes (Scheme 1B).<sup>20</sup> We have recently disclosed a Pd-catalyzed reaction for the C-H activation of aldonitrones bearing an ester group to access various aryl ketonitrones (Scheme 1A).<sup>21</sup> In this approach, a reaction pathway has been proposed in which the nitron oxygen atom serves as the directing group, facilitating the cross-coupling process. Accordingly, our envisioned strategy toward benzocyclobutenone-derived nitrones, which we term benzocyclobutenitrones (BCBn), is based upon palladium-catalyzed cyclization of bromoaryl-substituted aldonitrones (Scheme 1C). The target strained ketonitrones are interesting by themselves in terms of their reactivity and preparation of nitrogen-containing compounds. Even more importantly, as we demonstrate herein, facile preparation of BCBn opens

Received: April 15, 2022

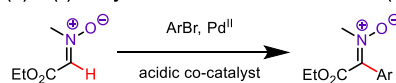
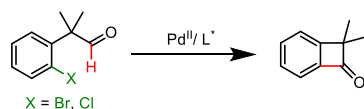
Published: May 25, 2022



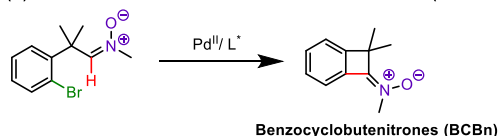


Scheme 1. C(sp<sup>2</sup>)-H Functionalization of Aldonitrones and Aldehydes

(A) Pd(II)-catalyzed C-H activation of aldonitrones (our previous work)

(B) Benzocyclobutenone synthesis (Martin *et al.*)

(C) Intramolecular C-H functionalization of aldonitrones (this work)



opportunities in the development of cascade or tandem reactions that combine the peculiar reactivity of BCBs with that of ketonitrones and allow for expeditious preparation of polycyclic nitrogen-containing scaffolds.

At the outset of the project, we searched for the optimal reaction conditions using aldonitronone **1a** as the model substrate (Table 1). In the initial experiment, we used the

Table 1. Optimizations Studies<sup>a</sup>

entry	ligand	solvent	base	yield (%) <sup>b</sup>
1	<i>rac</i> -BINAP	1,4-dioxane	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	N. R.
2	dppe	1,4-dioxane	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	N. R.
3 <sup>c</sup>	PPh <sub>3</sub>	toluene	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	N. R.
4 <sup>d</sup>	dppe	1,4-dioxane	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	traces
5 <sup>d</sup>	dppe	toluene	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	57
6 <sup>d</sup>	PPh <sub>3</sub>	toluene	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	74
7	<b>dppe</b>	<b>toluene</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>94</b>
8	PPh <sub>3</sub>	toluene	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80
9	<i>rac</i> -BINAP	toluene	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	77
10 <sup>e</sup>	dppe	toluene	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	85

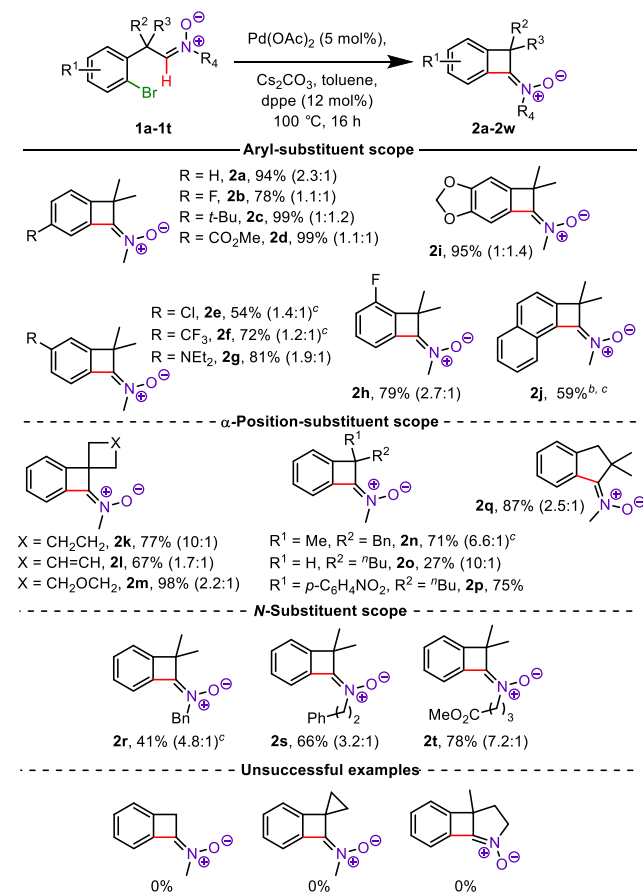
<sup>a</sup>Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol %), ligand (12 mol %), base (1 mmol), solvent (2.0 mL), 100 °C, 16 h. <sup>b</sup>Isolated yields. <sup>c</sup>PivOH as an additive (30 mol %). <sup>d</sup>Reaction at 120 °C. <sup>e</sup>Ligand (6 mol %) was used.

conditions similar to those reported by Martin *et al.*<sup>20</sup> for cyclobutenone synthesis (entry 1), but unexpectedly, no coupling product was detected. Next, we examined different ligands and solvent (toluene), but the results remained unsatisfactory (Table 1, entries 2 and 3). A breakthrough came upon increasing the reaction temperature to 120 °C which led to the formation of trace amounts of the desired ketonitronone **2a** (entry 4). Upon replacing 1,4-dioxane with toluene, the yield of the C-H functionalization process was dramatically improved to 74% (Table 1, entries 5 and 6). Finally, it was found that, with toluene as a solvent and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> as a base, the cyclization reaction temperature could be lowered back to 100 °C, which led to an excellent yield of **2a** particularly with the dppe ligand (94%; entry 7). This result

indicates that the BCBn **2a** is characterized by moderate stability at elevated temperature (120 °C), probably due to the strained nature of the ring present in its structure. A reduced amount of phosphine was found to be detrimental for this transformation (Table 1, entry 10). Notably, no decarbonylation products were observed, unlike the palladium-catalyzed functionalization of aldehydes.<sup>22</sup>

With the optimized conditions in hand, we then examined the efficiency of the four-membered ketonitronone formation process on a range of aldonitrones **1** which could be readily obtained from (2-bromophenyl)acetonitriles (see the Supporting Information). It is worth noting that several substrates (**2e-f**, **2j**, **2n**, **2r**) underwent a more efficient coupling reaction with *rac*-BINAP as a ligand rather than with dppe (Scheme 2).

## Scheme 2. Scope of the Reaction



<sup>a</sup>Reaction conditions: aldonitronone (0.5 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol %), dppe (12 mol %), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mmol), toluene (2.0 mL), 100 °C, 16 h, under an argon atmosphere. <sup>b</sup>Reaction performed at 120 °C. <sup>c</sup>*rac*-BINAP (12 mol %) instead of dppe.

A broad range of electron-withdrawing and -donating substituents in the benzene ring, at positions *para*- and *meta*- with respect to the bromine atom, were tolerated in this reaction (54–99% yields). Products with both CO<sub>2</sub>Me (**2d**) and NEt<sub>2</sub> (**2g**) groups were obtained in high yields (99% and 81%, respectively).

The coupling process for **2e**, where the chlorine atom is present in aryl moiety, also proceeded smoothly (54% yields). Next, substituents in position *α* to the nitronone moiety were investigated. Good to excellent yields were obtained for spirocyclic ketonitrones (**2k–m**, from 67% to 98%) as well as



for BCBn **2n** and **2p** with an asymmetric quaternary carbon center at the  $\alpha$ -position, 71% and 75%, respectively. Noteworthy, in the case of **2n** and **2p** no competitive coupling between the bromoaryl ring and the aromatic  $\alpha$  substituents was observed. The cyclization process was considerably less efficient for the mono  $\alpha$ -substituted nitron **2o** (27%). Aldonitron bearing no  $\alpha$ -substituents or a cyclopropyl ring failed to react, presumably due to a lack of the Thorpe–Ingold effect. Aldonitron **1q** with an extra  $-\text{CH}_2-$  group furnished the desired Indane-derived ketonitron **2q** in excellent yield (87%). An *N*-benzyl, *N*-homobenzyl, and an *N*-alkyl containing an ester group with acidic  $\alpha$  hydrogens were all compatible with the coupling process, delivering the corresponding BCBn from moderate (**2r**, 41%) to good (**2s**, 66%; **2t**, 78%) yields.

Moderate yields of some ketonitrones **2** resulted from incomplete conversion of substrate, with exception of **2l**, **2o**, **2r**, and **2s**. These nitrones (or the respective starting aldonitrones) partially decomposed to unidentified tarry products under the cross-coupling conditions.

To showcase the utility of the prepared BCBn, we attempted their further transformations that exploit the presence of the nitron functionality within the strained cyclobutene ring (Scheme 3). Ketonitron **2a** could be readily engaged in 1,3-dipolar cycloaddition with *N*-methylmaleimide furnishing polycyclic isoxazolidine **3** in 81% yield as a single diastereoisomer. Its structure was confirmed by X-ray diffraction analysis, providing also a confirmation of the structure of ketonitrones **2**.<sup>23</sup> Nitron **2a** reacted efficiently with arynes generated from 2-(trimethylsilyl)phenyl trifluoro-

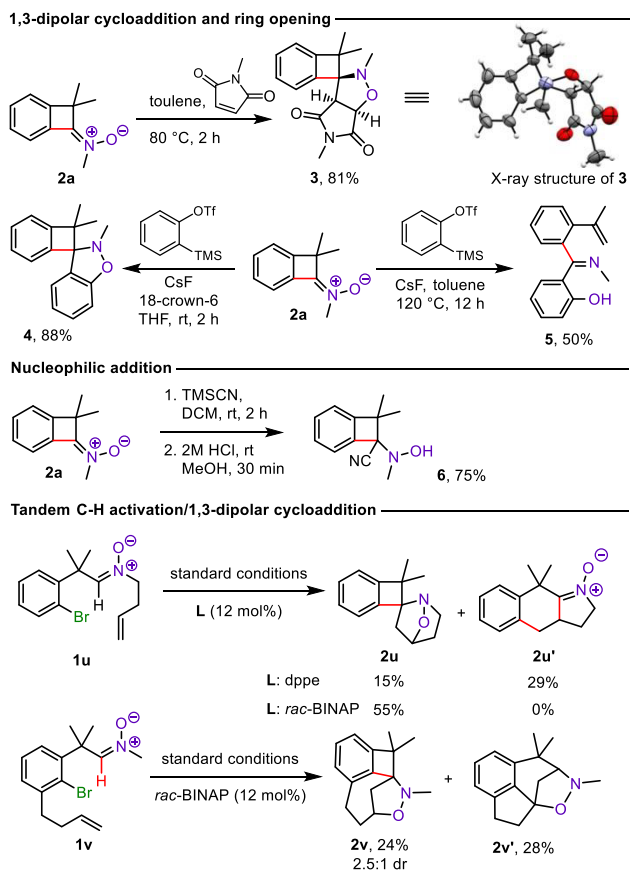
methanesulfonate, giving fused isoxazolidine **4** in excellent yield (88%) or the four-membered ring opening product **5** at elevated temperature.

Treatment of BCBn **2a** with TMSCN, followed by acidic deprotection, afforded the  $\alpha$ -cyanated *N*-methylhydroxylamine **6**, a potential precursor of  $\alpha$ -amino acid derivatives containing a benzocyclobutene ring (Scheme 3).<sup>9a,24</sup>

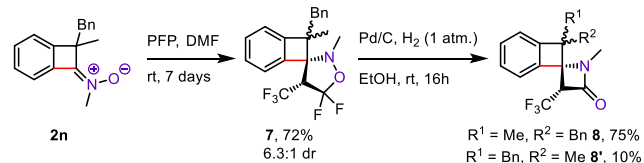
To demonstrate the utility of our protocol for the construction of polycyclic scaffolds containing nitrogen, we examined tandem C–H functionalization/1,3-dipolar cycloaddition processes with aldonitrones **1u**, **1v** bearing a homoallyl substituent. In the Pd-catalyzed reaction of nitron **1u** in the presence of dppe, we observed formation of two isomeric products—a bridged isoxazolidine **2u** resulting from BCBn formation followed by its intramolecular cycloaddition and ketonitron **2u'**, the formation of which can be explained by insertion of palladium into the C–Br bond, migratory insertion into the double bond of the homoallyl substituent, and finally coupling with the nitron moiety. Interestingly, by changing the ligand to *rac*-BINAP, the BCB-type product **2u** formed exclusively in 55% yield. Apparently, after the initial oxidative insertion into the C–Br bond, the reaction course could be controlled by the selection of the catalytic system. A similar aldonitron **1v** with a homoallyl substituent in the benzene ring in the presence of *rac*-BINAP underwent a tandem process with the formation of isoxazolidine **2v** in 24% yield and a Heck/cycloaddition product **2v'** in 28% yield. The structures of compounds **2u**, **2u'**, **2v**, **2v'** were confirmed by 2D NMR spectroscopy.

Nitrones are also excellent precursors of  $\beta$ -lactams.<sup>25</sup> In particular, cyclobutenone-derived ketonitrones could serve as substrates for the straightforward preparation of the azaspiro-[3.3]heptane skeleton, which is an emerging privileged structural motif in medicinal chemistry.<sup>26</sup> Indeed, 1,3-dipolar cycloaddition between BCBn **2n** and 2*H*-pentafluoropropene (PFP) afforded isoxazolidine **7** in 72% yield (Scheme 4). Subsequent hydrogenation of isoxazolidine **7** led to fluorinated, spirocyclic  $\beta$ -lactams **8**, **8'** (85% 7.5:1) which could be readily separated by chromatography.

### Scheme 3. Further Transformations of BCBn 2



### Scheme 4. Synthesis of Spirocyclic $\beta$ -Lactams



To highlight the practicality of the BCBn synthesis protocol, we performed the gram-scale experiment. Gratifyingly, this transformation was successfully scaled up to 2.56 g of **1a** with a lower loading of a Pd(II) catalyst (2 mol %) to deliver **2a** in 91% yield.

A kinetic isotope effect (KIE) experiment was conducted to gain mechanistic insight into the process of the intramolecular coupling of aldonitrones **1** (see the Supporting Information). The intermolecular competition reaction between **1a** and **1a-d<sub>1</sub>** (deuterated at the nitron carbon atom) resulted in determination of the KIE value of 1.06, suggesting that the C–H cleavage might not be involved in the turnover-limiting step, in contrast to benzocyclobutenone formation examined by Martin. Therefore, we hypothesize that, after oxidative

insertion into the aryl C–Br bond, a Heck-type reaction with the double C=N bond occurs, followed by  $\beta$ -hydride elimination to restore the nitron group.

In conclusion, we developed a method to access previously unknown benzocyclobutenitrones via an intramolecular, four-membered ring forming C–H functionalization process. To our knowledge, this is the first protocol for the synthesis of benzocyclobutenone-derived ketonitrones, and it allows for their preparation in a highly atom-economical manner and in good or excellent yields. Given the broad substrate scope and the high synthetic potential of benzocyclobutenitrones for the synthesis of nitrogen-substituted benzocyclobutenes, including spirocyclic  $\beta$ -lactams, as well as nitrogen-containing polycyclic compounds, we believe this protocol will find broad applicability in nitron chemistry. Further studies toward applications of BCBn in other complex transformations are currently underway in our laboratory.

## ■ ASSOCIATED CONTENT

### Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.2c01317>.

Experimental procedures, characterization data, and reproductions of NMR spectra of the synthesized compounds (PDF)

### Accession Codes

CCDC 2164461 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif), or by emailing [data\\_request@ccdc.cam.ac.uk](mailto:data_request@ccdc.cam.ac.uk), or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

## ■ AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Author

Rafał Loska – Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, 01-224 Warsaw, Poland; [orcid.org/0000-0002-0823-4675](https://orcid.org/0000-0002-0823-4675); Email: [rafal.loska@icho.edu.pl](mailto:rafal.loska@icho.edu.pl)

### Author

Jakub Brzeźkiewicz – Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, 01-224 Warsaw, Poland

Complete contact information is available at:

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.2c01317>

### Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ■ ACKNOWLEDGMENTS

This work was funded by the SONATA BIS 7 Grant (UMO-2017/26/E/ST5/00388), of the National Science Centre, Poland; the PRELUDIUM 19 Grant (Grant UMO-2020/37/N/ST4/00777) of the National Science Centre, Poland; and the DIAMENTOWY GRANT VIII Program (Grant 0235/DIA/2019/48) of the Ministry of Science and Education, Poland.

## ■ REFERENCES

- (1) (a) Mack, D. J.; Njardarson, J. T. Recent Advances in the Metal-Catalyzed Ring Expansions of Three- and Four-Membered Rings. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 272–286. (b) Carreira, E. M.; Fessard, T. C. Four-Membered Ring-Containing Spirocycles: Synthetic Strategies and Opportunities. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8257–8322. (c) Murakami, M.; Ishida, N. Cleavage of Carbon–Carbon  $\sigma$ -Bonds of Four-Membered Rings. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 264–299. (d) Biletskyi, B.; Colonna, P.; Masson, K.; Parrain, J.-L.; Commearas, L.; Chouraqui, G. Small rings in the bigger picture: ring expansion of three- and four-membered rings to access larger all-carbon cyclic systems. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 7513–7538.
- (2) (a) Sadana, A. K.; Saini, R. K.; Billups, W. E. Cyclobutanes and Related Compounds. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1539–1602. (b) Kotha, S.; Lahiri, K.; Tangella, Y. Recent Advances in Benzocyclobutene Chemistry. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 3166–3185.
- (3) (a) Chaumontet, M.; Retailleau, P.; Baudoin, O. Cycloadditions of 1,1-Disubstituted Benzocyclobutenes Obtained by C(sp<sup>3</sup>)-H Activation. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1774–1776. (b) Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Baudoin, O. Synthesis of 3,4-Dihydroisoquinolines by a C(sp<sup>3</sup>)-H Activation/Electrocyclization Strategy: Total Synthesis of Coralydine. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 179–182. (c) Ma, Z.-X.; Feltenberger, J. B.; Hsung, R. P. Total Syntheses of Chelidonine and Norchelidonine via an Enamide-Benzyne-[2 + 2] Cycloaddition Cascade. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2742–2745. (d) Wang, Q.; Zheng, N. A Photocatalyzed Synthesis of Naphthalenes by Using Aniline as a Traceless Directing Group in [4 + 2] Annulation of Amino-benzocyclobutenes with Alkynes. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4197–4201. (e) Yang, B.; Gao, S. Recent Advances in the Application of Diels-Alder Reactions Involving *o*-Quinodimethanes, *Aza-o*-quinone Methides and *o*-Quinone Methides in Natural Product Total Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7926–7953. (f) Kohyama, A.; Koresawa, E.; Tsuge, K.; Matsuya, Y. Facile *o*-quinodimethane formation from benzocyclobutenes triggered by the Staudinger reaction at ambient temperature. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 6205–6208.
- (4) (a) Fumagalli, G.; Stanton, S.; Bower, J. F.; Recent Methodologies That Exploit C–C Single-Bond Cleavage of Strained Ring Systems by Transition Metal Complexes. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9404–9432. (b) Li, R.; Li, B.; Zhang, H.; Ju, C.-W.; Qin, Y.; Xue, X.-S.; Zhao, D. A ring expansion strategy towards diverse azaheterocycles. *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 1006–016. (c) Zhang, J.; Wang, X.; Xu, T. Regioselective activation of benzocyclobutenones and dienamides lead to anti-Bredt bridged-ring systems by a [4 + 4] cycloaddition. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 3022. (d) Ochi, S.; Zhang, Z.; Xia, Y.; Dong, G. Rhodium-Catalyzed (4 + 1) Cycloaddition between Benzocyclobutenones and Styrene-Type Alkenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, No. e202202703.
- (5) (a) Zhao, B.; Shi, Z. Copper-Catalyzed Intermolecular Heck-Like Coupling of Cyclobutanone Oximes Initiated by Selective C–C Bond Cleavage. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 12727–12731. (b) Takikawa, H.; Sato, S.; Seki, R.; Suzuki, K. Oxidative Ring Opening of Benzocyclobutenone Oximes: Novel Access to Stable Nitrile Oxides. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 998–1000. (c) Sato, S.; Sakata, K.; Hashimoto, Y.; Takikawa, H.; Suzuki, K. First Total Syntheses of Tetracenomycins C and X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 12608–12613. (d) Shen, X.; Zhao, J.-J.; Yu, S. Photoredox-Catalyzed Intermolecular Remote C–H and C–C Vinylation via Iminyl Radicals. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5523–5527. (e) Lu, H.; Zhao, T.-T.; Bai, J.-H.; Ye, D.; Xu, P.-F.; Wei, H. Divergent Coupling of Benzocyclobutenones with Indoles via C–H and C–C Activations. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 23537–23543. (f) Guo, J.-H.; Liu, Y.; Lin, X.-C.; Tang, T.-M.; Wang, B.-Q.; Hu, P.; Zhao, K.-Q.; Song, F.; Shi, Z.-J. Site-Selective C–C Cleavage of Benzocyclobutenones Enabled by a Blocking Strategy Using Nickel Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 19079–19084.
- (6) Chen, J.; Shi, Z.; Li, C.; Lu, P. Catalytic enantioselective synthesis of benzocyclobutenols and cyclobutanols via a sequential reduction/C–H functionalization. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 10598–10604.
- (7) Imaizumi, T.; Yamashita, Y.; Nakazawa, Y.; Okano, K.; Sakata, J.; Tokuyama, H. Total Synthesis of (+)-CC-1065 Utilizing Ring

Expansion Reaction of Benzocyclobutenone Oxime Sulfonate. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6185–6189.

(8) (a) Appenzeller, J.; Tilvi, S.; Martin, M.-T.; Gallard, J.-F.; El-bitar, H.; Dau, E. T.H.; Debitus, C.; Laurent, D.; Moriou, C.; Al-Mourabit, A. Benzoscceptins A and B with a Unique Benzocyclobutane Skeleton and Nagelamide S and T from Pacific Sponges. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4874–4877. (b) Chaudhary, R.; Garg, J.; Krishnamoorthy, P.; Shah, N.; Lanier, G.; Martinez, M. W.; Freudenberger, R. Ivabradine: Heart Failure and Beyond. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* **2016**, *21*, 335–343. (c) Kuo, G.-H.; Gaul, M. D.; Liang, Y.; Xu, J. Z.; Du, F.; Hornby, P.; Xu, G.; Qi, J.; Wallace, N.; Lee, S.; Grant, E.; Murray, W. V.; Demarest, K. Synthesis and Biological Evaluation of Benzocyclobutane-C-Glycosides as Potent and Orally Active SGLT1/SGLT2 Dual Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 1182–1187. (d) Gies, A. P.; Spencer, L.; Rau, N. J.; Boopalachandran, P.; Rickard, M. A.; Kearns, K. L.; McDougal, N. T. Thermally Induced Cross-Linking and Degradation Reactions of Benzocyclobutene-Based Polymers. *Macromolecules* **2017**, *50*, 2304–2319.

(9) (a) Kasamatsu, K.; Yoshimura, T.; Mandi, A.; Taniguchi, T.; Monde, K.; Furuta, T.; Kawabata, T.  $\alpha$ -Arylation of  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives with Arynes via Memory of Chirality: Asymmetric Synthesis of Benzocyclobutenones with Tetrasubstituted Carbon. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 352–355. (b) Yano, T.; Kawasaki, T.; Yuhki, T.; Ishida, N.; Murakami, M. Synthetic Approach to Benzocyclobutenones Using Visible Light and a Phosphonate Auxiliary. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1224–1227. (c) Talbot, F. J.T.; Zhang, S.; Satpathi, B.; Howell, G. P.; Perry, G. J.P.; Crisenza, G. E.M.; Procter, D. J. Modular Synthesis of Stereodefined Benzocyclobutene Derivatives via Sequential Cu- and Pd-Catalysis. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 14448–14455. (d) Provencher, P. A.; Hoskin, J. F.; Wong, J. J.; Chen, X.; Yu, J.-Q.; Houk, K. N.; Sorensen, E. J. Pd(II)-Catalyzed Synthesis of Benzocyclobutenes by  $\beta$ -Methylene-Selective C(sp<sup>3</sup>)-H Arylation with a Transient Directing Group. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20035–20041.

(10) Reidl, T. W.; Son, J.; Wink, D. J.; Anderson, L. L. Facile Synthesis of Azetidone Nitrones and Diastereoselective Conversion into Densely Substituted Azetidines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 11579–11583.

(11) (a) Jeffs, P. W.; Molina, G.; Córtese, N. A.; Hauck, P. R.; Wolfram, J. Aza-Ring Expansion of *cis*-Bicyclo[4.2.0]octanones and Related Compounds. A Regiospecific Synthesis of *cis*-Octahydroindolones. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3876–3881. (b) Goti, A. Synthesis and Cycloaddition Reactions of *N*-Methylcyclobutylideneamine *N*-Oxide. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9187–9192. (c) Ozawa, T.; Kanematsu, M.; Yokoe, H.; Yoshida, M.; Shishido, K. Synthesis of ( $\pm$ )-Esermethole via an Intramolecular Carbamoylketene-Alkene [2 + 2] Cycloaddition. *Heterocycles* **2012**, *85*, 2927–2932.

(12) Murahashi, S.-I.; Imada, Y. Synthesis and Transformations of Nitrones for Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 4684–4716.

(13) (a) Bilodeau, D. A.; Margison, K. D.; Serhan, M.; Pezacki, J. P. Bioorthogonal Reactions Utilizing Nitrones as Versatile Dipoles in Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 6699–6717. (b) Thakur, S.; Das, A.; Das, T. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones: Synthesis of Multisubstituted, Diverse Range of Heterocyclic Compounds. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 11420–11456.

(14) Burchak, O. N.; Py, S. Reductive cross-coupling reactions (RCCR) between C = N and C = O for  $\beta$ -amino alcohol synthesis. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7333–7356.

(15) Lynch-Colameta, T.; Greta, S.; Snyder, S. A. Synthesis of aza-quaternary centers via Pictet–Spengler reactions of ketonitrones. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 6181–6187.

(16) Xu, P.-W.; Cui, X.-Y.; Chen, C.; Zhou, F.; Yu, J.-S.; Ao, Y.-F.; Zhou, J. Enantioselective Synthesis of C<sup>α</sup>-Tetrasubstituted *N*-Hydroxyl- $\alpha$ -Amino Nitriles via Cyanation of Ketonitrones Using Me<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>Cl)SiCN. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8471–8476.

(17) (a) Li, Y.; Ng, J. S.; Wang, B.; Chiba, S. Synthesis of  $\alpha$ -Alkynylnitrones via Hydromagnesiation of 1,3-Enynes with Magnesium Hydride. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5060–5064. (b) Sandmeier, T.;

Carreira, E. M. Enantioselective Synthesis of Cyclic Nitrones by Chemoselective Intramolecular Allylic Alkylation of Oximes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2021**, *60*, 9913–9918. (c) Wang, Y.-H.; Breit, B. Chemo-, Regio-, and Enantioselective Synthesis of Allylic Nitrones via Rhodium-Catalyzed Addition of Oximes to Allenes. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7619–7622. (d) Hiraoka, S.; Matsumoto, T.; Matsuzaka, K.; Sato, T.; Chida, N. Approach to Fully Substituted Cyclic Nitrones from *N*-Hydroxylactam Derivatives: Development and Application to the Total Synthesis of Cylindricine C. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58*, 4381–4385.

(18) For selected reviews, see: (a) Li, Y.; Xu, S. Transition-Metal-Catalyzed C–H Functionalization for Construction of Quaternary Carbon Centers. *Chem. – A Eur. J.* **2018**, *24*, 16218–16245. (b) Chen, Z.; Wang, B.; Zhang, J.; Yu, W.; Liu, Z.; Zhang, Y. Transition Metal-Catalyzed C–H Bond Functionalizations by the Use of Diverse Directing Groups. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1107–1295. (c) Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. Beyond Directing Groups: Transition-Metal-Catalyzed C–H Activation of Simple Arenes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236–10254.

(19) (a) Dyker, G. Palladium-Catalyzed C–H Activation of *tert*-Butyl Groups: A Simple Synthesis of 1,2-Dihydrocyclobutabenzene Derivatives. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 103–105. (b) Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Audic, N.; Hitce, J.; Peglion, J.-L.; Clot, E.; Baudoin, O. Synthesis of Benzocyclobutenes by Palladium-Catalyzed C–H Activation of Methyl Groups: Method and Mechanistic Study. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157–15166. (c) Dailler, D.; Rocaboy, R.; Baudoin, O. Synthesis of  $\beta$ -Lactams by Palladium(0)-Catalyzed C(sp<sup>3</sup>)-H Carbamoylation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 7218–7222. (d) Tan, B.; Bai, Lu.; Ding, P.; Liu, J.; Wang, Y.; Luan, X. Palladium-Catalyzed Intermolecular [4 + 1] Spiroannulation by C(sp<sup>3</sup>)-H Activation and Naphthol Dearomatization. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 1474–1478.

(20) (a) Álvarez-Bercedo, P.; Flores-Gaspar, A.; Correa, A.; Martin, R. Pd-Catalyzed Intramolecular Acylation of Aryl Bromides via C–H Functionalization: A Highly Efficient Synthesis of Benzocyclobutenones. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 466–467. (b) Flores-Gaspar, A.; Gutiérrez-Bonet, Á.; Martin, R. *N*-Heterocyclic Carbene Dichotomy in Pd-Catalyzed Acylation of Aryl Chlorides via C–H Bond Functionalization. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5234–5237.

(21) Brzeźkiewicz, J.; Stańska, B.; Dąbrowski, P.; Loska, R. C–H Activation and Cross-Coupling of Acyclic Aldonitrone. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 814–824.

(22) Flores-Gaspar, A.; Martin, R. Mechanistic Switch via Subtle Ligand Modulation: Palladium-Catalyzed Synthesis of  $\alpha,\beta$ -Substituted Styrenes via C–H Bond Functionalization. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1223–1228.

(23) CCDC 2164461. See the [Supporting Information](#) for details.

(24) Picard, A.; Ciblat, S.; Ramtohl, Y. K. Synthesis of  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted Benzocyclobutane Amino Acids through [2 + 2] Annulation of Benzyne with Dehydroalanine. *Synlett* **2020**, *31*, 507–511.

(25) (a) Stecko, S.; Furman, B.; Chmielewski, M. Kinugasa reaction: an 'ugly duckling' of  $\beta$ -lactam chemistry. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7817–7844. (b) Jakowiecki, J.; Loska, R.; Makosza, M. Synthesis of  $\alpha$ -Trifluoromethyl- $\beta$ -Lactams and Esters of  $\beta$ -Amino Acids via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones to Fluoroalkenes. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5436–5441.

(26) (a) Kirichok, A. A.; Shton, I.; Kliachyna, M.; Pishel, I.; Mykhailiuk, P. K. 1-Substituted 2-Azaspiro[3.3]heptanes: Overlooked Motifs for Drug Discovery. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 8865–8869. (b) Kou, Q.; Wang, T.; Zou, F.; Zhang, S.; Chen, Q.; Yang, Y. Design, synthesis and biological evaluation of C(4) substituted monobactams as antibacterial agents against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *151*, 98–109. (c) Alves, N. G.; Alves, A. J.S.; Soares, M. I. L.; Pinho e Melo, T. M. V. D. Recent Advances in the Synthesis of Spiro- $\beta$ -Lactams and Spiro- $\delta$ -Lactams. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 2464–2501.



# Synthesis of Isoindole *N*-Oxides by Palladium-Catalyzed C–H Functionalization of Aldonitrone

Jakub Brzeńkiewicz and Rafał Loska\*



Cite This: *J. Org. Chem.* 2023, 88, 2385–2392



Read Online

ACCESS |



Metrics & More



Article Recommendations



Supporting Information

DOSTEP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY



DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY


 **Very Important Publication**

# Construction of Nitrogen Spirocycles in a Tandem Co(III)-catalyzed C–H Activation/Dipolar Cycloaddition Reaction

 Jakub Brzeškiewicz<sup>a</sup> and Rafał Loska<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland  
 phone: +48 22 343 2018, fax: +48 22 632 66 81  
 E-mail: rafal.loska@icho.edu.pl

Manuscript received: September 30, 2023; Revised manuscript received: October 24, 2023;  
 Version of record online: ■■, ■■

 Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/adsc.202301113>

**Abstract:** Complex spirocyclic isoindolines and pyrrolidines are formed in a tandem process involving Co(III)-catalyzed dienylation of cyclic C-aryl nitrones with 2,3-butadiene-1,3-dicarbonates, followed by intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition. The nitrono moiety serves both as a directing group for the C(aryl)–H activation and the dipole in the cycloaddition step. High regioselectivity of the fused vs. bridged product can be obtained by adjusting the reaction temperature. Reactions with substituted allenic substrates provide heterocycles with additional stereocenters usually with complete diastereoselectivity. The reaction products were readily transformed further into other complex nitrogen-containing spirocyclic systems.

**Keywords:** tandem reactions; C–H activation; spirocyclic compounds; cobalt; nitrones

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY


DOSTĘP OGRANICZONY



DOSTĘP OGRANICZONY

DOSTĘP OGRANICZONY

*Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 1–8

 J. Brzeškiewicz, R. Loska\*



DOSTĘP OGRANICZONY

## **7. Oświadczenia współautorów**



Warszawa, 29 listopada 2023 r.

## OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższych publikacji:

1. J. Brzeńkiewicz, R. Loska, "Palladium-Catalyzed Access to Benzocyclobutenone-Derived Ketonitrones via C(sp<sup>2</sup>)-H Functionalization", *Org. Lett.* 2022, 24, 3960–3964.
2. J. Brzeńkiewicz, R. Loska, "Synthesis of Isoindole N-Oxides by Palladium-Catalyzed C-H Functionalization of Aldonitrones", *J. Org. Chem.* 2023, 88, 2385–2392.
3. J. Brzeńkiewicz, R. Loska, "Construction of Nitrogen Spirocycles in a Tandem Co(III)-catalyzed C-H Activation/Dipolar Cycloaddition Reaction", *Adv. Synth. & Catal.* 2023; DOI: 10.1002/adsc.202301113.

polegał na stworzeniu ogólnej koncepcji badań, pozyskaniu większej części finansowania oraz kierowaniu jednym z projektów badawczych Narodowego Centrum Nauki, w ramach których prowadzone były badania (NCN Sonata Bis 2017/26/E/ST5/00388). Brałem udział w analizie danych eksperymentalnych oraz przygotowywaniu manuskryptów, prowadziłem korespondencję z odpowiednimi wydawnictwami oraz brałem udział w przygotowywaniu odpowiedzi na uwagi recenzentów. Wykonałem obliczenia DFT do publikacji nr 3.

R Loska  
29.11.2023



Instytut Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk  
ul. Kasprzaka 44/52  
01-224 Warszawa

Warszawa, 30 listopada 2023 r.

Oświadczam że mój wkład w powstanie poniższych publikacji:

1. J. Brzeškiewicz, R. Loska, Construction of Nitrogen Spirocycles in a Tandem Co(III)-catalyzed C–H Activation/Dipolar Cycloaddition Reaction. *Adv. Synth. & Catal.* 2023. DOI: 10.1002/adsc.202301113

polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań, wykonaniu przeze mnie całości badań eksperymentalnych, przygotowaniu danych badawczych do publikacji oraz uczestnictwie w redakcji tekstu artykułu naukowego.

2. J. Brzeškiewicz, R. Loska, Synthesis of Isoindole N-Oxides by Palladium-Catalyzed C–H Functionalization of Aldonitrones. *J. Org. Chem.* 2023, 88, 2385–2392.

polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań, wykonaniu przeze mnie całości badań eksperymentalnych, przygotowaniu danych badawczych do publikacji, napisaniu pierwszej wersji tekstu artykułu naukowego oraz uczestnictwie w jego redakcji.

3. J. Brzeškiewicz, R. Loska, Palladium-Catalyzed Access to Benzocyclobutenone-Derived Ketonitrones via C(sp<sup>2</sup>)–H Functionalization. *Org. Lett.* 2022, 24, 3960–3964.

polegał na współuczestniczeniu w tworzeniu koncepcji badań, wykonaniu przeze mnie całości badań eksperymentalnych, przygotowaniu danych badawczych do publikacji, napisaniu pierwszej wersji tekstu artykułu naukowego oraz uczestnictwie w jego redakcji.

*Brzeskiewicz*  
30.11.23