

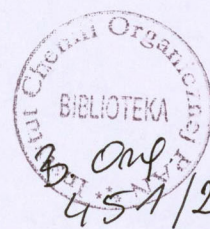
Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

**Otrzymywanie allenów
na drodze eliminacji β -ketosulfonów**

mgr Alicja Wasilewska-Rosa

Praca doktorska przygotowana pod kierunkiem

dr hab. Rafała Loski



U-C-130

A-21-6

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.451/24



10000000116203

Warszawa 2023



Pragnę serdecznie podziękować

Panu dr. hab. Rafałowi Losce
za możliwość pracy w zespole XIV IChO PAN,
pomoc w realizacji badań oraz poświęcony czas

Członkom zespołu XIV
za wspaniałą atmosferę w pracy

SUPLEMENT

Niniejsza praca obejmuje badania wykonane w ramach grantu:



NCN Opus 2017/25/B/ST5/00214 „Stereoselective synthesis of allenes”

Publikacja wchodząca w skład rozprawy doktorskiej:

- A. Wasilewska-Rosa, K. Kisiel, A. Tkaczyk, R. Loska, *Adv. Synth. Catal.*, **2023**, 365, 704.

Pozostałe prace:

- R. Loska, A. Wasilewska-Rosa: „Allenes as Chiral Building Blocks in Asymmetric Synthesis”, in: „Chiral Building Blocks in Asymmetric Synthesis: Synthesis and Applications (Eds.: E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński), Wiley – VCH, Weinheim, 2022, pp 489-521.

Konferencje związane z tematyką rozprawy:

- „ChemSession’23 – XIX Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików”, Warszawa, 23.06.2023r.

Pozostałe konferencje:

- „IX Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej”, Warszawa, 8-11.04.2018r. (plakat)
- „6th Conference of Polish Mass Spectrometry Society”, Miedzeszyn, 23-26.04.2018r. (komunikat ustny)

Wykaz skrótów

Ac	acyl
AIBN	azobisisobutyronitryl
aq	roztwór wodny
Ar	pierścień arylowy
[B⁻]	zasada
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoksykarbonyl
B(pin)	grupa 4,4,5,5-tetrametylo-1,3,4-dioksaboranowa
BT	benzotiazol
BTSH	2-merkaptobenzotiazol
Bu	butyl
Bz	grupa benzoilowa
c-Hex	cykloheksan
Cod	1,5-cyklooktadien
Cp	cyklopentadienyl
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
dba	dibenzylidenoacetone
DBU	1,8-diazabicyklo(5.4.0)undek-7-en
DCE	dichloroetan
DCM	dichlorometan
DMAP	4-(<i>N,N</i> -diizopropylamino)pirydyna
dmdba	3,3',5,5'-dimetoksybenzylidenoacetone
DME	1,2-dimetoksyetan
DMF	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMSO	dimetylosulfotlenek
dp_{ph}	2,2-difenylo-1-pikrylhydrazyl
dr	stosunek diastereoizomerów
d_{tbbpy}	4,4-di- <i>tert</i> -butylo-2,2-dipirydyna
ee	nadmiar enancjomeryczny
EI	jonizacja elektronami
ESI	jonizacja techniką elektrosprej
Et	etyl
Et₄NF	fluorek tetraetyloamoniowy
Het	pierścień heterocykliczny
Hex	heksan
HRMS	wysokorozdzielcza spektrometria mas
HMPA	heksametylofosforamid
<i>i</i>-Pr	izopropyl
IR	spektroskopia w podczerwieni
KHMDS	heksametylodisialazan potasu
L	ligand
LDA	amidek diizopropylowy

LED	dioda elektroluminescencyja
LiHMDS	heksametylodisialazan litu
<i>m</i>-CPBA	<i>meta</i> -chloronadbenzoesowy
Me	metyl
MeCN	acetonitryl
MS	spektrometria mas
MsCl	chlerek metanosulfonylowy
MTBE	eter tert-butylo-metylowy
NaHMDS	heksametylodisilazan sodu
NBS	<i>N</i> -bromosukcynoimid
NCS	<i>N</i> -chlorosukcynoimid
NEt₃/TEA	trietyloamina
<i>n</i>-Pr	<i>n</i> -propyl
OTBS	eter tert-butyldimetylosililowy
TIPS	grupa triizopropylsililowa
Ph	fenyl
ppy	2-fenylopirydyna
PT	1-fenyl-1 <i>H</i> -tetrazol
PTSH	1-fenyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-tiol
Py	pirydyna
Selectfluor	bis(tetrafluoroboran) 1-chlorometylo-4-fluoro-1,4 diazabicyklo[2.2.2]oktanu
TASF	difluorotrimetylokrzemian tris(dimetyloamino)sulfony
TBAB	bromek tetrabutylamoniowy
TBAC	chlerek tetrabutylamoniowy
TBDPS	<i>tert</i> -butylo-difenylosilil
<i>t</i>-Bu	<i>tert</i> -butyl
<i>t</i>-BuOK	<i>tert</i> -butanolan potasu
TEBA	bromek benzylotrietyloamoniowy
TES	trietylosilil
Tf₂O	bezwodnik trifluorometanosulfony
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropiran
TLC	chromatografia cienkowarstwowa
TMS	trimetylosilil
TMSCI	chlerek trimetylosililowy
TsOH	kwasy <i>p</i> -toluenosulfony
Xantphos	4,5-bis(difenylofosfino)-9,9-dimetyloksanten
Δ	temperatura wrzenia

STRESZCZENIE

Alleny są unikalną grupą związków organicznych ze względu na obecność dwóch skumulowanych wiązań podwójnych. Ich bogata reaktywność wykorzystywana jest w reakcjach otrzymywania złożonych związków organicznych, w tym makrocyclicznych oraz heterocyklicznych, dlatego też alleny znajdują zastosowanie jako związki przejściowe w syntezie związków naturalnych oraz farmaceutyków. Mają duży potencjał syntetyczny, ale ograniczona ilość uniwersalnych metod ich syntezy sprawia, że stale poszukiwane są nowe.

Jest niewiele ścieżek otrzymywania allenów, w których stosuje się substraty inne niż alkohole propargilowe oraz nie używa się metali przejściowych. Jedną z nich są reakcje eliminacji. Większość znanych metod opiera się na wykorzystaniu substratów zawierających grupę opuszczającą przy wiązaniu podwójnym C=C. Znacznie mniej jest takich, w których grupa opuszczająca znajdowałaby się przy alifatycznym atomie węgla.

Niniejsza praca opisuje badania dotyczące opracowania nowej metody syntezy allenów w reakcji zasadowej eliminacji. Opiera się ona na reakcji olefinacji Julia-Kocieńskiego. W syntezie wykorzystano niestosowane jak dotąd β -ketosulfony heteroarylowe zawierające czteropodstawiony węgiel α , co miało prowadzić do otrzymania allenów zamiast alkenów lub alkinów, jak w przypadkach stosowanych wcześniej substratów.

Praca składa się z trzech rozdziałów. W rozdziale pierwszym opisane są najczęściej stosowane metody syntezy allenów, m.in. reakcje przegrupowania, homologacji, substytucji nukleofilowej, eliminacji oraz reakcje z zastosowaniem metali przejściowych. W drugim rozdziale opisane są badania dotyczące otrzymywania β -ketosulfonów zawierających różne grupy arylowe, a także badania nad opracowaniem nowej metody syntezy allenów w reakcji eliminacji β -ketosulfonów. Trzecia część to zbiór eksperymentów wykonanych podczas prowadzonych badań, oraz dane analityczne otrzymanych związków.

Podczas wykonywania badań opracowana została regioselektywna metoda syntezy allenów, pozwalająca otrzymać produkty w łagodnych warunkach w obecności słabej zasady i bez stosowania metali przejściowych. Została ona skutecznie zastosowana do otrzymywania różnie podstawionych allenów, co istotnie wskazano stereospecyficzny charakter opracowanej reakcji, który wykorzystano w enancjoselektywnej syntezie allenu z wykorzystaniem pomocnika chiralnego.

ABSTRACT

Allenes are a unique group of organic compounds due to the presence of two cumulated double bonds. Their rich chemistry is exploited in the synthesis of complex organic compounds, including macrocycles and heterocycles. Allenes are frequently used as intermediates in the synthesis of natural compounds and pharmaceuticals. They have a considerable synthetic potential, but due to the limited number of universal and practical methods of their synthesis, new approaches to allenenes are constantly sought.

There are only few ways to synthesize allenenes in which substrates other than propargyl alcohols are used or transition metals are not employed. One of them is elimination reaction. Most of the known methods are based on the use of substrates containing a leaving group bound with C=C double bond. Far fewer are those where the leaving group is on aliphatic carbon atom.

In this work the studies on the new method of allene synthesis in the base-induced elimination reaction are described. The proposed method is based on the Julia-Kocięński olefination reaction. In this approach, so far unknown, heteroaryl β -ketosulfones containing a quaternary α -carbon are used, which leads to the formation of allenenes instead of alkenes or alkynes as in the case of the classical Julia-Kocięński reaction.

This work consists of three chapters. The first chapter describes the most common methods of synthesizing allenenes, e.g. rearrangement, homologation, nucleophilic substitution, elimination and transition metal-catalyzed reactions. The second chapter describes studies on the preparation of β -ketosulfones containing various aryl groups, as well as studies on the development of the new allenenes synthesis method in the elimination reaction of β -ketosulfones. The third chapter is a description of experiments performed during the studies, and analytical data of the obtained compounds.

During the studies, a highly regioselective method of allene synthesis was developed. It allows to obtain the target compounds under very mild conditions in the presence of a weak base and without transition metals. The developed method has been successfully applied to the preparation of variously substituted allenenes. Importantly, the developed reaction was proved to be stereospecific and applied in an enantioselective allene synthesis with the use of a chiral auxiliary.

SPIS TREŚCI

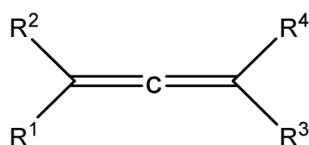
1. CEL I ZNACZENIE PROWADZONYCH BADAŃ	13
2. CZĘŚĆ LITERATUROWA	15
2.1. Wprowadzenie do części literaturowej	15
2.2. Otrzymywanie allenów	18
2.2.1. Reakcje przegrupowania	18
2.2.1.1. Przegrupowanie sigmatropowe [3,3]	18
2.2.1.2. Przegrupowanie sigmatropowe [2,3]	20
2.2.1.3. Przegrupowanie Skattebøla	23
2.2.1.4. Przegrupowanie Meyera-Schustera	26
2.2.2. Reakcje homologacji	28
2.2.2.1. Reakcje Wittiga, Wittiga-Hornera, Hornera-Wadswortha-Emmonsa	28
2.2.2.2. Reakcja Crabbe'a	30
2.2.2.3. Olefinacja Petersona	33
2.2.3. Reakcje substytucji nukleofilowej	33
2.2.4. Reakcje eliminacji	36
2.2.4.1. Eliminacja grup silylowych	36
2.2.4.2. Eliminacja grup selenowych	38
2.2.4.3. Eliminacja grupy sulfonowej lub sulfotlenkowej	42
2.2.4.4. Eliminacja grup alkilocynowych	45
2.2.4.5. Eliminacja eterów i estrów enolowych	46
2.2.4.6. Dehalogenowanie alkenów	48
2.2.5. Reakcje katalizowane metalami przejściowymi	52
2.2.5.1. Reakcje katalizowane palladem	52
2.2.5.2. Reakcje katalizowane rodem	56
2.2.5.3. Reakcje katalizowane miedzią	59
2.2.6. Reakcje addycji do enynów	63
2.2.7. Reakcje fotochemiczne	66
2.3. Podsumowanie części literaturowej	69
3. BADANIA WŁASNE	70
3.1. Wprowadzenie do badań własnych	70
3.2. Synteza substratów	73

3.2.1. Synteza β -ketosulfonów zawierających grupę benzotiazolową.....	73
3.2.1.1. Otrzymywanie ketosulfidów w reakcji halogenoketonów z 2- merkaptobenzotiazolem	74
3.2.1.2. Reakcja chlorku 2-merkaptobenzotiazolu z eterami siliowymi.....	76
3.2.1.3. Otrzymywanie ketosulfidów w reakcji di(2-benzotiazolo)disulfidu z ketonami	76
3.2.1.4. Alkilowanie ketosulfidów	77
3.2.1.5. Utlenianie ketosulfidów do ketosulfonów	79
3.2.1.6. Otrzymywanie sulfonów alkilowych	79
3.2.1.7. Acylowanie sulfonów alkilowych.....	80
3.2.1.8. Alkilowanie i fluorowanie ketosulfonów.....	81
3.2.2. Synteza β -ketosulfonów zawierających pierścienie aryłowe.....	82
3.2.3. Synteza β -ketosulfonów zawierających grupę 1-fenylo-1 <i>H</i> -tetrazolową.....	84
3.2.3.1. Otrzymywanie ketosulfidów w wyniku reakcji z chloro- i bromoketonami	86
3.2.3.2. Otrzymywanie ketosulfidów w reakcji 2-chloro- <i>N</i> -metoksy- <i>N</i> - metyloacetamidu z 1-fenylo-1 <i>H</i> -tetrazolo-5-tiolem	88
3.2.3.3. Otrzymywanie β -ketosulfidu w reakcji 1-fenylo-1 <i>H</i> -tetrazolo-5-tiolu z nitroepoksydem.....	90
3.2.3.4. Alkilowanie β -ketosulfidów	91
3.2.3.5. Utlenianie β -ketosulfidów	93
3.2.3.6. Funkcjonalizacja karboksylowego β -ketosulfonu.....	95
3.3. Synteza allenów	96
3.3.1. Reakcje eliminacji β -ketosulfonów zawierających pierścień benzotiazolowy	96
3.3.2. Reakcje eliminacji β -ketosulfonów zawierających różne grupy aryłowe.....	98
3.3.3. Reakcje eliminacji β -ketosulfonów zawierających grupę 1-fenylo-1 <i>H</i> - tetrazolową.....	99
3.3.4. Synteza wybranych allenów	106
3.3.5. Regioselektywność reakcji otrzymywania allenów	107
3.3.6. Synteza allenu cyklicznego.....	108
3.3.7. Stereoselektywna synteza allenów.....	110
3.4. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja Hecka.	113
3.5. Podsumowanie badań własnych	114
4. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA	116

4.1. Uwagi ogólne.....	116
4.2. Synteza sulfidów alkilowych.....	117
4.3. Synteza sulfonów alkilowych.....	118
4.4. Synteza β -ketosulfonów z sulfonów alkilowych.....	119
4.5. Fluorowanie β -ketosulfonów.....	121
4.6. Alkilownie β -ketosulfonów.....	121
4.7. Otrzymywanie β -ketosulfidów z halogenoketonów.....	122
4.8. Synteza ketosulfidu z nitroepoksydu.....	126
4.9. Synteza β -ketosulfidów z ketonów.....	127
4.10. Reakcje alkilowania β -ketosulfidów.....	132
4.11. Utlenianie β -ketosulfidów do β -ketosulfonów.....	150
4.12. Synteza β -ketosulfonów z grupą amidoestrową.....	163
4.13. Synteza amidosulfidów.....	164
4.14. Reakcje alkilowania amidosulfidów.....	164
4.15. Synteza amidosulfonów.....	166
4.16. Synteza allenów.....	166
4.17. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja Hecka.....	174
4.18. Synteza β -ketosulfonów z wykorzystaniem pomocnika chiralnego.....	175
LITERATURA	183

1. CEL I ZNACZENIE PROWADZONYCH BADAŃ

Aleny są związkami organicznymi zawierającymi trzy połączone liniowo atomy węgla (Rysunek 1)^[1]. Charakteryzują się obecnością dwóch skumulowanych wiązań podwójnych węgiel-węgiel^[2], dzięki czemu wykazują różnorodną reaktywność^[3-5]. Związki te są szeroko stosowane w syntezie organicznej m.in. jako substraty w reakcjach cykloaddycji, cyklizacji katalitycznej, elektrofilowej i nukleofilowej oraz katalitycznego sprzężenia^[6]. Wykorzystywane są często w syntezie związków naturalnych i farmaceutyków^[7-11].

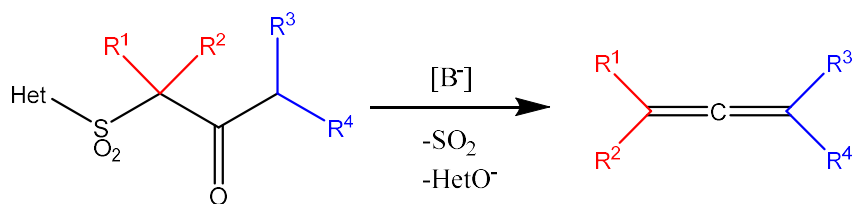


Rysunek 1

W literaturze opisano wiele metod otrzymywania allenów, jednakże większość z nich opiera się na reakcji alkoholi propargilowych lub ich pochodnych^[12-13]. Stosowanie w większości przypadków jednej grupy substratów ma swoje ograniczenia. Przede wszystkim zmniejsza dostępną różnorodność produktów.

Aleny postanowiłam otrzymywać w reakcji podobnej do olefinacji Julia-Kocińskiego, która polega na addycji sulfonów heteroarylowych zdeprotonowanych w pozycji α do związków karbonylowych. W reakcji tej utworzony przejściowo anion alkoksylanowy ulega przegrupowaniu Smilesa, w wyniku którego następuje eliminacja cząsteczki SO₂ oraz grupy HetO⁻ prowadząc do otrzymania alkenów^[14-16].

W swoich badaniach planowałam zastosować inne substraty – β -ketosulfony heteroarylowe zawierające czteropodstawiony atom węgla α . W założeniu, w wyniku działania na nie zasadą tworzyłyby się heteroaryloenolany, które ulegałyby przegrupowaniu Smilesa, podobnie jak w reakcji Julia-Kocińskiego. Jednakże w moim przypadku, ze względu na obecność odpowiednio usytuowanego protonu, w wyniku eliminacji cząsteczki SO₂ oraz HetO⁻ tworzyłby się allen zamiast alkenu (Schemat 1).



Schemat 1

Proponowana metoda syntezy jest nieznaną w literaturze. Jej opracowanie poszerzyłoby dostępność ścieżek otrzymywania allenów o zróżnicowanej strukturze bez wykorzystania metali przejściowych.

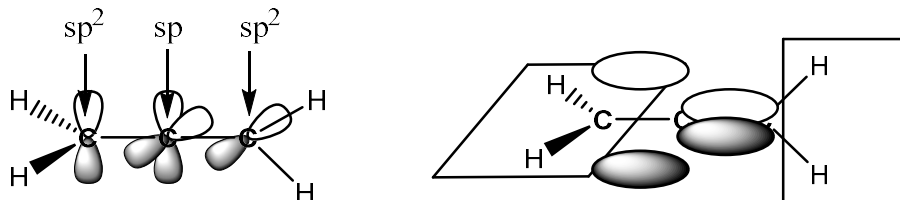
Celem mojej pracy jest synteza β -ketosulfonów heteroarylowych zawierających czteropodstawiony węgiel α , a następnie opracowanie dla nich warunków zasadowej eliminacji prowadzącej do powstania allenów. Dalszym celem jest sprawdzenie zakresu stosowalności metody oraz podjęcie próby opracowania jej stereoselektywnego wariantu.

2. CZĘŚĆ LITERATUROWA

2.1. WPROWADZENIE DO CZĘŚCI LITERATUROWEJ.

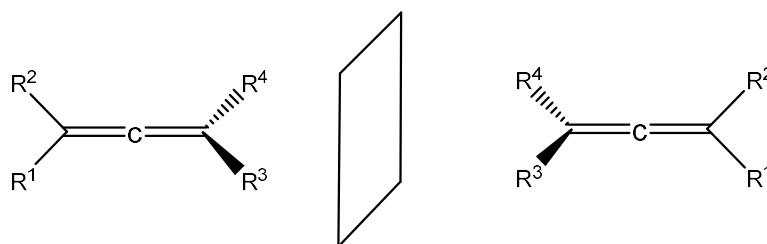
Alleny są związkami organicznymi zawierającymi dwa skumulowane podwójne wiązania węgiel-węgiel^[2]. Jako pierwszy ich istnienie przewidział Van't Hoff w 1875 roku, co opisał w książce pt: „La Chimie Dans L'espace”^[17], natomiast pierwszą syntezę udokumentowali Burton i von Pechmann w 1887 roku^[18].

Allen zawiera trzy połączone liniowo atomy węgla, wśród których można wyróżnić atom centralny i dwa atomy poboczne. Centralny atom ma hybrydyzację sp i tworzy z każdym z sąsiednich atomów węgla, mających hybrydyzację sp^2 , dwa wiązania σ oraz dwa wiązania π (Rysunek 2)^[7]. Kąt wiązania utworzonego pomiędzy tymi trzema atomami węgla to 180° , związek ma więc geometrię liniową^{[7][19]}. Płaszczyzny utworzone przez poboczne atomy węgla ugrupowania allenowego i ich podstawniki są względem siebie skręcone o 90° ^[20]. W związku z tym odpowiednio podstawione alleny wykazują chiralność aksjalną^[21].



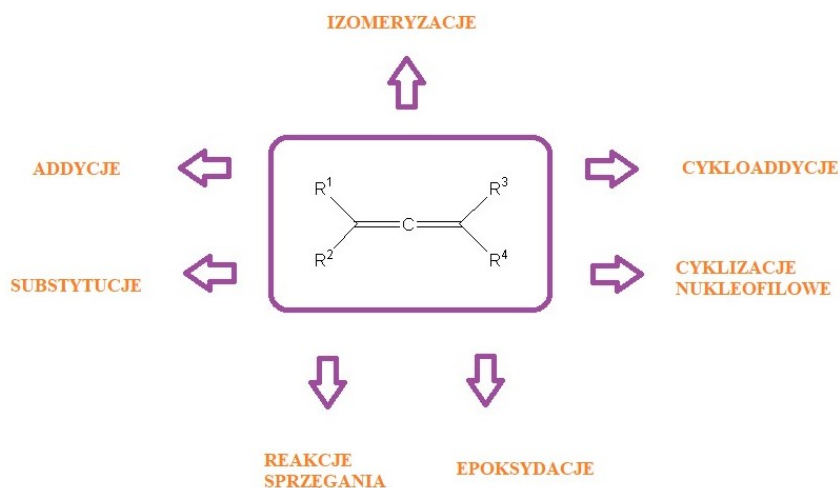
Rysunek 2

Aby allen był chiralny jego podstawniki muszą spełniać warunki – $R1 \neq R2$ i $R3 \neq R4$ (Rysunek 3)^[21]. Choć już Van't Hoff przewidział istnienie enancjomerów allenów^[17], ich obecność została potwierdzona dopiero w 1935 roku niezależnie przez Maitlanda i Millsa^[22] oraz Kohlera, Walkera i Tishera^[23]. Pary enancjomerów allenów chiralnych aksjalnie można rozdzielić jako trwałe izomery^[17], ze względu na stosunkowo wysoką barierę rotacji wiązania podwójnego między atomem centralnym i pobocznym^[21].



Rysunek 3

Alleny wykazują wyjątkowe właściwości fizyczne oraz chemiczne. Ze względu na obecność skumulowanych wiązań charakteryzują się dużą reaktywnością^[3-5]. Są ważnymi związkami w syntezie organicznej, np.: jako substraty do otrzymywania związków makrocyklicznych^[20], heterocyklicznych^[24] oraz związków naturalnych i farmaceutyków^[7-11]. Alleny znalazły zastosowanie w syntezie związków biologicznie czynnych m.in: (+)-Skorodoninu, hamującego wzrost bakterii, grzybów i drożdży^[25], (-)-Marasinu – wykazującego bioaktywność przeciwko prątkom gruźlicy^{[11][26]} oraz (+)-Epibatydyny – związku wykazującego silne właściwości przeciwbólowe^[27]. Alleny są wykorzystywane jako substraty między innymi w reakcjach: cykloaddycji^{[10][28]}, izomeryzacji^[10], nukleofilowych cyklizacji^[29], sprzęgania^[7], addycji nukleofilowej^[28], elektrofilowej^[7] i rodnikowej^[28], substytucji nukleofilowej^[30] i utleniania (Rysunek 4)^{[28][30]}.

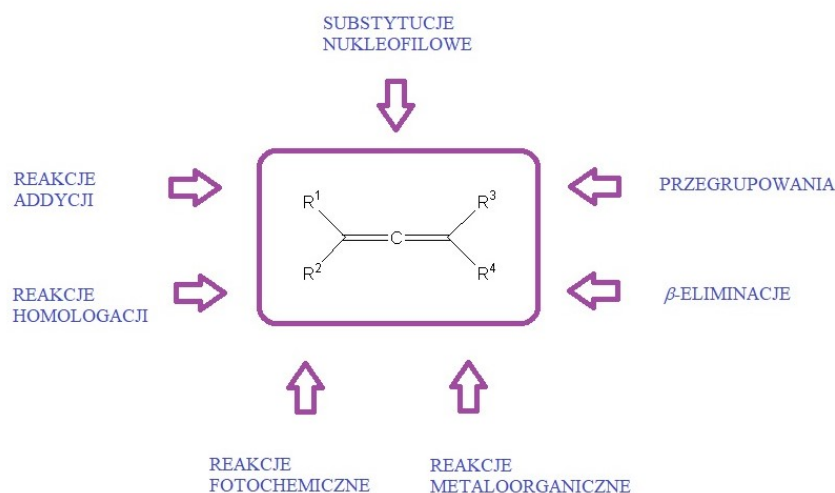


Rysunek 4

W literaturze opisanych jest wiele metod otrzymywania allenów: reakcje substytucji nukleofilowej^[11-13], reakcje przegrupowania (m.in. przegrupowania sigmatropowe^{[10-13][31]}, przegrupowania Skattebøla^{[11][13]}, oraz Meyera-Schustera^[12]), reakcje β -eliminacji^{[10-11][13][31]},

reakcje związków metaloorganicznych^{[10-13][31-32]}, reakcje homologacji (m.in. reakcja Crabbe'a^{[11][13]}, Petersona^[13], Wittiga, Wittiga-Hornera, Hornera-Wadswortha-Emmons^{[11][13][33]}, reakcje addycji do enynów^{[11][31]} oraz reakcje fotochemiczne^[34-37] (Rysunek 5). Zazwyczaj substratami do otrzymywania allenów są alkohole propargilowe lub ich pochodne^[12-13].

W moich badaniach planowałam otrzymać alleny w wyniku reakcji eliminacji β -ketosulfonów heteroarylowych poprzez przegrupowanie α -heteroaryloenolanów wygenerowanych pod wpływem zasady. W związku z tym w niniejszym przeglądzie opisałam podobne reakcje, m.in. eliminacje z wykorzystaniem prekursorów zawierających atom tlenu^[38-42], grupę sulfonową^[43] lub sulfotlenkową^[44] w pozycji allilowej, reakcję Wittiga z wykorzystaniem soli fosfoniowej 2-pirolidonu^[45], i reakcję eliminacji, w której grupami odchodzącymi były -O-acetyl i sulfon^[46].



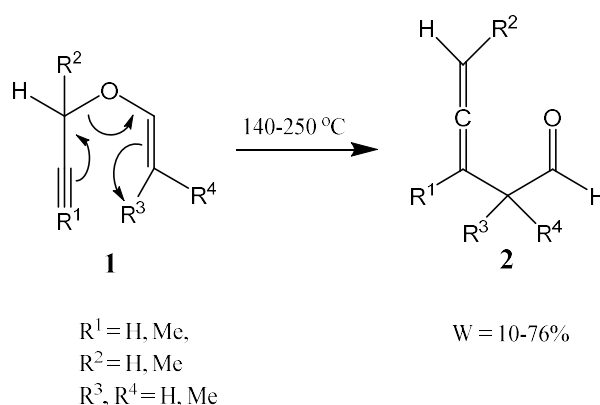
Rysunek 5

2.2. OTRZYMYWANIE ALLENÓW.

2.2.1. Reakcje przegrupowania.

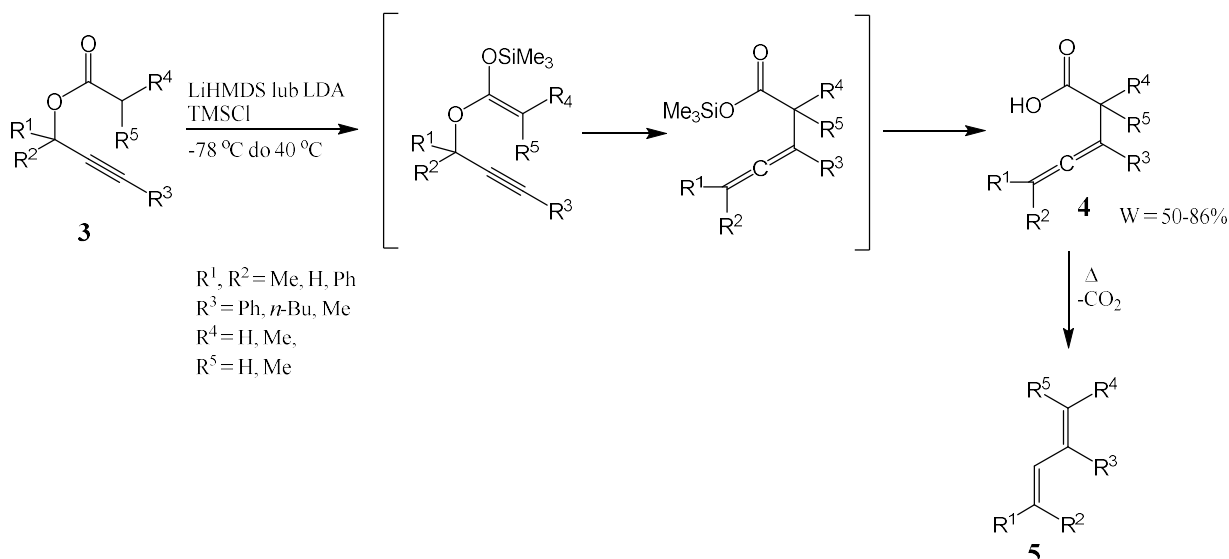
2.2.1.1. Przegrupowanie sigmatropowe [3,3].

Przykładem reakcji prowadzącej do allenów jest przegrupowanie Claisena, które jest jednym z rodzajów przegrupowania sigmatropowego [3,3]. Pierwsze doniesienia literaturowe pochodzą z 1965 roku, kiedy Landor opisał otrzymywanie allenylowych aldehydów **2** z eterów propargilowo-winylowych **1** pod wpływem wysokiej temperatury. Wydajności reakcji wynosiły od 10% do 76% (Schemat 2)^[47-48].



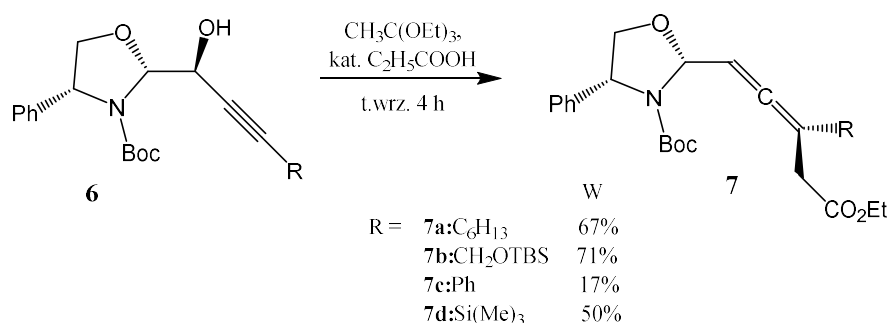
Schemat 2

W innej publikacji przedstawiono otrzymywanie allenylowych kwasów **4** z estrów propargilowych **3**. Reakcję prowadzono w obecności LDA lub LiHMDS w THF-ie w temperaturze od -78 °C do 40 °C. Docelowe związki powstawały z dobrymi wydajnościami 50-86%. Po podgrzaniu allenylowego kwasu, w temperaturze 140-180 °C następowała dekarboksylacja i tworzył się dien **5** (Schemat 3)^[49].



Schemat 3

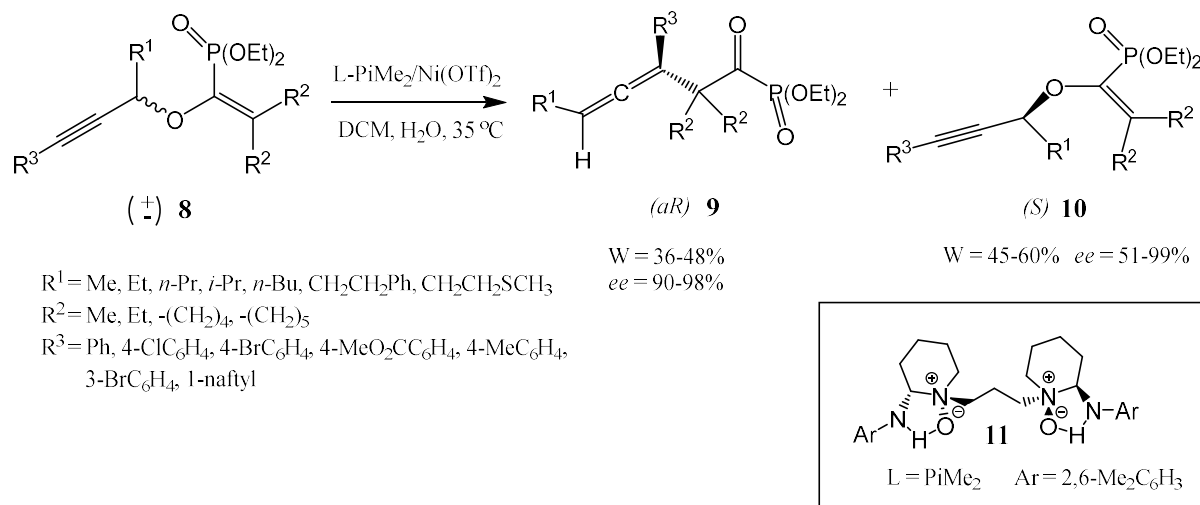
W wyniku przegrupowania Claisena, można również otrzymać allenylowe estry. Couty wraz ze współpracownikami opisał otrzymywanie allenów **7** z grupą estrową. Reakcja alkoholi propargilowych **6** zawierających pierścień oksazolidynowy z ortoocetanem trietylu zachodziła wobec katalitycznej ilości kwasu propionowego, w temperaturze wrzenia. Autorzy z dość zróżnicowanymi wydajnościami uzyskali czyste diastereoizomerycznie związki (Schemat 4)^[50].



Schemat 4

W ostatnich latach ukazała się praca zespołu Fenga, w której autorzy opisali przegrupowanie Claisena eterów winylowo-propargilowych **8** zawierających ugrupowanie fosfoniowe. Reakcje były prowadzone w obecności ligandu L-PiMe₂ i katalizatora niklowego Ni(OTf)₂, w temperaturze 35 °C przez 3-20 godzin. Otrzymano enancjomerycznie czyste alleny **9**. Wydajności reakcji były umiarkowane, od 31% do 42%. W reakcji użyto racemicznych alkoholi, reagował natomiast tylko jeden z enancjomerów. W związku z tym w

syntezie oprócz produktu, uzyskano również enancjomer substratu **10** niebiorącego udziału w reakcji (Schemat 5)^[51].

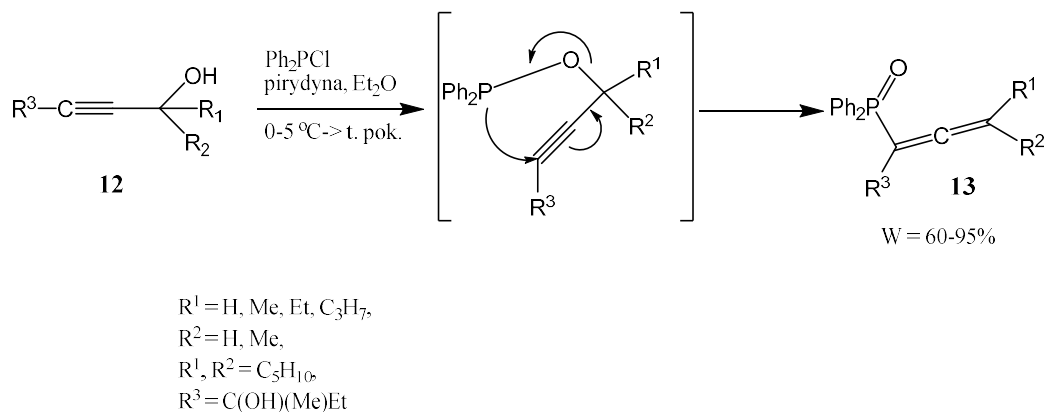


Schemat 5

2.2.1.2. Przegrupowanie sigmatropowe [2,3].

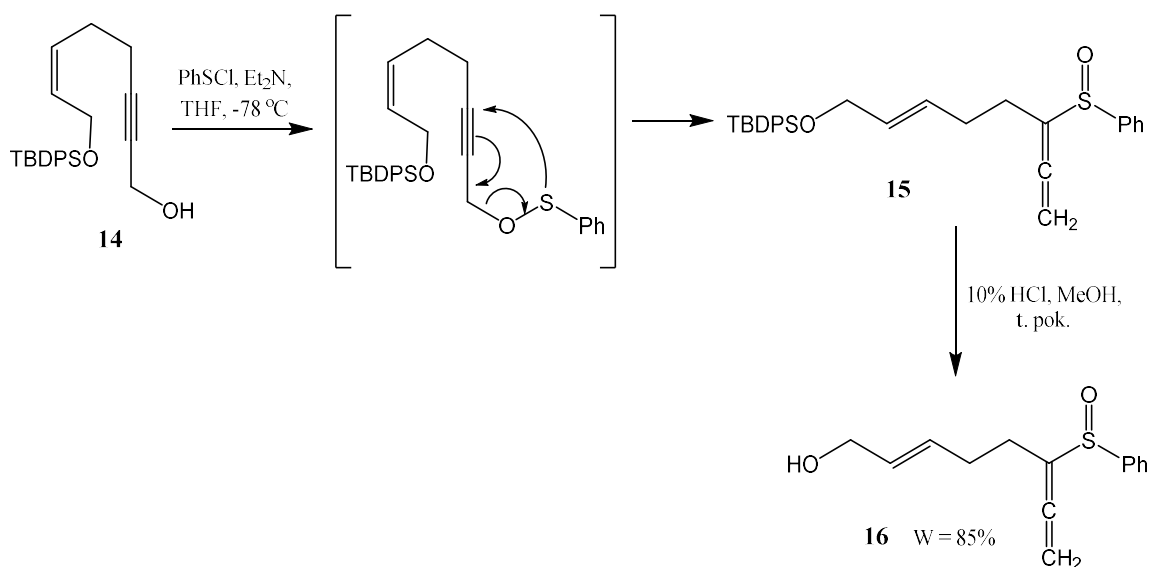
Przegrupowanie sigmatropowe [2,3] jest często stosowane do syntezy allenów podstawionych heteroatomami, np. allenowych tlenków fosfin^[52], allenów z grupą sulfotlenkową^[53] lub sulfonową^[54] oraz allenowych sulfonamidów^[55].

Meinhard w swojej pracy przedstawił otrzymywanie allenowych tlenków fosfin **13** w reakcji alkoholu propargilowego **12** i chlorodifenylofosfiny w obecności pirydyny. W reakcji powstaje fosfoninowy produkt pośredni. Następnie w wyniku migracji elektronów tworzy się wiązanie pomiędzy fosforem i węglem, rozrywa pomiędzy tlenem i węglem, a jedno z wiązań alkinowych zostaje przeniesione tak, że powstaje allen (Schemat 6)^[52].



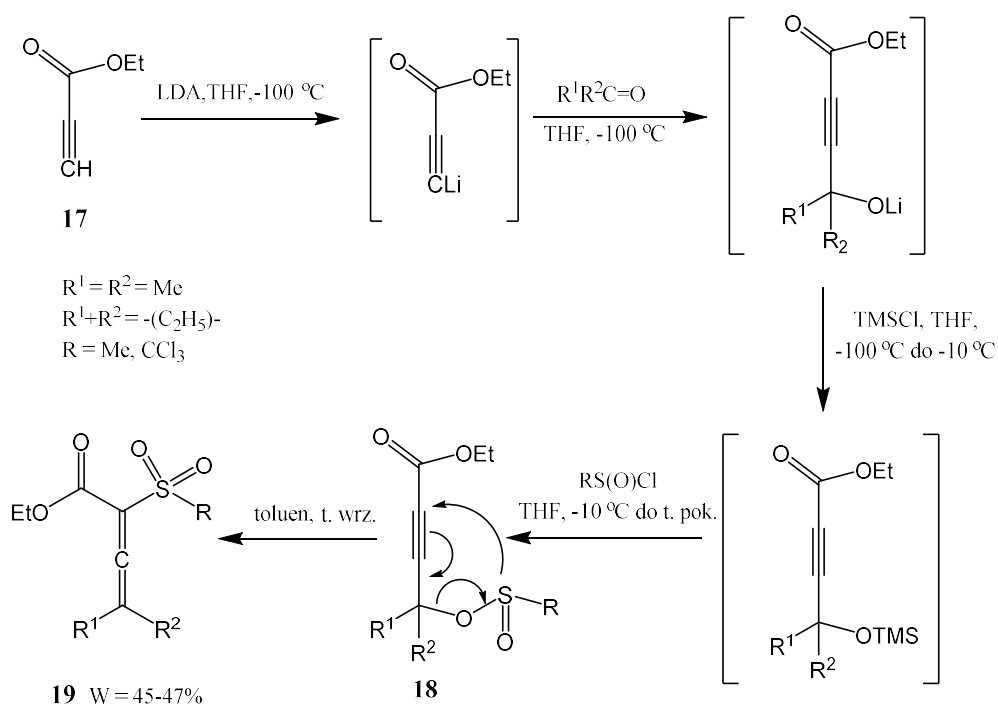
Schemat 6

W podobnej reakcji można otrzymać allenylowe sulfotlenki oraz allenylowe sulfony. Kitagaki w 2004 roku opublikował pracę, w której opisał reakcję pochodnej alkoholu propargilowego **14** z chlorkiem benzenosulfonylowym. W obecności trietyloaminy tworzył się produkt pośredni, ester sulfenowy. Następnie w wyniku przegrupowania [2,3]-sigmatropowego powstawał allenylowy sulfotlenek (Schemat 7). Produkt **16** otrzymano z dobrą wydajnością – 85%. Autor stosując modyfikację tej reakcji z dodatkiem utleniacza (perhydroflu i katalizatora molibdenowego $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot\text{H}_2\text{O}$) otrzymał, zamiast sulfotlenku, allenylowy sulfon, z wydajnością 79%^[53].



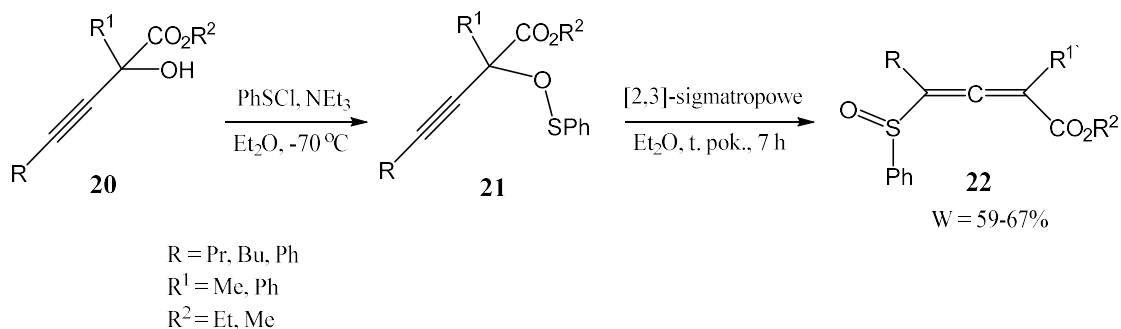
Schemat 7

Innym ciekawym przykładem przegrupowania sigmatropowego [2,3] jest przedstawione przez Christora i Ivanovą otrzymywanie allenu zawierającego grupę estrową oraz sulfonylową. W reakcji eteru sililowego (otrzymanego wcześniej z propynianu etylu) z chlorkiem metano- lub trichlorometanosulfonylowym otrzymano propargilowy sulfonian **18** zawierający również grupę estrową. Produkt został wyizolowany z wydajnością 70-73%. Następnie związek ten ogrzewano w temperaturze wrzenia w toluenie, co prowadziło do przegrupowania [2,3]-sigmatropowego. Otrzymano alleny **19** zawierające grupę estrową i sulfonylową przy jednym atomie węgla z wydajnością 45-47% (Schemat 8)^[54].



Schemat 8

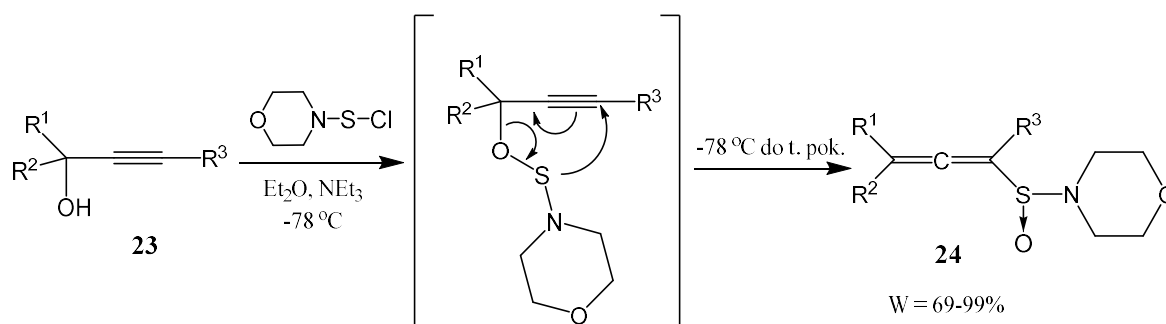
W późniejszych badaniach Christov również opisał otrzymywanie allenu **22** z grupą estrową i sulfotlenową, ale w tym przypadku były one połączone z dwoma różnymi atomami węgla w allenie. Reakcja przebiegała podobnie jak powyżej. Wychodząc z pochodnej alkoholu propargilowego **20** zawierającej w swojej strukturze grupę estrową i hydroksylową przy tym samym atomie węgla oraz z chlorku benzenosulfenylowego, Christov otrzymał allen z wydajnością 59-67%. Reakcja biegła w obecności trietyloaminy, z wytworzeniem produktu przejściowego, który w podwyższonej temperaturze w wyniku przegrupowania [2,3]-sigmatropowego przekształcał się z alkinu w allen (Schemat 9)^[56].



Schemat 9

W literaturze opisane jest również otrzymywanie allenylowego sulfonamidu. Wang wraz ze współpracownikami przedstawił reakcję, w której z alkoholu allilowego **23** i chlorku *N*-

morfolinosulfenylowego, w obecności trietyloaminy tworzył się produkt pośredni, ester *N*-morfolinosulfenylowy. Następnie po przegrupowaniu [2,3]-sigmatropowym tworzył się allen **24** z grupą sulfonamidową. Reakcje zachodziły z bardzo dobrymi wydajnościami (Schemat 10). Ponadto z alkinów trójpodstawionych (gdy $R^3 = H$), w łatwy sposób w reakcji z LDA lub MeLi oraz halogenku organicznego otrzymywano czteropodstawione alleny. Autorzy zaobserwowali również, że alleny sulfonamidowe rozpuszczone w THF-ie lub dioksanie w obecności wody i kwasu $BF_3 \cdot OEt_2$ lub $MeSO_3H$ przechodziły ponownie w alkin z atomem wodoru zamiast grupy hydroksylowej^[55].



$R^1 = H, Me, -(C_2H_5)-, n-C_3H_7, Me_2C=CH-(CH_2)_2-, n-C_7H_{15}, 4-MeC_6H_4, n-Bu, i-Pr, Ph,$

$R^2 = H, Me,$

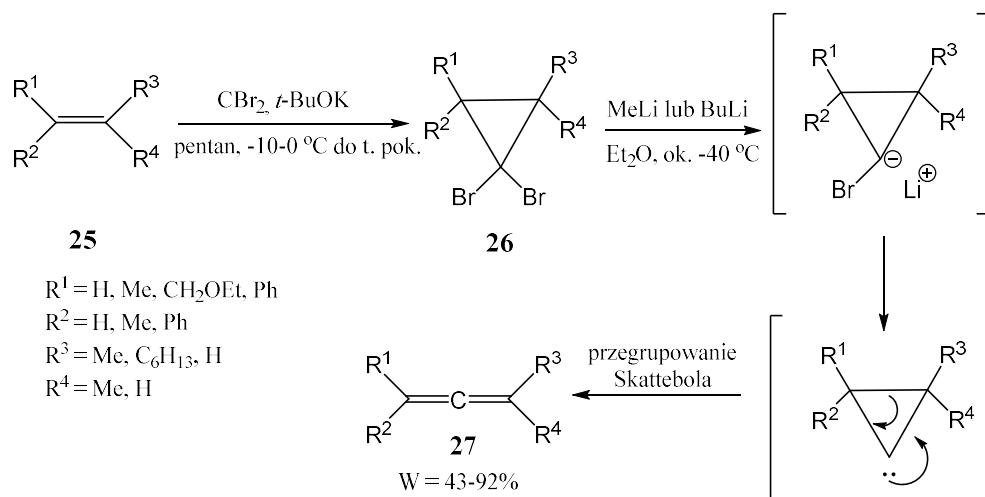
$R^3 = H, D, Me, n-C_3H_7, n-C_6H_{13}, n-Bu, n-C_8H_{17}, i-Pr, t-Bu$

Schemat 10

2.2.1.3. Przegrupowanie Skattebøla.

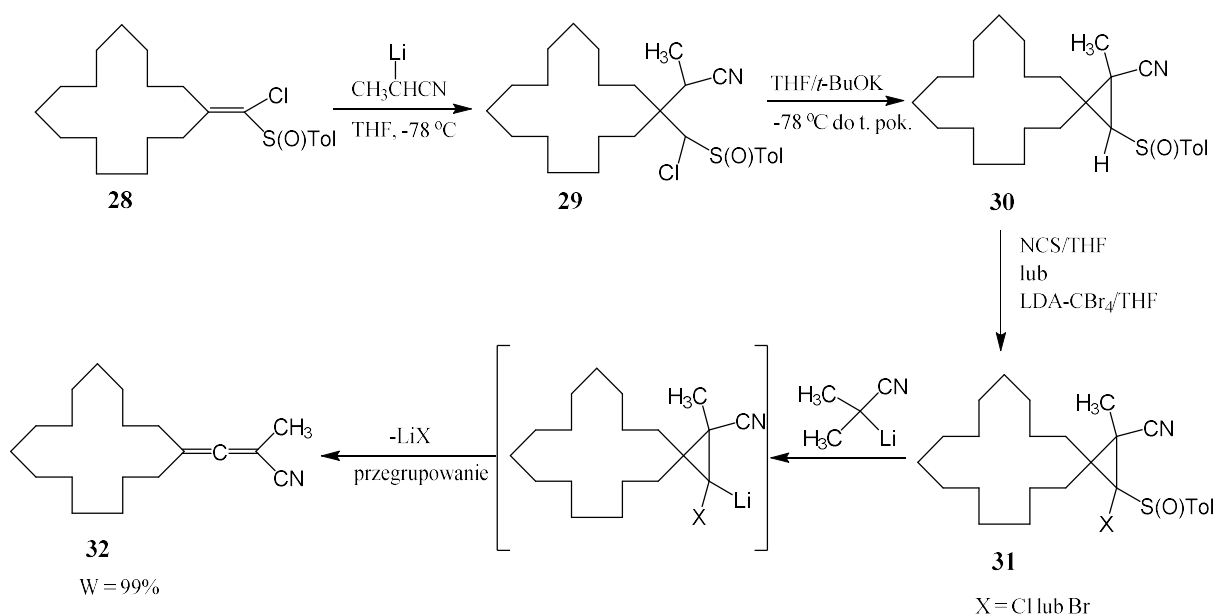
Alleny można otrzymać w wyniku przegrupowania Skattebøla karbenów cyklopropylidenowych. W reakcji tej można otrzymać między innymi bromoalleny^[57], β -allenyłowe silany^[58], alleny z grupą cyjanową^[59] oraz allenyłowe alkohole^[60]. Karbenowe substraty otrzymuje się w reakcji geminalnych dihalogenocyklopropanów z reagentem alkilolityowym^[61-62] bądź związkiem Grignarda^[60].

W latach sześćdziesiątych Skattebøel opisał otrzymywanie allenów z pochodnych 1,1-dibromocyklopropanu **26** z wykorzystaniem metylo- lub butylolitu w obniżonej temperaturze. W reakcji z alkilolitem, tworzyła się pochodna 1-lito-1-bromocyklopropanu, a następnie w wyniku α -eliminacji powstawał cyklopropylideno-karben, który ulegał przegrupowaniu Skattebøla tworząc allen **27**. Wydajności reakcji wynosiły od 43% do 92% (Schemat 11)^[61-62].



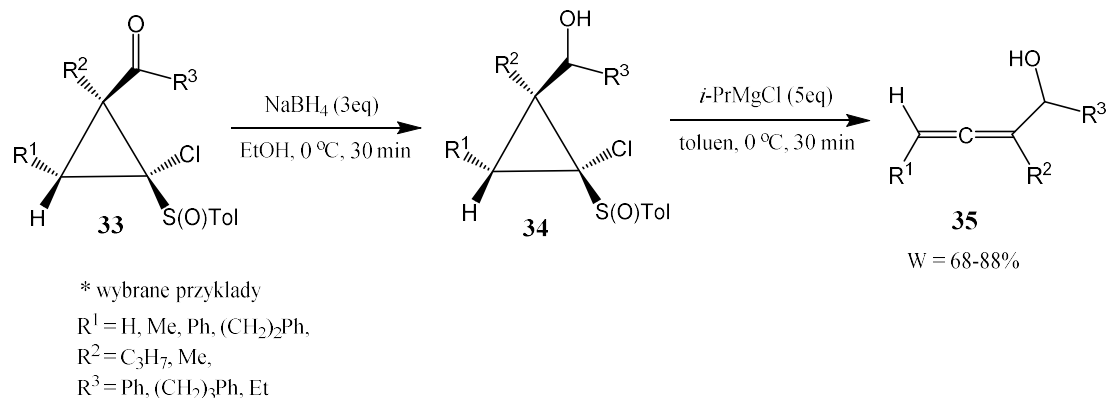
Schemat 11

Satoh opublikował wiele prac dotyczących syntezy allenów. Opisał między innymi otrzymywanie pochodnych z grupą cyjanową oraz z pierścieniem węglowodorowym z alkenu zawierającego atom chloru i grupę *p*-tolilosulfotlenkową. Związek **28** poddano reakcji z 2-litopropanonitrylem, a następnie cyklizacji wobec *t*-BuOK w celu otrzymania pochodnej cyklopropanu **30**. Kolejnym krokiem było bromowanie lub chlorowanie, a następnie reakcja z 2-lito-2-metylopropanonitrylem. W wyniku przegrupowania Skattebølla powstałego związku halolitowego, uzyskano allen **32** z 99% wydajnością (Schemat 12). Co ciekawe w przypadku gdy zamiast 2-lito-2-metylopropanonitrylu stosowano związek Grignarda, allen nie tworzył się. Natomiast wobec *t*-BuLi reakcja zachodziła, ale z gorszą wydajnością, 44%^[59].



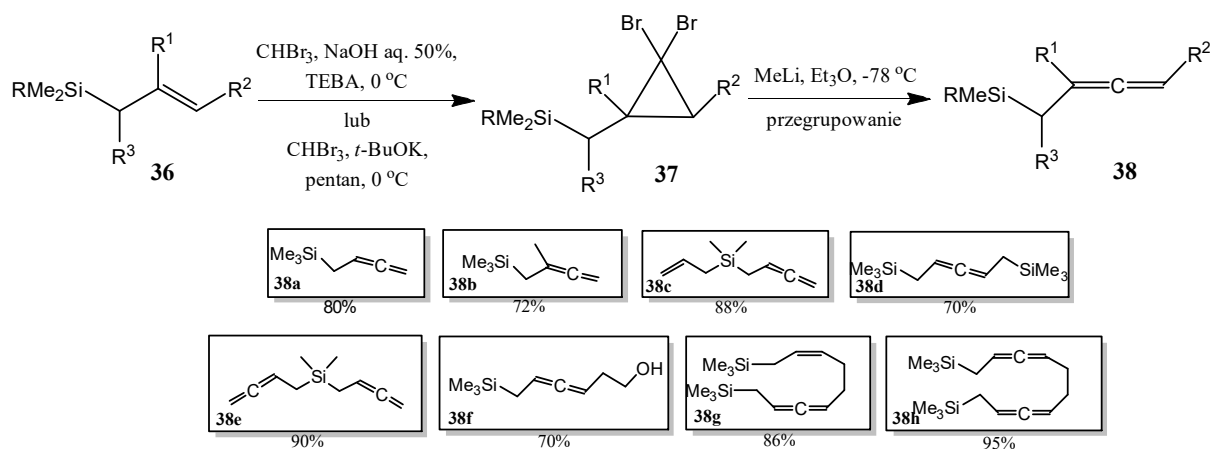
Schemat 12

W innych pracach, Satoh przedstawił otrzymywanie alkoholi allenylowych **35** wobec związków Grignarda. Reakcje były prowadzone z wykorzystaniem pochodnej cyklopropanu **33** zawierającej grupę karbonylową. Związek ten poddano redukcji do alkoholu **34**, a następnie przegrupowaniu w obecności *i*-PrMgCl w toluenie. Reakcja zachodziła z dobrymi wydajnościami, 68-88% (Schemat 13)^{[60][63-64]}.



Schemat 13

Poprzez przegrupowanie Skattebøla otrzymywano także β -allenylowe silany. Wykorzystane w syntezie pochodne *gem*-dibromocyklopropanu **37** powstały w reakcji allilosilanów **36** z bromoformem w obecności wodnego roztworu wodorotlenku sodu i TEBA lub w reakcji z bromoformem w obecności *t*-BuOK w pentanie. W przypadku otrzymania *gem*-dibromocyklopropanów disililowych reakcja wobec *t*-BuOK dawała lepsze wydajności. Uzyskane pochodne *gem*-dibromocyklopropanu **37** poddano reakcji z metylolitem. Następnie w wyniku przegrupowania Skattebøla powstawały alleny **38** (z wydajnościami 70-95%) (Schemat 14)^[58].

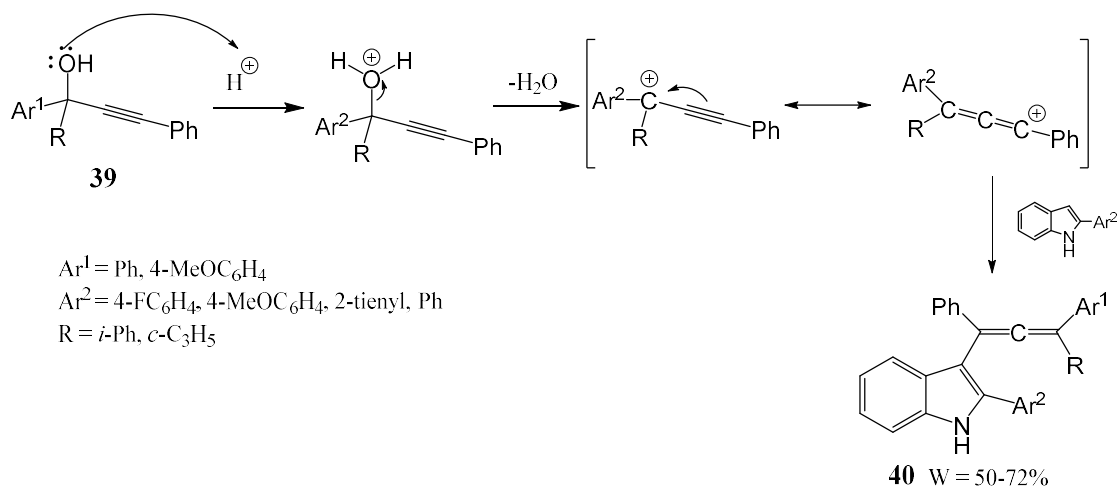


Schemat 14

2.2.1.4. Przegrupowanie Meyera-Schustera.

W 1922 roku Meyer i Schuster opisali otrzymywanie α,β -nienasyconych ketonów z pochodnych alkoholu propargilowego w warunkach kwasowych. Protonowanie grupy hydroksylowej oraz następcza eliminacja cząsteczki wody prowadzą do powstania karbokationu propargilowego, który w wyniku przegrupowania przekształca się w karbokation allenylowy. Atak cząsteczki wody na atom węgla z ładunkiem dodatnim, odłączenie protonu z atomu tlenu, oraz tautomeryzacja prowadzą do otrzymania α,β -nienasyconych związków karbonylowych^[65-67]. Wykorzystując w reakcji dodatkowo nukleofile między innymi węglowe^[68-70], azotowe^[71-73] lub fosforowe^[74], które ulegają reakcji z karbokationem, można otrzymać różnorodnie sfunkcjonalizowane alleny.

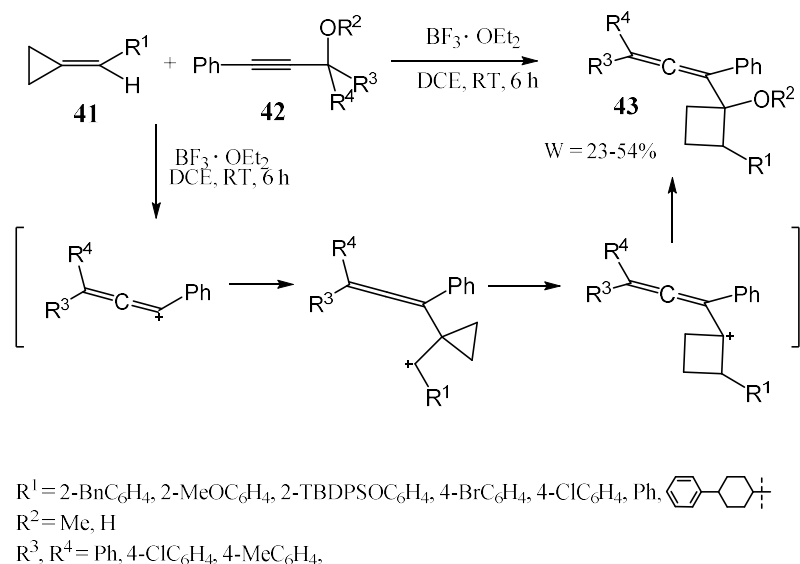
Sanz wraz z zespołem opublikował prace, w których opisano otrzymywanie czteropodstawionych allenów **40** w reakcji alkoholi propargilowych **39** oraz związków 1,3-dikarbonylowych lub 2-aryloindoli. Reakcje katalizowano kwasem Bronsteda – kwasem *p*-toluenosulfonowym. Alleny otrzymywano wyłącznie z trzeciorzędowych alkoholi propargilowych (Schemat 15). W reakcji drugorzędowych alkoholi propargilowych tworzyły się produkty propargilowania, natomiast allenów nie obserwowano^{[68][75]}.



Schemat 15

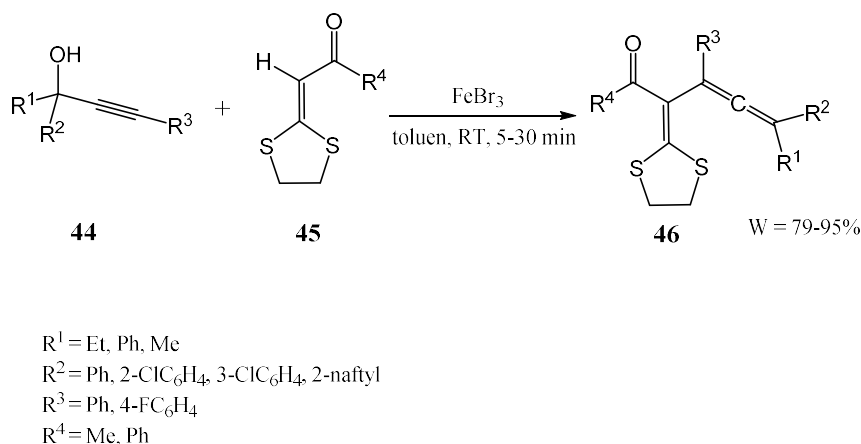
Shi i Yao zaproponowali otrzymywanie allenów czteropodstawionych **43** zawierających pierścień aromatyczny oraz grupę cyklobutyłową w reakcji arylometrylocyklopropanów **41** z pochodnymi alkoholu propargilowego **42**. Reakcja zachodziła zgodnie z mechanizmem Meyera-Schustera w obecności kwasu Lewisa. Alken **41** reagował z karbokationem allenylowym dając nowy drugorzędowy karbokation cyklopropylometylowy. Autorzy zaobserwowali, że w temperaturze pokojowej następowało jego przegrupowanie i tworzył się

karbokation trzeciorzędowy, w efekcie czego pierścień cyclopropanowy przekształcał się w cyclobutanowy. Następnie zachodziła reakcja z nukleofilem. W przypadku prowadzenia reakcji w temperaturze $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ przegrupowanie karbokationu nie następowało. Powstawał więc allen z grupą cyclopropylową zamiast cyclobutyłowej (Schemat 16)^[76].



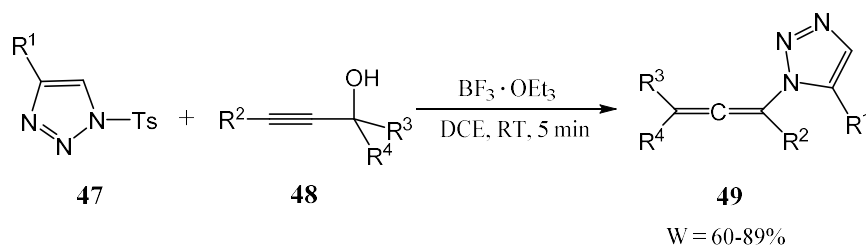
Schemat 16

W 2013 roku Bi wraz z zespołem opublikował pracę opisującą otrzymywanie winyloallenów **46** w reakcji trzeciorzędowych alkoholi propargilowych **44** oraz tioacetali ketenów **45**. Reakcje były prowadzone w obecności kwasu Lewisa – bromku żelaza(III) i zachodziły z bardzo dobrymi wydajnościami. W przypadku gdy, w reakcji zastosowano tioacetal ketenu z grupą karbonylową, otrzymywano allen **46** (Schemat 17), a dla tioacetalu ketenu zawierającego grupę cyjanową otrzymywano alkin. Gdy zastosowano substrat zawierający grupę amidową, powstała mieszanina niezidentyfikowanych produktów^[77].



Schemat 17

Ciekawą pracę przedstawił Wang wraz z zespołem. Opisali oni otrzymywanie allenylowych triazoli **49** w reakcji trzeciorzędowego alkoholu propargilowego **48** z sulfonyloarylotriazolami **47**. Reakcja prowadzona była w temperaturze pokojowej w obecności kwasu Lewisa – eteratu trójfluorku boru i trwała zaledwie 5 minut. Produkty powstały z dobrymi wydajnościami od 60% do 89% (Schemat 18). Podobnie jak Shi i Yao, autorzy zaobserwowali, że w reakcji drugorzędowych alkoholi propargilowych powstają alkinyloarylotriazole zamiast allenów^[72].

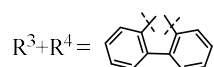


R¹ = Ph, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄,

R² = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄,

R³ = 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-PhC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄,
4-BrC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄,

R⁴ = 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, Bn,



Schemat 18

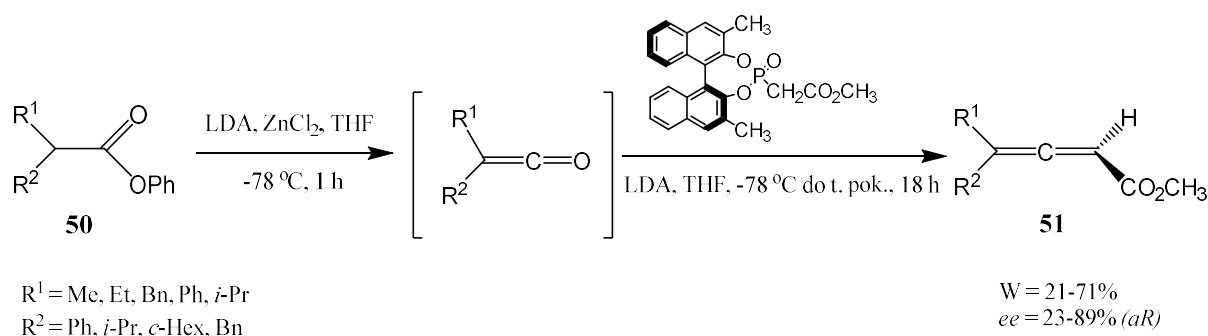
2.2.2. Reakcje homologacji.

2.2.2.1. Reakcje Wittiga, Wittiga-Hornera, Hornera-Wadswortha-Emmonsa.

Ważną metodą tworzenia wiązań C=C^[78] wykorzystywaną do otrzymywania allenów są reakcje Wittiga^[79-80], Wittiga-Hornera^[81] oraz Hornera-Wadswortha-Emmonsa^[82-83]. W reakcjach związków fosfoniowych ze związkami karbonyłowymi (ketenami^{[82][84-85]}, aldehydami^{[81][83]}, chlorkami kwasowymi^{[45][79]} można w szybki sposób otrzymać różnorodnie podstawione alleny^[83], np.: alleny z grupą estrową^[84], ketonową^[79], amidową^[80], sulfonową^[82], sulfidową^[81], oraz allenylowe laktony^[45].

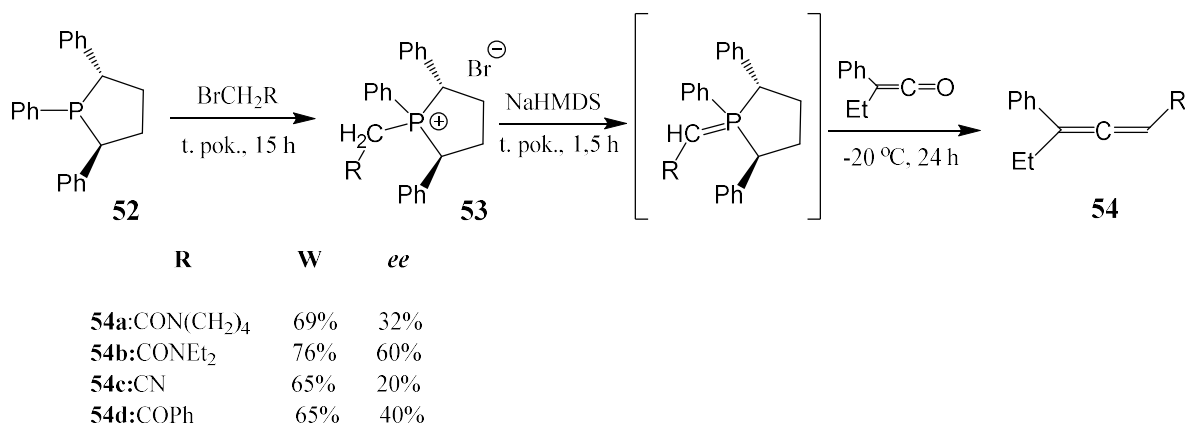
W 2001 roku Tanaka opublikował pracę, w której opisał otrzymywanie chiralnych estrów allenylowych **51** w reakcji Hornera-Wadswortha-Emmonsa w obecności LDA, z fosfonianów i ketenów (otrzymywanych in situ z α,α -dipodstawionych fenylloctanów **50**). Reakcje zachodziły z wydajnościami od 21% do 71% (Schemat 19). Nadmiar enancjomeryczny otrzymywanych allenów ściśle zależał od temperatury, w której była prowadzona reakcja. W

temperaturze $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ nadmiar enancjomeryczny był znacznie niższy, np.: dla allenu, w którym $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$ wynosił zaledwie 3%, a w temperaturze od $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wynosił 63%^[84].



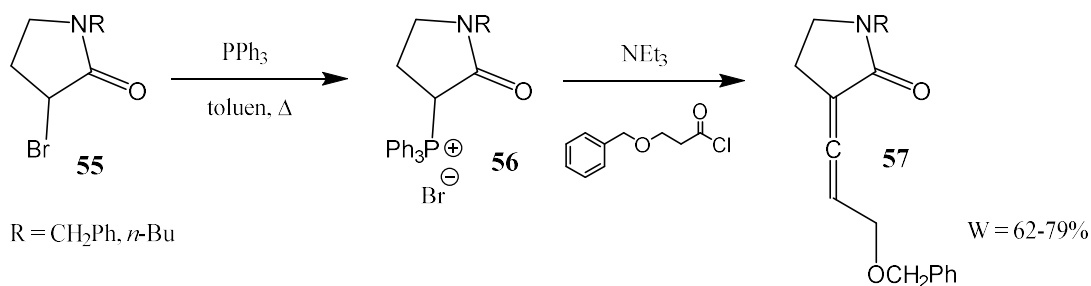
Schemat 19

Inne przykłady wykorzystania reakcji Wittiga do otrzymywania allenów są opisane w publikacji Shena, m.in. otrzymywanie pochodnych amidowych, nitrylowych i ketonowych. Sole fosfoniowe **53** reagowały z ketenem w obecności NaHMDS. Produkty **54** powstawały z wydajnościami od 65% do 76% (Schemat 20)^[85].



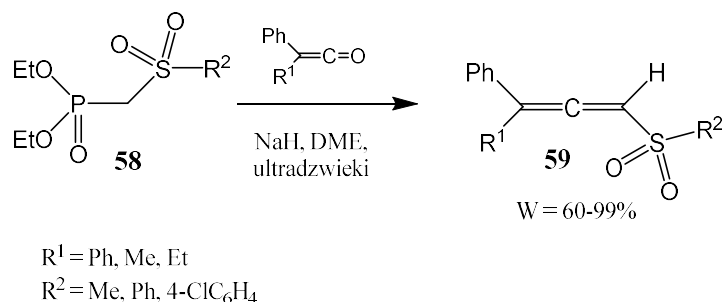
Schemat 20

Ciekawym przykładem reakcji Wittiga jest otrzymywanie allenylowych laktamów **57** z chlorków kwasowych. Sól fosfoniową **56** otrzymano z 3-bromo-2-pirolidonu **55** i trifenylofosfiny. Następnie w wyniku reakcji uzyskanej soli i chlorku kwasu 3-*O*-benzyloksypropionowego, w obecności trietyloaminy otrzymano alleny z wydajnością 62-79% (Schemat 21)^[45].



Schemat 21

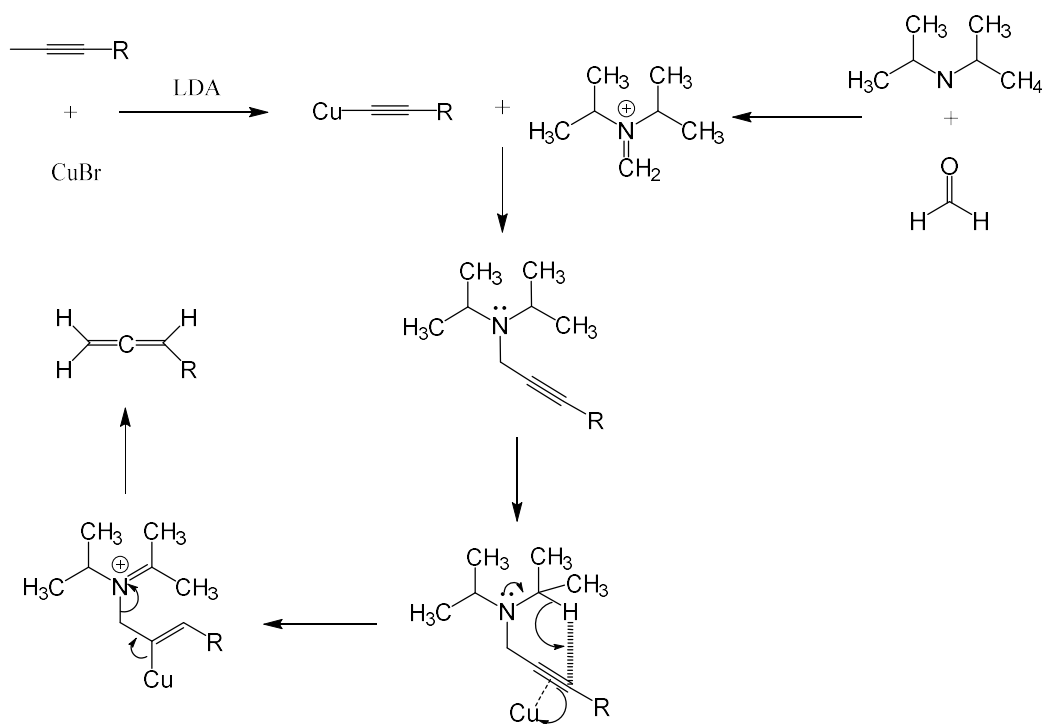
W reakcji Hornera-Wadswortha-Emmons można otrzymać allenylowe sulfony. Fillion opisał otrzymywanie allenów **59** z ylidów fosfoniowych **58** z ketenami w obecności wodorotlenku sodu. Najlepsze wydajności uzyskano stosując jako rozpuszczalnik DME oraz ultradźwięki (Schemat 22)^[82].



Schemat 22

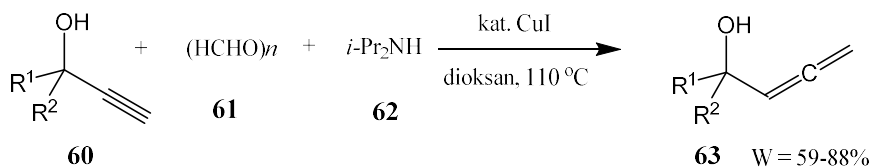
2.2.2.2. Reakcja Crabbe'a.

Kolejnym typem reakcji przydatnej w syntezie allenów jest reakcja Crabbe'a. Jako substraty stosuje się w niej terminalne alkiiny, związki karbonylowe, aminy i katalizator metaliczny. Crabbe jako pierwszy opisał otrzymywanie allenu – penta-1,2-dienu, z alkinu i formaldehydu, w obecności diizopropylaminy i bromku miedzi^[86]. Mechanizm reakcji jest przedstawiony na Schemacie 23. W pierwszym etapie w wyniku reakcji aminy i aldehydu powstawał jon iminiowy, następnie zachodziła katalizowana miedzią addycja terminalnego alkinu do jonu iminiowego z utworzeniem π -kompleksu miedzi. W wyniku migracji wodoru do wiązania potrójnego węgiel-węgiel, powstaje kompleks Cu(I). Następnie w wyniku β -eliminacji tworzył się allen^[86-87].



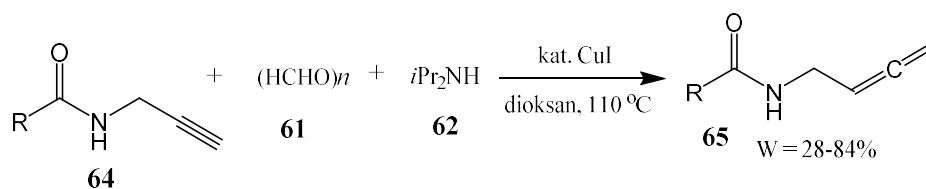
Schemat 23

Obszerne badania nad otrzymywaniem allenów za pomocą reakcji typu Crabbe'a przeprowadził Ma wraz z zespołem. Opisał otrzymywanie jednopodstawionych^[88-89], dwu^[90-91] oraz trójpodstawionych^[92] allenów z wykorzystaniem katalizatorów miedziowych^[88-89], cynkowych^[91] oraz kadmowych^{[90][92-93]}. Produktami były m.in. allenowe alkohole^{[89][92]} i amidy^[89] otrzymywane w reakcji prowadzonej w obecności poliformaldehydu, diizopropylaminy, w dioksanie w podwyższonej temperaturze. Jako katalizator stosowano jodek miedzi. Allenylowe alkohole **63** otrzymywano wychodząc z alkoholi propargilowych **60** (Schemat 24), natomiast allenylowe amidy **65** z propargilowych amidów **64** (Schemat 25)^[89].



$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2,4\text{-di-ClC}_6\text{H}_3, 3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4,$
 2-tienyl, 2-furyl, $n\text{-C}_5\text{H}_{11}, n\text{-C}_7\text{H}_{15}, \text{Bn}, c\text{-Hex}, n\text{-C}_6\text{H}_{13}$
 $R^2 = \text{H}, \text{Me}$
 $R^1, R^2 = \text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-}$

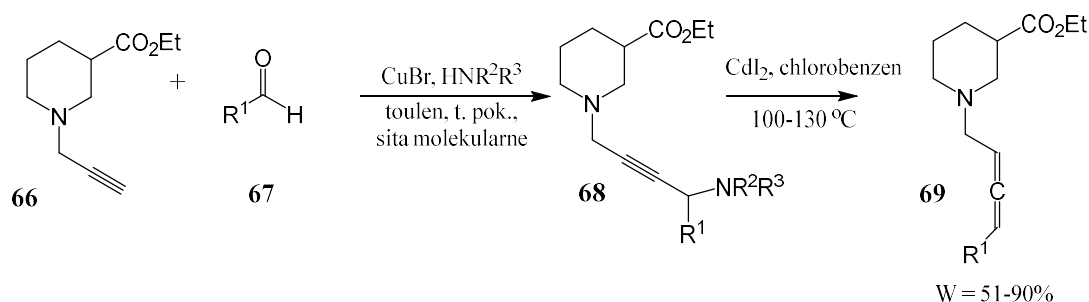
Schemat 24



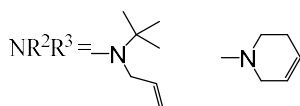
R = Ph, (*E*)-PhCH=CH, 2-furyl, 2,5-dietylofuran-3-yl, 5-nitrofuran-2-yl, 2-tienyl, adamantyl, EtO₂C, EtO₂CCH₂, EtO₂, CCH₂CH₂

Schemat 25

W 2017 roku Wanner opublikował pracę, w której opisał otrzymywanie allenylowych amin **69**. Reakcje były prowadzone dwuetapowo. Najpierw z propargilowych amin **66** i aldehydu **67** w obecności bromku miedzi i alkilowej aminy, otrzymywano alkin z dwoma grupami aminowymi **68**. Następnie związek ten ogrzewano w obecności jodku kadmu w chlorobenzenu. Otrzymywano dwupodstawione alleny z wydajnością 51-90% (Schemat 26)^[94].

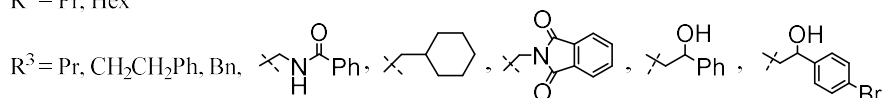
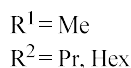
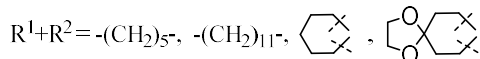
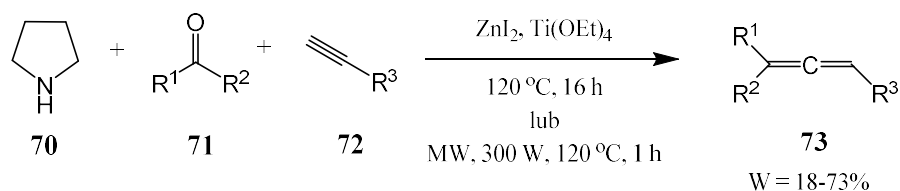


R¹ = Ph, 2-naftyl, 2-bifenyl, *n*-Pr, *i*-Pr



Schemat 26

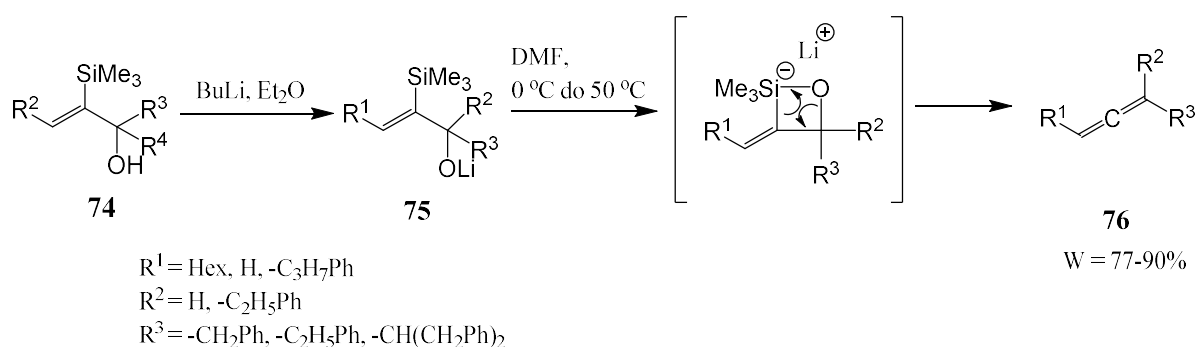
Innym przykładem wykorzystania reakcji Crabbe'a jest praca Vougoiukalakisa z 2021 roku. Autor przedstawił w niej otrzymywanie allenów trójpodstawionych **73** z ketonów **71** i terminalnych alkinów **72** w obecności pirolidyny **70**, jodku cynku oraz tetraetoksytanu. Reakcja była prowadzona w 120 °C przez 16 godzin, lub w przypadku zastosowania promieniowania mikrofalowego przez jedną godzinę. Alleny uzyskano ze zróżnicowanymi wydajnościami od 18% do 73% (Schemat 27)^[95].



Schemat 27

2.2.2.3. Olefinacja Petersona.

W 2006 roku Takeda zaproponował odmienny sposób otrzymywania allenów. Wykorzystał w tym celu reakcję typu olefinacji Petersona^[96]. Z β -hydroksysilanów **74** pod wpływem butylolitu otrzymał z dobrymi wydajnościami trójpodstawione alleny **76** (Schemat 28). Takeda przedstawił również metodę otrzymywania allenów *one-pot*, w reakcji bromoalkenylosilanów ze związkiem karbonylowym w obecności *tert*-butylolitu. Otrzymany alkoksylan litu również ulegał olefinacji Petersona dając allen^[97].

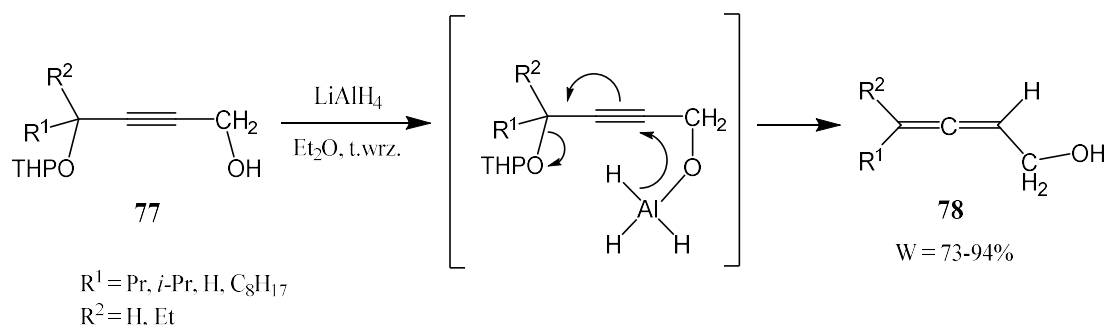


Schemat 28

2.2.3. Reakcje substytucji nukleofilowej.

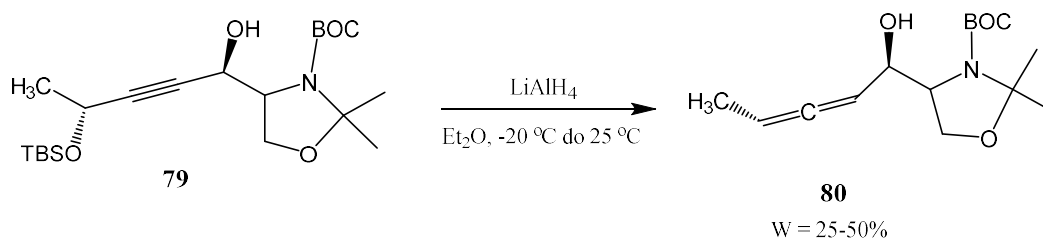
Jedną z najczęściej stosowanych metod otrzymywania allenów są reakcje substytucji nukleofilowej, S_N2' . Pierwsza publikacja opisująca tę metodę, została przedstawiona przez Landora w 1973 roku. Opisane w niej jest otrzymywanie allenylowych alkoholi **78** z alkinodioli **77**, w których jedna grupa hydroksylowa znajdująca się w sąsiedztwie wiązania

potrójnego zabezpieczona była za pomocą THP. Reakcje prowadzono z użyciem LiAlH_4 w eterze dietylowym w temperaturze wrzenia. Anion wodorkowy pochodzący z glinowodoru litu atakował alkinowy atom węgla, powodując przesunięcie elektronów tak, że z wiązania potrójnego powstawały dwa podwójne, a od cząsteczki odłączała się grupa $-\text{OTHP}$. Reakcje zachodziły dobrą wydajnością od 73% do 94% (Schemat 29)^[98].



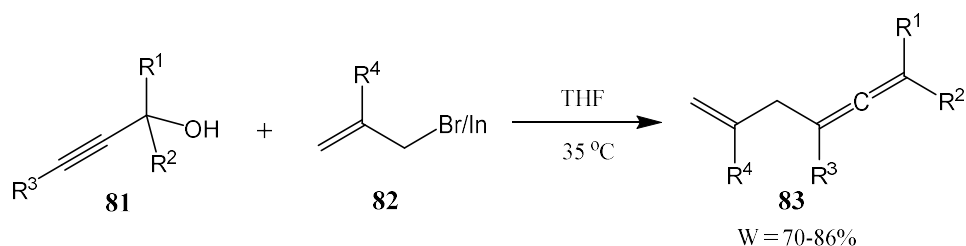
Schemat 29

Metodę otrzymywania allenów w wyniku substytucji nukleofilowej $\text{S}_{\text{N}}2'$ wykorzystano w syntezie totalnej (+)-furanomycyny. Jednym z etapów syntezy było otrzymanie allenylowego alkoholu **80** z pochodnej but-2-yn-1,4-diolu **79**, w którym grupa hydroksylowa umiejscowiona obok metylowej była zabezpieczona za pomocą *tert*-butyldimetylosililu. Podobnie jak w poprzednim przypadku, reakcję prowadzono z wykorzystaniem LiAlH_4 w eterze dietylowym, ale grupą odchodzącą był $-\text{OTBS}$ zamiast $-\text{OTHP}$. Wydajności reakcji były znacznie gorsze niż w powyższej pracy. Wynosiły od 25% do 50% (Schemat 30)^[99].



Schemat 30

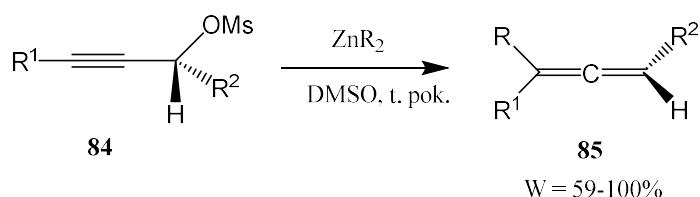
W literaturze opisane jest również otrzymywanie allenów w reakcji $\text{S}_{\text{N}}2'$ z wykorzystaniem związków organometalicznych. Lee opisał w swojej publikacji z 2008 roku otrzymywanie allenów **83** z alkoholi propargilowych **81** oraz reagentów alliloindowych **82** generowanych in situ z indu i bromku allilowego. W reakcjach tych z dobrą wydajnością otrzymywane były trój- oraz cztero- podstawione alleny (Schemat 31)^[100].



$\text{R}^1 = \text{Me, Ph}$ $\text{R}^1\text{-R}^2 = \text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-}$
 $\text{R}^2 = \text{Me, Ph, 4-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-HOOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$
 $\text{R}^3 = \text{H, Me, } n\text{-Bu, Ph, Ph(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_2$

Schemat 31

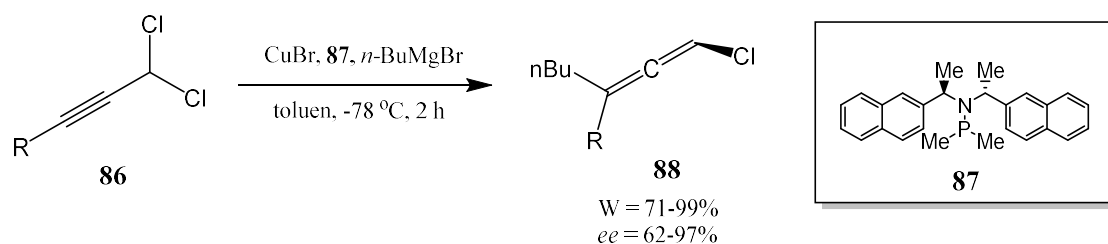
W tym samym roku ukazała się publikacja Kondo, w której przedstawiono reakcję propargilowych mesylianów **84** ze związkami organocynkowymi w DMSO w temperaturze pokojowej. Grupa alkilowa związana z cynkiem przyłączała się do alkinowego atomu węgla powodując migrację elektronów z wiązania potrójnego i odłączenie grupy mesylowej. W efekcie z dobrymi wydajnościami 59-100% powstawały alleny **85** (Schemat 32)^[101].



$\text{R} = \text{Et, } n\text{-Bu,}$
 $\text{R}^1 = \text{Ph, } n\text{-Bu, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-EtO}_2\text{CC}_6\text{H}_4, 4\text{-NCC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, \text{TMS}$
 $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph, H}$

Schemat 32

Alexakis badał możliwość enancjoselektywnego otrzymywania allenów w wyniku substytucji nukleofilowej katalizowanej miedzią. Reakcje pochodnych dichloropropynu **86** oraz bromku *n*-butylomagnezu były prowadzone w toluenie, w obecności bromku miedzi i chiralnego ligandu fosforamidowego **87**. Otrzymywano w ten sposób chloroalleny **88** (Schemat 33) użyteczne jako substraty w reakcjach Suzuki lub Sonogashiry^[102-103].



R = C₃H₁₁, C₄H₉, C₄H₉Cl, C₆H₁₀, C₅H₈, *t*-Bu, TMS, TES,

Ph, 4-MeC₆H₄, 4-F₃CC₆H₄, -CH₂O*t*-Bu,

Schemat 33

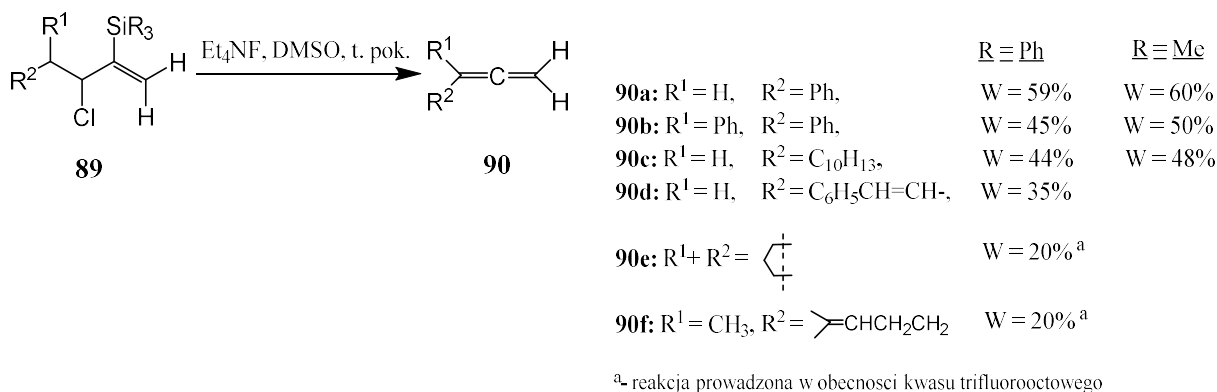
2.2.4. Reakcje eliminacji.

Innym typem reakcji umożliwiającym otrzymywanie allenów jest 1,2-eliminacja w związkach nienasyconych. Reakcje prowadzi się najczęściej w warunkach zasadowych. Pożądane produkty można otrzymać z różnorodnych olefin zawierających w swojej strukturze, między innymi enole fosfoniowe^[104-105], sulfony^{[46][106]}, sulfotlenki^{[44][107-108]}, grupy butylocynowe^[109-111], sililowe^[112-113], selenowe^{[43][114-115]} oraz halogeny^{[40][116-117]}.

2.2.4.1. Eliminacja grup sililowych.

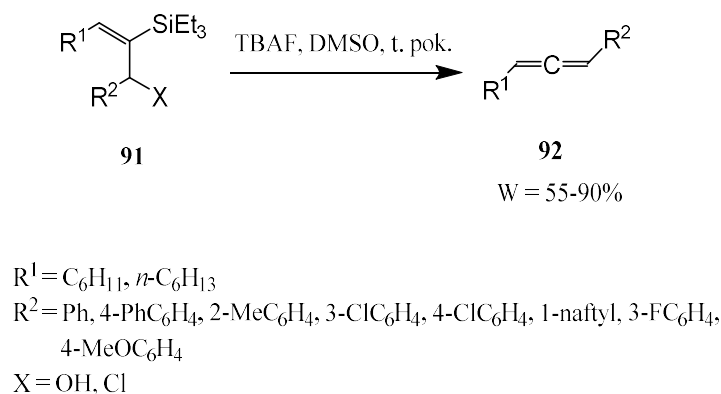
Pierwsze doniesienia literaturowe dotyczące otrzymywania allenów w reakcji eliminacji pochodzą z lat siedemdziesiątych. W 1974 roku Chan w swojej publikacji opisał otrzymywanie terminalnych allenów **90** poprzez syntezę typu Petersona^[96]. Do reakcji wykorzystano związki **89** zawierające grupę trifenylosililową przy wiązaniu podwójnym oraz atom chloru w pozycji allilowej. Początkowo reakcje były prowadzone w obecności fluorku potasu, jednakże zachodziły bardzo wolno. Zastosowanie soli tetraetyloamoniowej wyraźnie skróciło czas ich trwania. Wydajności reakcji wynosiły od 35% do 59% (Schemat 34)^[118].

Cztery lata później Chan rozszerzył badania nad otrzymywaniem terminalnych allenów. Reakcje były prowadzone w obecności kwasu trifluorooctowego lub (podobnie jak poprzednio) Et₄NF. Ponadto zastosowano również substraty zawierające grupę trimetylosililową, zamiast trifenylosililowej. Wydajności otrzymywania allenów nie różniły się znacznie względem poprzedniej pracy, jednakże produkty łatwiej było oczyścić ze względu na lotność powstającego trimetylofluorosilanu^[112].



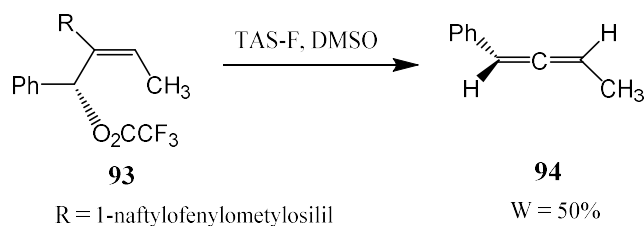
Schemat 34

W 2001 roku ukazała się publikacja Tiusa, w której opisano reakcje otrzymywania nieterminalnych allenów **92**. Autor opierał się w swojej pracy na podanych wyżej badaniach Chana. Reakcje prowadzono w takich samych warunkach, to znaczy – w obecności fluorku tetrabutylamoniowego z wykorzystaniem substratów **91** zawierających grupę trietylosilową przy wiązaniu podwójnym oraz halogen lub grupę hydroksylową w pozycji allilowej. Produkty otrzymano z dobrymi wydajnościami (Schemat 35). Tius próbował także otrzymać alleny w reakcji typu olefinacji Petersona, w obecności wodoru potasu. W tym przypadku allen powstał z niską, 10% wydajnością, a głównym produktem był alken (70% wydajności)^[113].



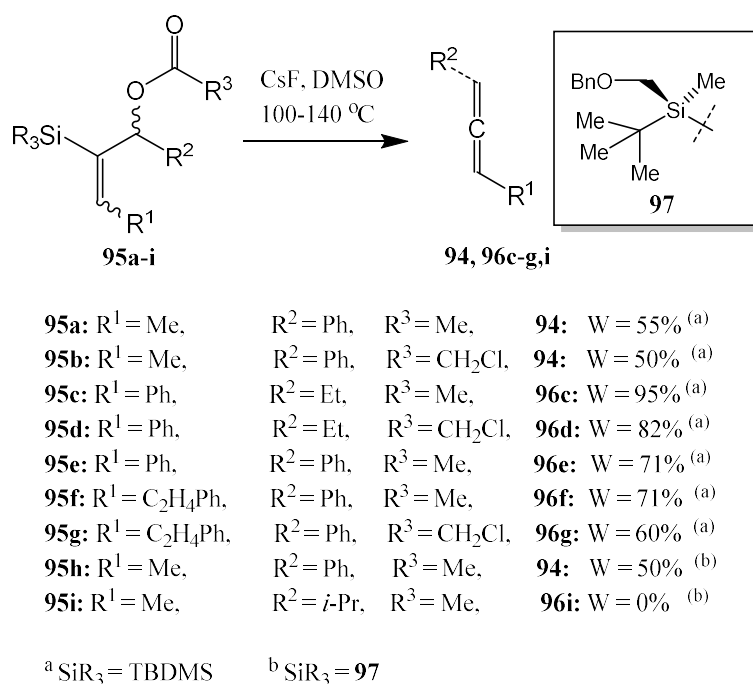
Schemat 35

Innym przykładem otrzymywania allenów w reakcjach eliminacji jest praca McGarveya. Substrat **93** zawierający 1-naftylofenylometylosilil oraz grupę -O₂CCF₃, reagował w obecności TAS-F w DMSO. Wydajność reakcji wynosiła 50% (Schemat 36). Autor podjął także próbę otrzymania allenu z substratu zawierającego grupę -OAc, zamiast -O₂CCF₃, jednakże reakcja ta nie powiodła się^[38].



Schemat 36

Otrzymywanie szeregu allenów ze związków **95** zawierających grupę acylową oraz *tert*-butyloдимetylosililową (TBDMS) lub *tert*-butylo-*O*-metyleno-benzyloksy-metylosililową opisał Bienz. Reakcje prowadzone były w obecności fluorku cezu w DMSO w podwyższonej temperaturze. Wydajności reakcji wynosiły od 50% do 95% (Schemat 37). Allenu **95i** zawierającego grupę metylową i izopropylową nie udało się otrzymać^[39].



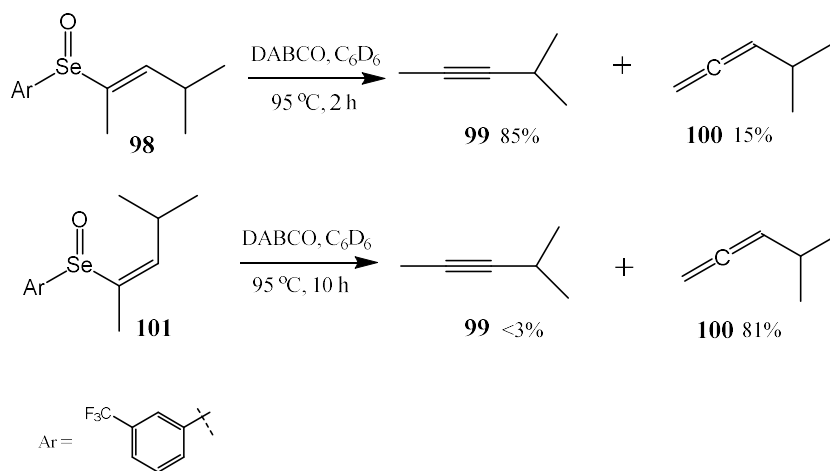
Schemat 37

2.2.4.2. Eliminacja grup selenowych.

W wyniku eliminacji związków zawierających przy wiązaniu podwójnym grupę selenotlenkową, można otrzymać alleny jednopodstawione^[119] oraz wielopodstawione^[115] (w tym czteropodstawione^[115]). Można także otrzymać produkty z różnymi grupami funkcyjnymi, np.: allenylowe estry^[120], chloroalleny^[121] oraz allenylowe sulfony^[43].

W 1980 roku Reich opisał reakcje otrzymywania allenu jednopodstawionego z alkeny zawierającego przy wiązaniu podwójnym alkiłotlenek selenu, w podwyższonej temperaturze,

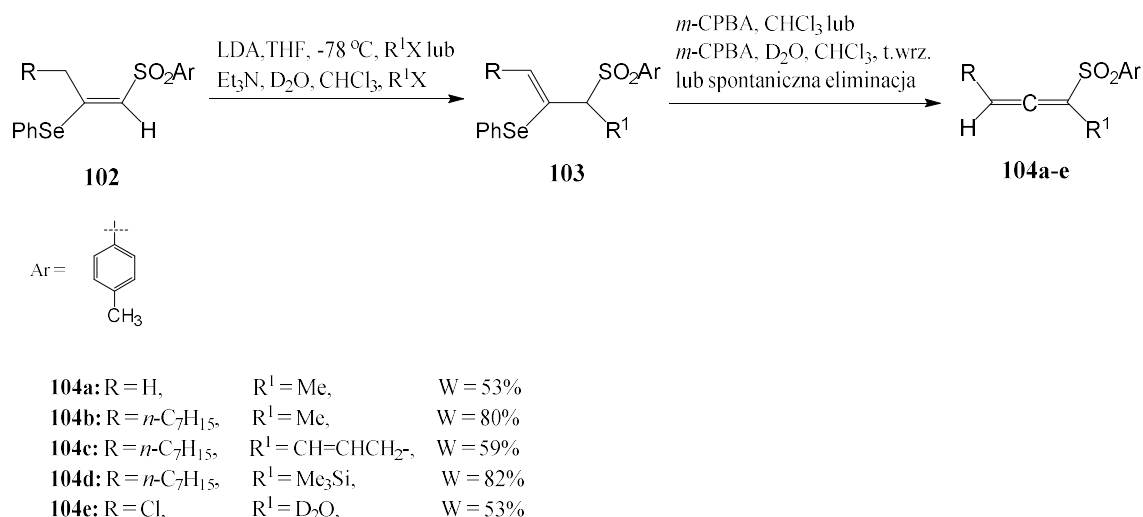
obecności DABCO. Autor zauważył, że z substratu **98** o konfiguracji (*E*) powstaje alkin **99**, z wydajnością 85% oraz allen **100**, z wydajnością 15%. Natomiast z substratu **101** o konfiguracji (*Z*) po 10 godzinach ogrzewania otrzymano allen **100** z wydajnością 81% i niewielkie ilości alkinu **99** (Schemat 38)^[119].



Schemat 38

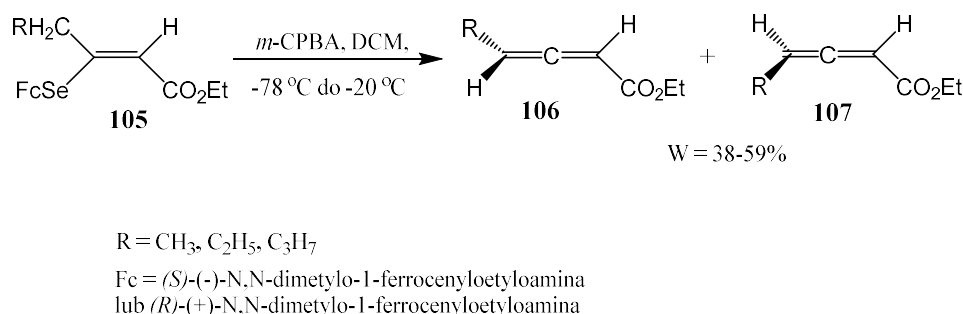
Badania nad otrzymywaniem allenów ze związków selenowych przeprowadził również Back. Opublikował między innymi pracę, w której opisał otrzymywanie allenów dwupostawionych. Reakcje prowadzono podobnie jak w pracy Reicha – z wykorzystaniem DABCO^[122] i w podwyższonej temperaturze^[123].

Back opisał ciekawy przykład otrzymywania allenów **104** z grupą sulfonową za pomocą eliminacji grup selenowych^{[43][124]}. Produkty uzyskano w wyniku eliminacji selenotlenku spontanicznie lub w obecności *m*-CPBA. Z substratu selenowego **102**, z którym pierwotnie prowadzono reakcje, nie udało się otrzymać allenu. Dopiero po izomeryzacji do związku **103**, a następnie utlenieniu reakcja zakończyła się sukcesem (Schemat 39)^[43].



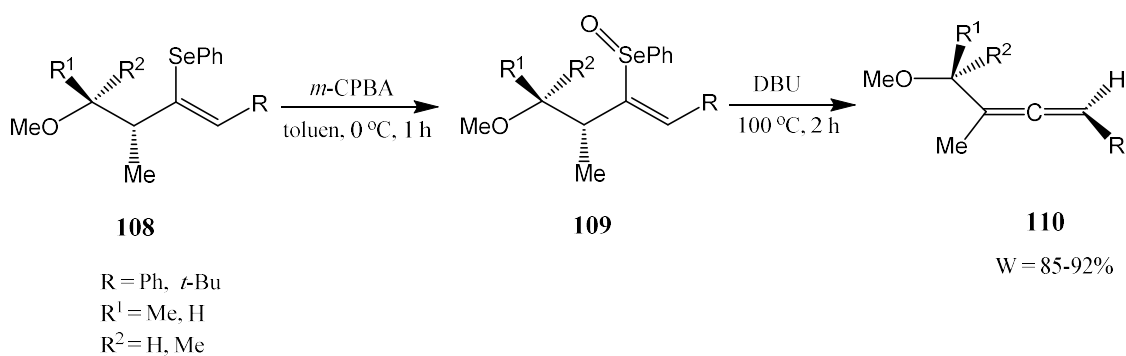
Schemat 39

Uemura otrzymywał ze związków winyloselenowych **105** allenyłowe estry **106** i **107**. Reakcje były prowadzone głównie w DCM (również w metanolu i Et₂O), w obniżonej temperaturze. W pierwszym etapie za pomocą *m*-CPBA utleniony został atom selenu. Następnie zachodziła eliminacja chiralnego selenotlenku i atomu wodoru, w wyniku której tworzyły się alleny o różnym nadmiarze enancjomerycznym. Reakcje zachodziły z wydajnością 38-59% (Schemat 40)^{[114][120]}.



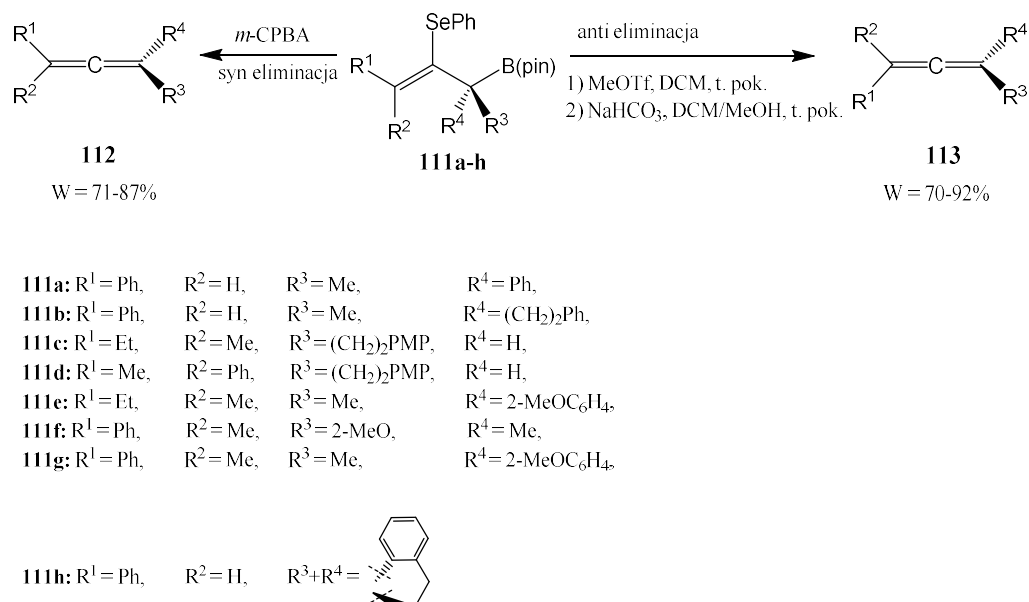
Schemat 40

W 2009 roku zespół Hondy opisał otrzymywanie allenów trójpodstawionych **110**. Podobnie jak we wcześniejszych pracach, związek selenu **108** o konfiguracji (*Z*) utleniano *m*-CPBA. Następnie pod wpływem DBU w podwyższonej temperaturze zachodziła *syn* eliminacja z wytworzeniem allenu jako pojedynczego diastereoizomeru. Produkty powstały z bardzo dobrymi wydajnościami, 85-92% (Schemat 41). Przeprowadzając reakcję w powyższych warunkach z zastosowaniem związku selenu o konfiguracji (*E*) zamiast allenu otrzymano alkin^[125].



Schemat 41

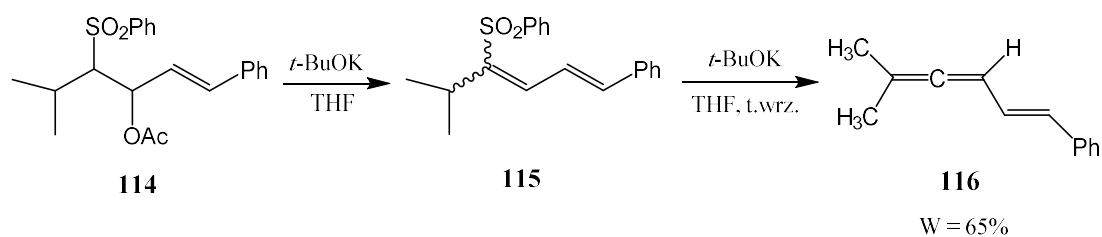
W 2018 roku ukazała się obszerna praca zespołu Aggarwala, w której opisano otrzymywanie m.in. trójpodstawionych oraz czteropodstawionych allenów. Produkty **112** i **113** powstawały w reakcji eliminacji *syn* oraz *anti* optycznie czystych substratów selenowych **111** zawierających grupę –B(pin) (otrzymanych jako pojedynczy enancjomer w reakcji homologacji winylowych związków selenu z czystymi enancjomerycznie drugorzędowymi związkami litoorganicznymi). *Syn* eliminacja zachodziła spontanicznie po utlenieniu selenu za pomocą *m*-CPBA. Natomiast eliminacja *anti* zachodziła w obecności MeOTf i NaHCO₃ w DCM. Związki otrzymano z dobrymi wydajnościami i z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (>90% *ee*) (Schemat 42)^[115].



Schemat 42

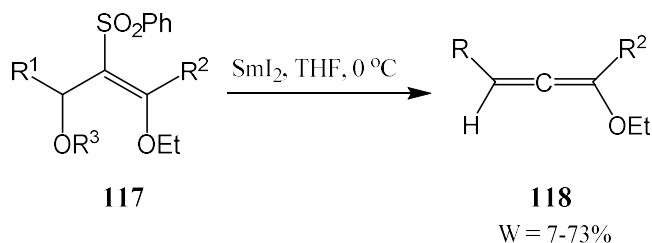
2.2.4.3. Eliminacja grupy sulfonowej lub sulfotlenkowej.

W literaturze jest bardzo niewiele przykładów otrzymywania allenów w wyniku eliminacji grupy sulfonowej. W 1986 roku ukazała się publikacja Otery przedstawiająca badania dotyczące podwójnej eliminacji β -podstawionych sulfonów **114**. Celem badań było otrzymanie alkinu, w obecności t -BuOK^[46], w reakcji analogicznej do reakcji Julia^[126-127]. Jednakże w wyniku odłączenia grupy sulfonowej oraz acylowej, otrzymano allen **116** z wydajnością 65%. (Schemat 43)^[46].



Schemat 43

W 2000 roku Yoshimatsu opisał otrzymywanie allenów trifluorometylowych **118** z sulfonów **117**. W obecności jodku samaru następowała eliminacja grupy sulfonowej oraz acylowej lub hydroksylowej. Lepsze wydajności uzyskano, gdy grupą odchodzącą była grupa acylowa. (Schemat 44)^[106].

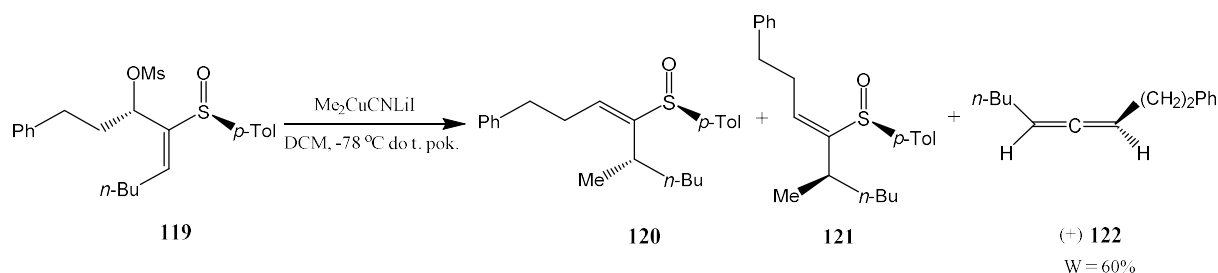


$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{fenyloctynyl}, (E)\text{-styryl},$
 $R^2 = \text{CF}_3, \text{CF}_2\text{CF}_3$
 $R^3 = \text{Ac}, \text{H}$

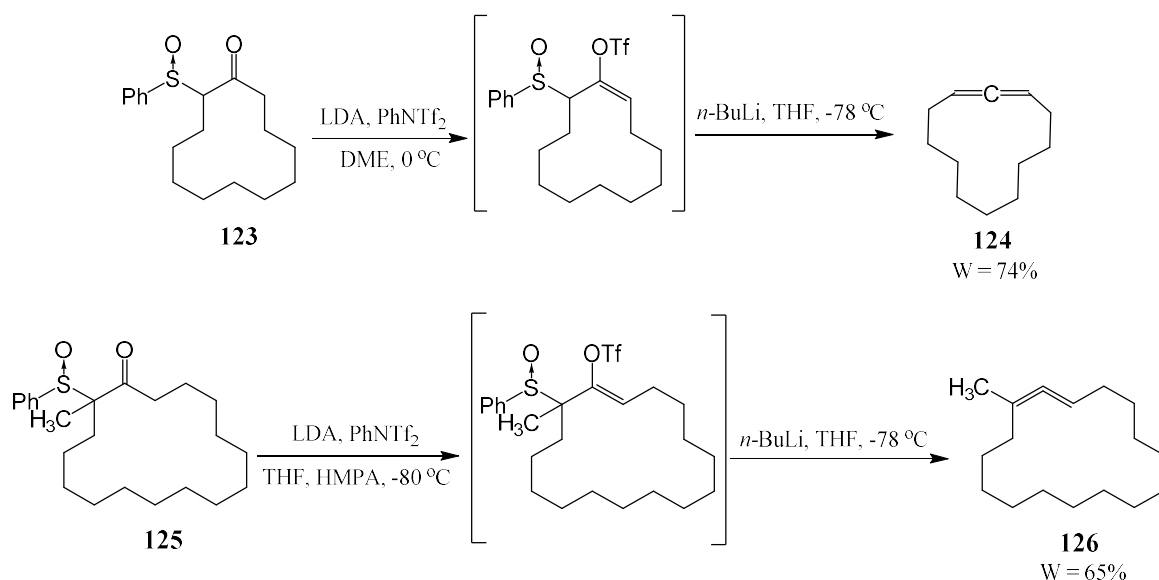
Schemat 44

Otrzymywanie allenów poprzez eliminację sulfotlenków jest opisane w wielu publikacjach. Uzyskano w ten sposób między innymi: wielopodstawione alleny^{[44][128]}, cykloalleny^[44] oraz alleny ze sprzężonym wiązaniem podwójnym^[108]. W reakcjach eliminacji wykorzystywano odczynniki alkilolitowe, związki Grignarda^[108] i Gilmana^[129]. Alleny otrzymywano także w warunkach rodnikowych^{[107][130]}.

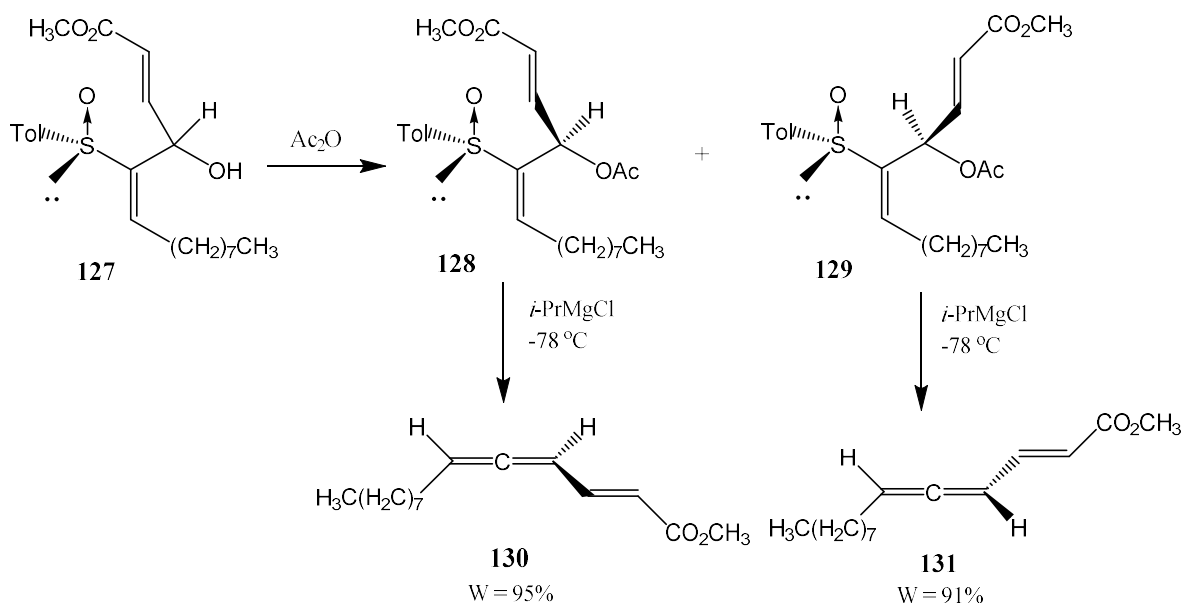
W 1992 roku Pradilla opisał wyniki badań, których pierwotnym celem było uzyskanie addycji Michaela odczynnika Gilmana, $\text{Me}_2\text{CuCN}\cdot\text{LiI}$. Jednakże w wyniku eliminacji sulfotlenku oraz grupy $-\text{OMs}$ powstał allen **122** z wydajnością 60% (Schemat 45)^[129].



Satoh wraz z zespołem w wyniku eliminacji sulfotlenków otrzymywał alleny jedno- oraz wielopodstawione^{[44][108][131]} (w tym i czteropodstawione^[128]). W 1995 roku ukazała się ciekawa praca, w której przedstawił otrzymywanie allenów cyklicznych **124** i **126**. Reakcje prowadzono dwuetapowo. W pierwszym etapie w reakcji β -ketosulfidu **123** lub **125** z PhNTf_2 w obecności LDA otrzymywano triflan enolu. Następnie w obecności $n\text{-BuLi}$ następowała eliminacja grupy $-\text{PhSO}$ oraz $-\text{OTf}$ i tworzył się allen (Schemat 46)^[44].

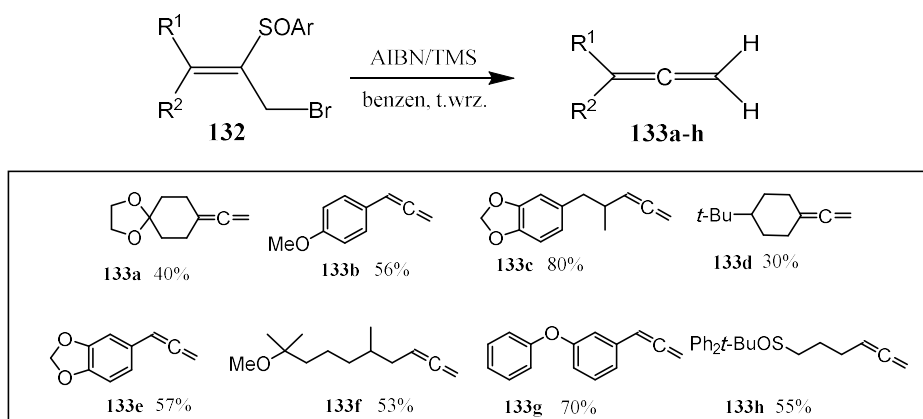


W innej pracy Satoha, przedstawione są dalsze badania dotyczące otrzymywania allenów w wyniku eliminacji grupy sulfotlenkowej. Reakcje prowadzono w obecności związku Grignarda, wykorzystując jako substraty sulfotlenki **128** i **129**. Alleny **130** i **131** otrzymano z bardzo dobrymi wydajnościami (powyżej 90%) (Schemat 47)^[108].



Schemat 47

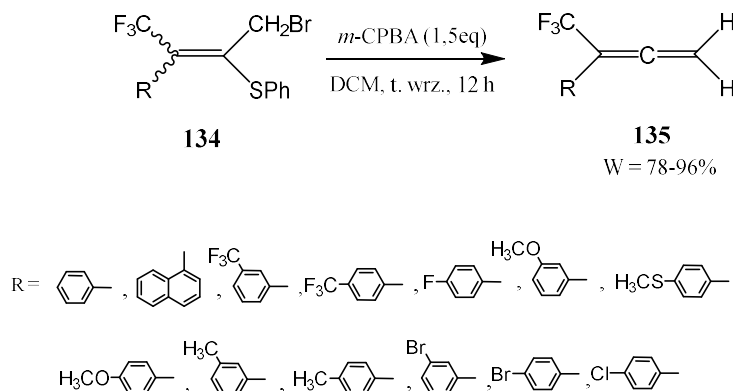
Malacria wraz z zespołem opisał rodnikową syntezę allenów (głównie allenów terminalnych), przebiegającą poprzez eliminację grupy -SOAr oraz bromu z alkenu **132**. Reakcje prowadzono w obecności AIBN i TTMS w toluenie lub benzenie w podwyższonej temperaturze. Produkty **133** powstawały ze zróżnicowanymi wydajnościami, 30-80% (Schemat 48)^{[107][130]}.



Schemat 48

W 2006 roku ukazała się praca, w której opisano otrzymywanie allenów zawierających grupę trifluorometylową, podobnie jak w opisanej wcześniej syntezie, w wyniku eliminacji rodników. W reakcji *m*-CPBA z sulfidem **134** w temperaturze wrzenia DCM, tworzył się sulfotlenek, który ulegał spontanicznej eliminacji (dodanie zasady nie było konieczne). W

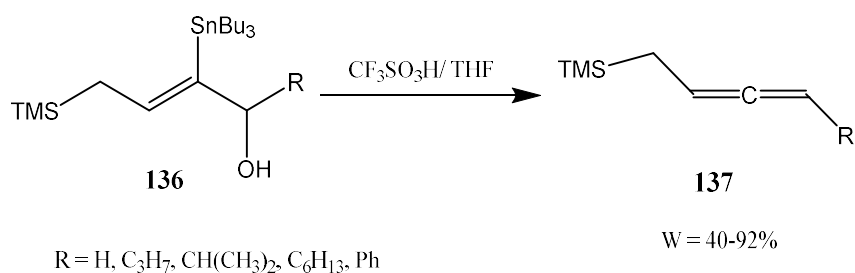
wyniku odłączenia rodnika bromkowego oraz rodnika SPh tworzył się allen **135**. Reakcja zachodziła z bardzo dobrymi wydajnościami, 78-96% (Schemat 49)^[132].



Schemat 49

2.2.4.4. Eliminacja grup alkilocynowych.

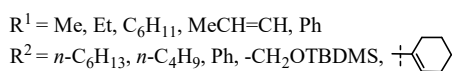
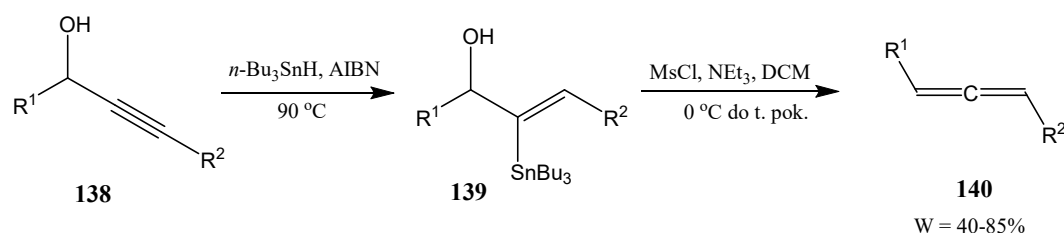
Ukazało się kilka prac, które przedstawiały otrzymywanie allenów w wyniku eliminacji grup cynoorganicznych. W 1987 Taddei opisał otrzymywanie allenów dwupodstawionych **137** w obecności kwasu triflowego z alkoholi allilowych **136** zawierających grupę $-\text{SnBu}_3$ przy wiązaniu podwójnym. Wydajności reakcji wynosiły 40-92%. Uzyskane produkty zawierały grupę siliłową, co umożliwiało dodatkową funkcjonalizację (Schemat 50)^[109]. W podobnej reakcji alleny otrzymywał Quayle. Zamiast grupy TMS stosowane przez niego substraty zawierały grupę hydroksylową zabezpieczoną eterem 2-metoksyetylometylowym, a zamiast kwasu triflowego stosowano kwas trifluoroctowy^[133].



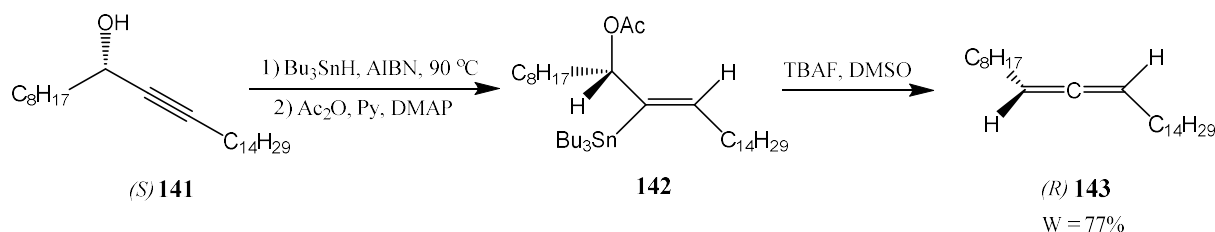
Schemat 50

Konoike oraz zespół Kitchinga, również opisali otrzymywanie allenów dwupodstawionych. Alkohole propargilowe **138** i **141** były przekształcane w alkohole allilowe **139** z grupą cynoorganiczną przy wiązaniu podwójnym^[109] lub ich acetylowe estry **142**^[111]. Następnie otrzymane związki poddawano reakcjom eliminacji w obecności chlorku mesyłu i trietyloaminy^[110] lub fluorku tetrabutylamoniowego w DMSO^[111]. W przypadku

pracy Konoike reakcja była typu *one pot*. Alleny **140** otrzymywane były jako mieszaniny racemiczne (Schemat 51)^[110]. Natomiast zespół Kitchinga reakcje prowadził dwuetapowo. Najpierw z alkoholu propargilowego otrzymywana była pochodna tributyllocynowa. Następnie w wyniku eliminacji grupy cynowej oraz acylowej w obecności jonów fluorkowych powstawały aleny **143**. Autorzy zaobserwowali, że z alkoholu propargilowego o konfiguracji (*S*) otrzymywany był allen o konfiguracji (*R*) (Schemat 52)^[111].



Schemat 51

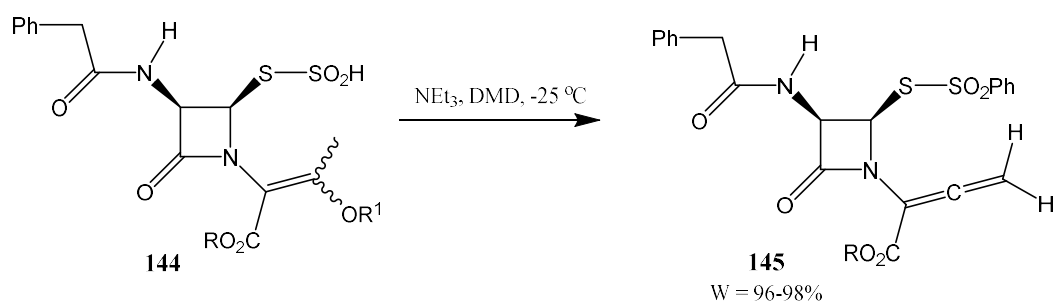


Schemat 52

2.2.4.5. Eliminacja eterów i estrów enolowych.

W literaturze opisano również syntezę allenów w reakcjach eliminacji enolowych grup hydroksylovych lub ich pochodnych^[105]. Otrzymywano w ten sposób, między innymi, allenylowe laktamy^[134-135], allenylowe aminy^[104] i estry^{[27][136]} oraz aleny cykliczne^[105].

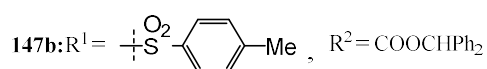
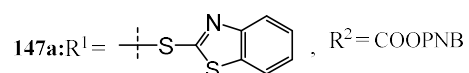
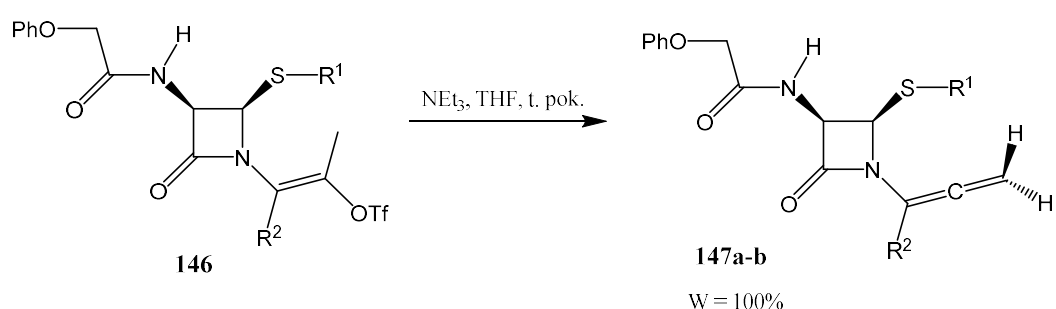
W 1991 i 1992 roku ukazały się niezależne prace zespołów Torii oraz Farina, w których opisano powstawanie allenylowych laktamów **145**^[134] i **147**^[135]. Był to jeden z etapów syntezy cefemów^[137], związków wykorzystywanych w syntezie cefalosporyn^[138]. Alleny uzyskano w wyniku eliminacji grup $-\text{OH}$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ^[134] lub $-\text{OTf}$ ^[135]. Reakcje były prowadzone w łagodnych warunkach. Jako zasady używano trietyloaminy. Produkty otrzymano z bardzo dobrymi wydajnościami (Schemat 53 i 54)^[134-135].



$R = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ (PMB), Ph_2CH (BH)

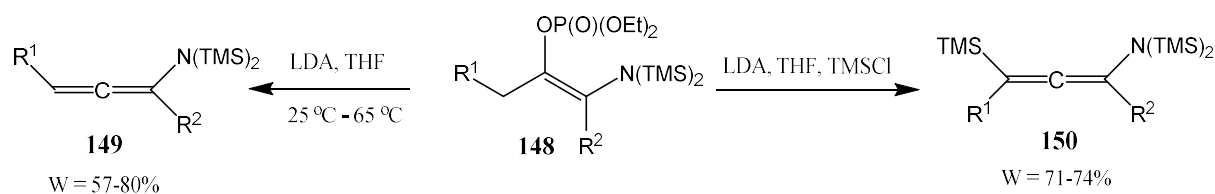
$R^1 = \text{H}, \text{SO}_2\text{CF}_3$

Schemat 53



Schemat 54

Inne podejście do syntezy zaproponował Cunico. Opublikował pracę, w której opisał otrzymywanie allenoamin **149** i **150** z fosforanów enoli **148** w obecności LDA. Autor zaobserwował, że w przypadku niektórych substratów, alleny powstawały w śladowych ilościach. Dopiero po dodaniu TMSCl udało się otrzymać produkty z ponad siedemdziesięcioprocentowymi wydajnościami (Schemat 55)^[104].

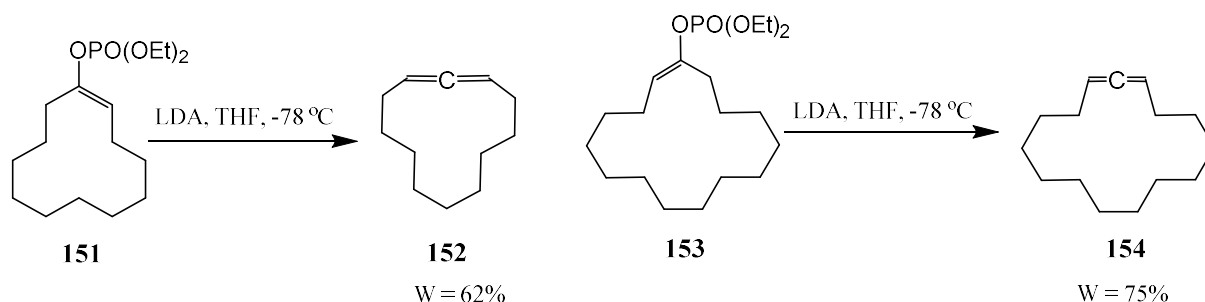


$R^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}$

$R^2 = \text{Me}, n\text{-Bu}, c\text{-Pr}, \text{CH}=\text{CH}_2, \text{CH}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2, \text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2, \text{Ph}$

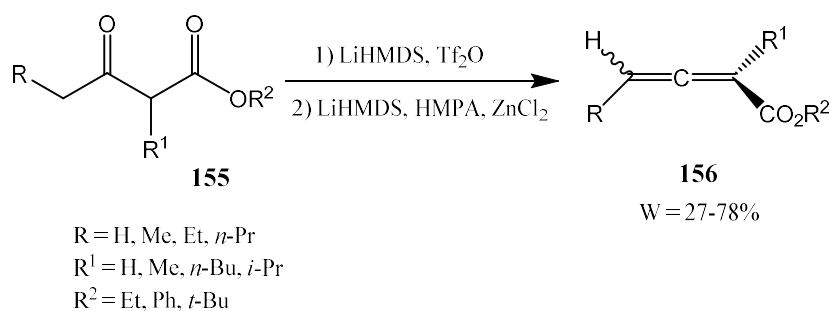
Schemat 55

Otrzymywanie allenów cyklicznych **152** i **154** opisała Brummond. Reakcje prowadzono w warunkach podobnych do tych opisanych w publikacji Cunico – z fosforanów enoli w obecności silnej zasady. Produkty powstawały z dobrymi wydajnościami (Schemat 56). W przypadku reakcji, w których wykorzystano enole triflanowe zamiast fosfoniowych, alleny powstawały w śladowych ilościach. Głównymi produktami tych reakcji były alkiiny^[105].



Schemat 56

W 2009 roku Lepore opublikował pracę, w której opisał otrzymywanie estrów allenylowych **156** w wyniku reakcji eliminacji enolowego estru triflanowego **155**, *one-pot* z β -ketoestrów. Reakcje były prowadzone w obecności LiHMDS. Zauważono, że dodatek $ZnCl_2$ zwiększa wydajność reakcji (Schemat 57). Próby otrzymania allenów w łagodniejszych warunkach (z NEt_3 zamiast LiHMDS) nie powiodły się. Natomiast, gdy próbowano użyć ketoestru o dłuższym łańcuchu węglowym, zamiast allenu, otrzymano alkin^[136].

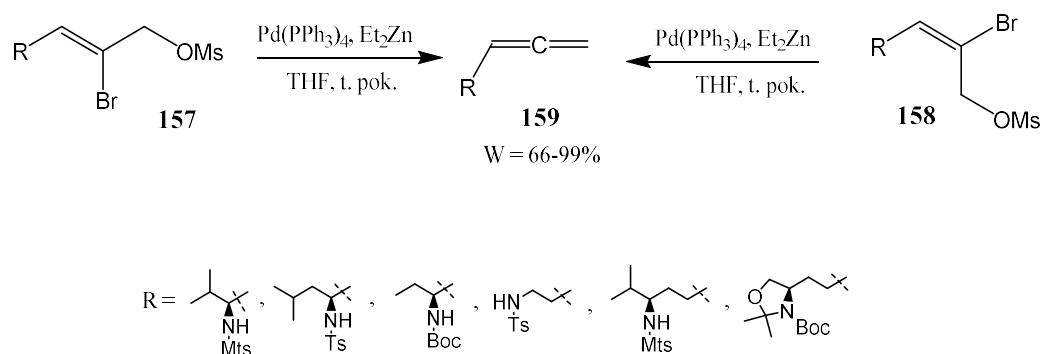


Schemat 57

2.2.4.6. Dehalogenowanie alkenów.

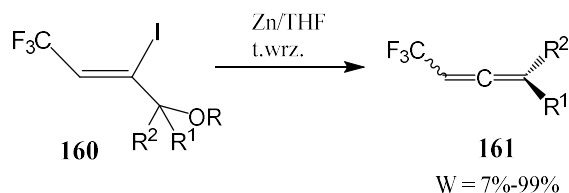
Otrzymywanie allenów w reakcjach eliminacji halogenu z alkenu oraz grupy (lub atomu) znajdującej się w pozycji allilowej jest względnie często spotykane w literaturze^{[116][139][140-141]}. Powstają w ten sposób m.in. alleny jednopodstawione, dwupodstawione^[116] i trójpodstawione^[139], a spośród podstawników warto wymienić pochodne aminowe^[116] oraz trifluorometylowe^[139].

W 2002 roku Tanaka opublikował obszerną pracę, w której opisał otrzymywanie allenowych amin **159**. Produkty powstawały w wyniku eliminacji halogenu oraz grupy mesylowej. Reakcje prowadzono w obecności palladu oraz dietylocynku. Docelowe związki otrzymano z bardzo dobrymi wydajnościami, 66-99% (Schemat 58)^[116].



Schemat 58

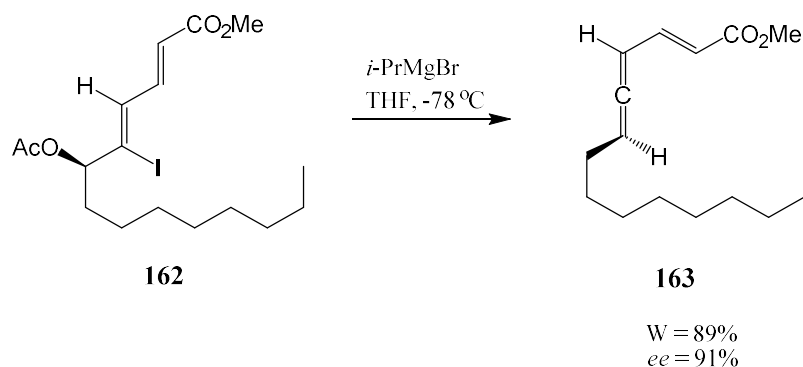
Yamazaki otrzymywał alleny **161** poprzez eliminację halogenu i grupy estrowej/sulfonowej. Powstałe związki zawierały grupę trifluorometylową. Reakcje prowadzono w obecności pyłu cynkowego w temperaturze wrzenia THF-u. Niektóre produkty udało się otrzymać z prawie ilościową wydajnością. Najgorzej reagował alken z podstawnikiem R = 2-tetrahydropiranył (W = 7%). W przypadku substratów z innymi podstawnikami wydajności nie były niższe niż 67%. (Schemat 59)^[139].



R = Ac, COCF₃, COCH₃, 2-tetrahydropiranył, SO₂CH₃
 R¹ = 1-naftył, CH₂CH₂Ph, *m*-C₁₂H₂₅, 4-BrC₆H₄, 2-OMeC₆H₄, Ph,
 R² = H, Me

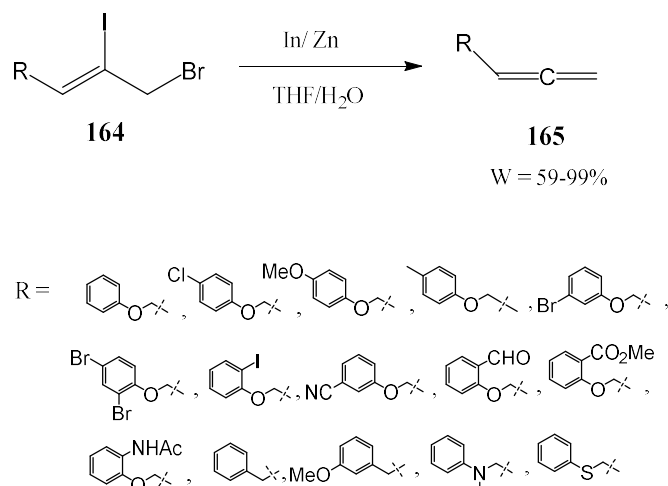
Schemat 59

Wu opisał w swojej pracy otrzymywanie 1,3-dipodstawionych allenów, w tym allenów **163** ze sprzężonym wiązaniem podwójnym. Reakcje eliminacji prowadzono w obecności: Mg, Mg/LiCl, *i*-PrMgBr, *i*-PrMgBr/LiCl lub *t*-BuLi. Najlepsze wydajności osiągnięto, gdy zastosowano *i*-PrMgBr (Schemat 60)^[40].



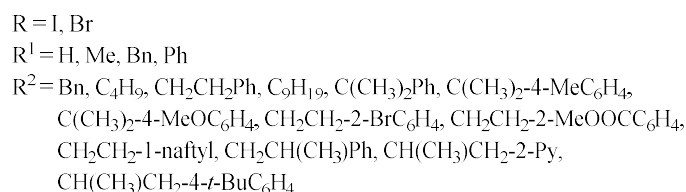
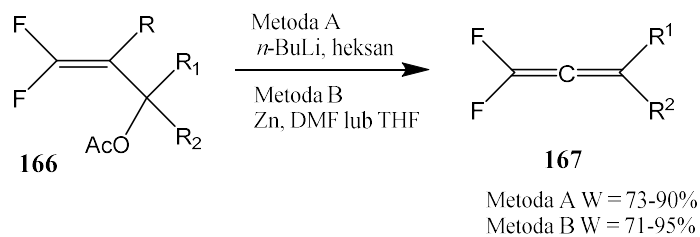
Schemat 60

W 2011 roku ukazała się obszerna praca, w której opisano otrzymywanie szeregu terminalnych allenów **165** w wyniku eliminacji dwóch halogenów w obecności metalu. Zespół testował m.in. In, Ga, Al, Sn, Mn, Fe, Cu i Zn. Najlepsze wydajności osiągnięto dla cynku i indu (59-99%). Co ciekawe, reakcje prowadzono w mieszaninie woda-THF (Schemat 61)^[117].



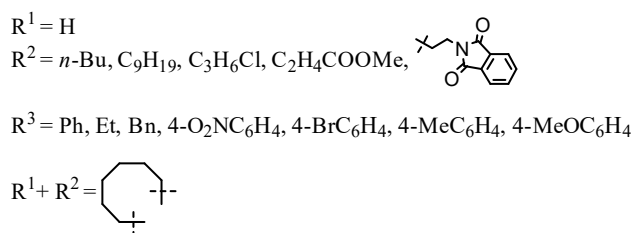
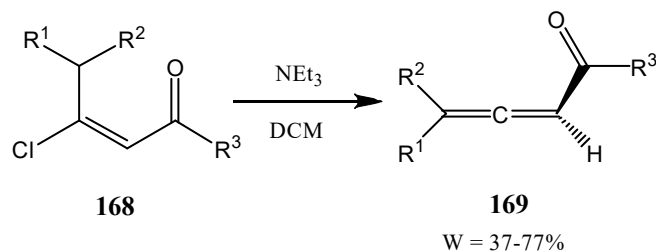
Schemat 61

Ciekawe prace, w których opisano otrzymywanie difluoroallenów **167** opublikował Ichikawa wraz zespołem. Produkty otrzymano w wyniku eliminacji grypy acetylowej oraz atomu bromu lub jodu. Reakcje prowadzono w obecności *n*-butylolitu lub pyłu cynkowego. (Schemat 62)^{[42][142-143]}.



Schemat 62

W 2012 roku Oh opisał otrzymywanie allenów **169** zawierających grupę karbonylową. Jako substraty wykorzystano α,β -nienasycone ketony **168** z atomem chloru przy wiązaniu podwójnym (w pozycji β względem grupy karbonylowej). Reakcje były prowadzone w łagodnych warunkach w obecności trietyloaminy. Alleny powstały z wydajnościami 37-77% (Schemat 63)^[41].



Schemat 63

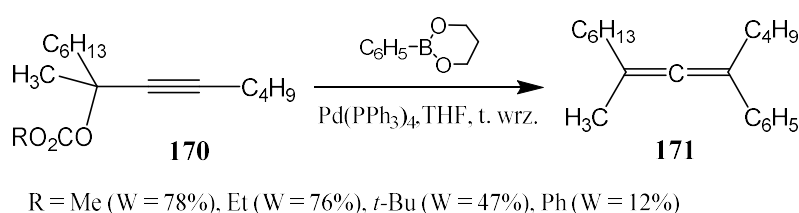
2.2.5. Reakcje katalizowane metalami przejściowymi.

W reakcjach otrzymywania allenów używanych jest wiele katalizatorów metalicznych, np.: pallad^[144-145], rod^[146-147], ruten^[148], miedź^[149-151], cynk^[152-153], nikiel^[154] i żelazo^[155].

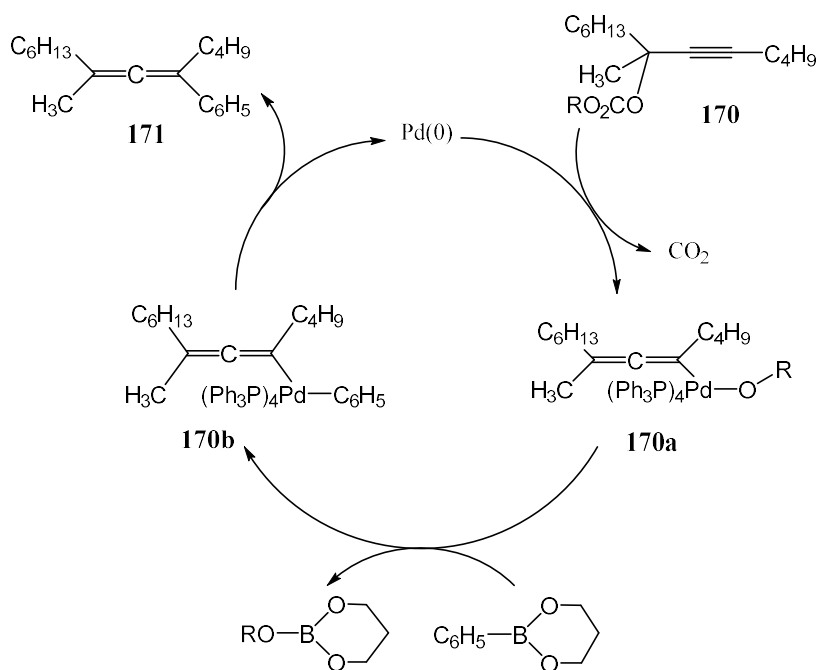
2.2.5.1. Reakcje katalizowane palladem.

Pallad jest bardzo popularnym katalizatorem w reakcjach sprzęgania^[156]. Był wielokrotnie stosowany do otrzymywania allenów^{[144-145][157]}. Substratami w takich reakcjach były między innymi diazozwiązki^[158-160], alkohole propargilowe i ich pochodne^{[145][157][161]} oraz alkiny^[162-164].

Suzuki w 1994 roku opublikował pracę, w której opisał otrzymywanie allenów w reakcji katalizacyjnego podstawienia propargilowej grupy estrowej, grupą fenylową (pochodzącą z kwasu boronowego). Reakcje były katalizowane różnymi związkami palladu (Schemat 64). Lepsze efekty dawało stosowanie kompleksów palladu o większej liczbie ligandów fosfinowych, np.: Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂/6P(OEt)₃ i Pd(PPh₃)₄/dppe. Suzuki w swojej pracy podał również skrócony mechanizm reakcji. W pierwszym etapie zachodzi oksydatywna addycja estru propargilowego **170** do palladu(0) i tworzy się związek palladoorganiczny **170a**. Następnie w wyniku reakcji transmetalowania z udziałem kwasu boronowego zachodzi wymiana grupy alkoksylowej na fenylową z utworzeniem **170b**. Ostatnim etapem jest reduktywna eliminacja, w której powstaje się allen **171** i następuje regeneracja katalizatora (Schemat 65)^[144].



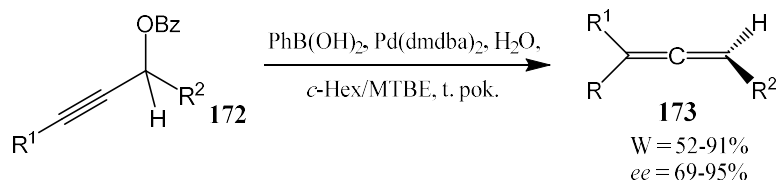
Schemat 64



Schemat 65

Badania podobne do przedstawionych przez Suzukiego ukazały się w publikacji Ihary. Opisał on otrzymywanie allenów trójpodstawionych w reakcji alkoholi propargilowych z kwasem boronowym, katalizowanej palladem. Wydajności wynosiły od 65% do 92%. Autor przeprowadził również dwie reakcje stereoselektywne, z udziałem chiralnego alkoholu propargilowego oraz chiralnego estru propargilowego. Gdy substratem był alkohol propargilowy, uzyskano 10% nadmiar enancjomeryczny, natomiast dla estru propargilowego nadmiar enancjomeryczny wynosił 92%.^[157]

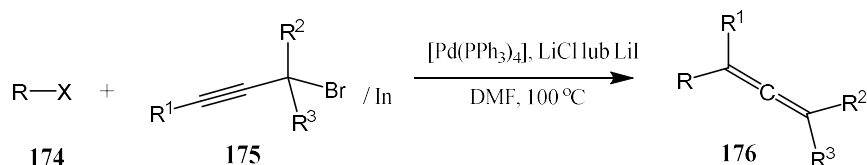
W 2020 roku Ma wraz z zespołem opublikował pracę poświęconą enancjoselektywnemu otrzymywaniu allenów **173** z benzoilowych pochodnych alkoholi propargilowych **172**. Zespół przetestował wpływ między innymi różnych katalizatorów palladowych, chiralnych ligandów, kwasów boronowych oraz rozpuszczalnika. Najlepsze wydajności zaobserwowano gdy jako ligand zastosowano chiralny sulfonamid oraz kwas fenylboronowy (Schemat 66)^[145].



R = Ph, 4-MeOC₆H₄
R¹ = *n*-Bu, *i*-Pr, C₆H₅Cl, Ph, allil
R² = 2-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄,
4-MeO₂CC₆H₄, Ph

Schemat 66

W 2002 roku Lee opisał otrzymywanie różnorodnych allenów **176**, głównie jedno- i dwupodstawionych, w reakcji sprzęgania odpowiednich halogenków **174** oraz związków allenyloindowych otrzymywanych in situ z bromków propargilowych **175** i indu. Reakcje prowadzono w obecności katalizatora palladowego takiego jak $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ oraz chlorku lub jodku litu w DMF, w temperaturze $100\text{ }^\circ\text{C}$ (Schemat 67)^[161]. Sarandeses opisał otrzymywanie allenów w reakcji podobnej do przedstawionej przez Lee, jednakże skupił się głównie na otrzymywaniu allenów trójpodstawionych^[165].

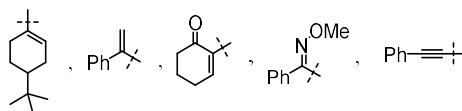


$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Ph}, \text{THPOCH}_2, \text{Et}, \text{Me}$

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}$

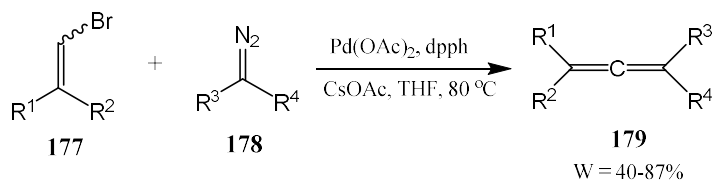
$\text{R}^3 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}$

$\text{R} = 1\text{-naftyl}, \text{Ph}, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOCC}_6\text{H}_4, 2\text{-HOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-}t\text{-BuC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 5\text{-bromopirydyna}$.



Schemat 67

W publikacjach opisano wiele przykładów otrzymywania allenów z diazozwiązków, np. Lin badał reakcje otrzymywania allenów czteropodstawionych **179**. Produkty powstawały z alkenów **177** zawierających atom bromu przy wiązaniu podwójnym oraz z diazozwiązków **178** zawierających grupę estrową. Reakcje były prowadzone w temperaturze $80\text{ }^\circ\text{C}$ w obecności katalizatora palladowego, ligandu (dpph) oraz zasady. Docelowe związki otrzymywano z wydajnością od 40% do 87% (Schemat 68 i 69)^[158]. Podobne reakcje otrzymywania allenów opisano w publikacjach Fenga oraz Koenigsa^[159-160]. W badaniach Koenigsa zastosowano substraty zawierające atom bromu przy wiązaniu podwójnym i diazozwiązki zawierające grupę trifluorometylową^[160]. Feng w przeciwieństwie do Lin i Koenigsa zastosował jako substraty terminalne alkiiny zawierające pierścień aromatyczny z atomem bromu w pierścieniu^[159].



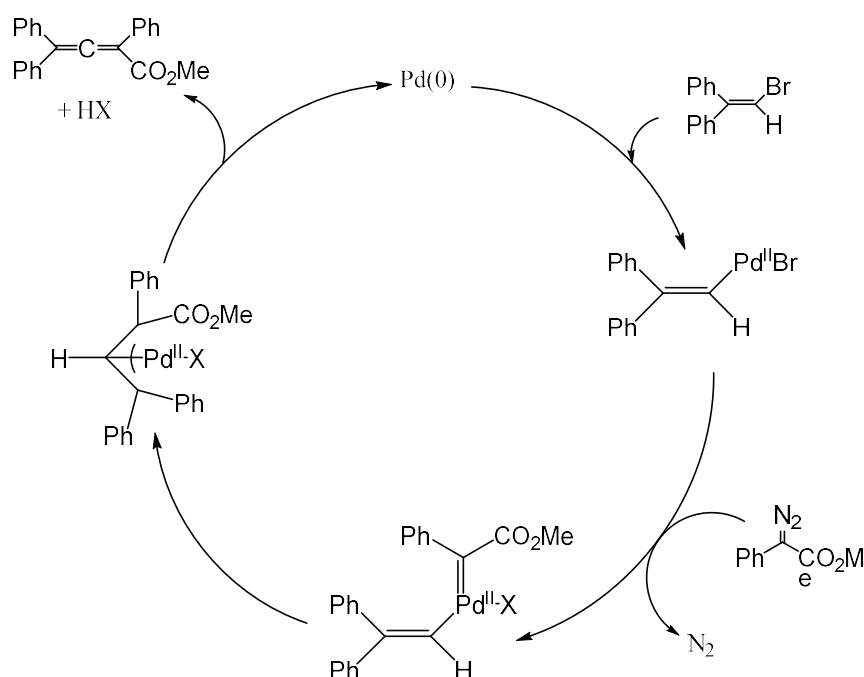
R¹ = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-F₃CC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 3,4-di-MeC₆H₃, 2-MeC₆H₄

R² = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄

R³ = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-F₃CC₆H₄, 4-MeOCC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 3-CF₃C₆H₄, 2-tiofen, 2-naftyl

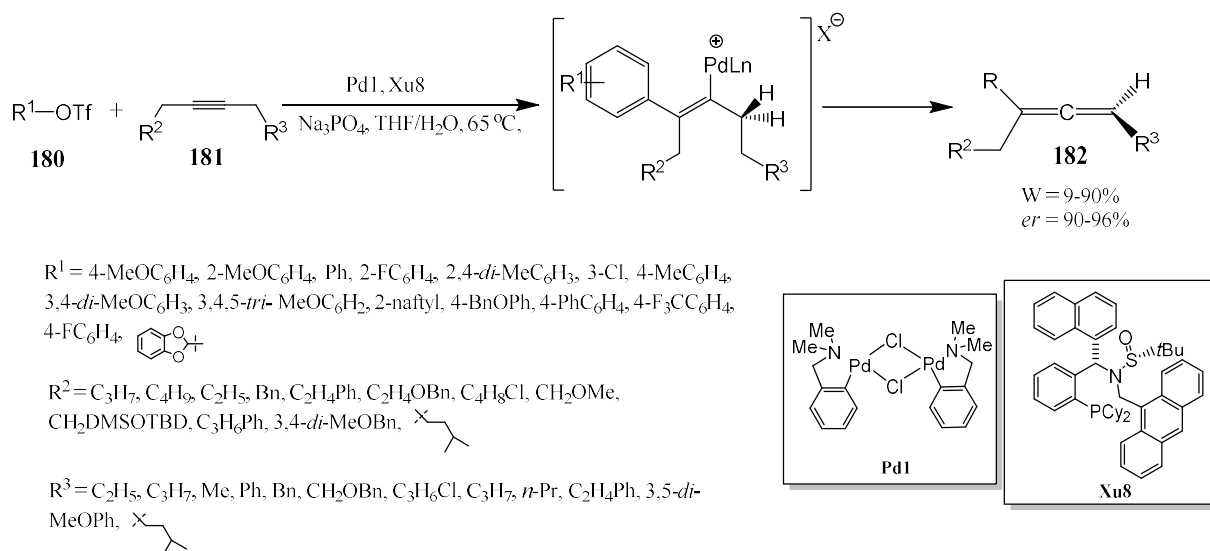
R⁴ = CO₂Me, CO₂Et, CO₂Bn, COEt

Schemat 68



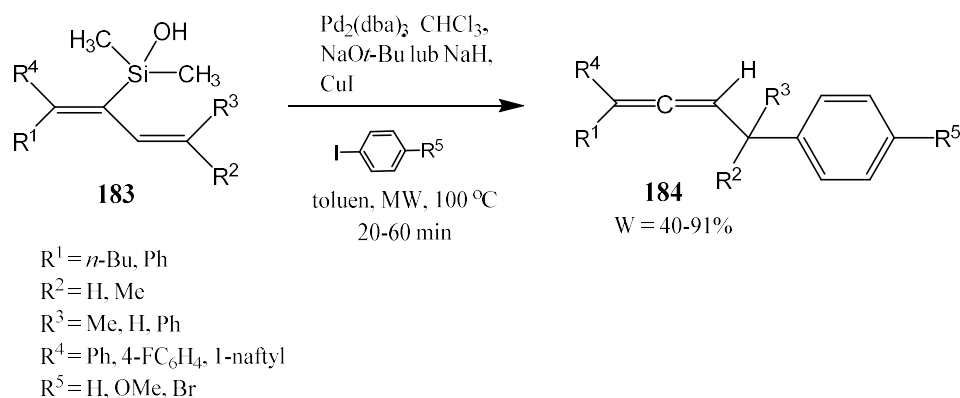
Schemat 69

Heck w 1989 roku opisał reakcje jodków arylowych z alkinami w obecności katalizatora palladowego^[166]. Ten typ reakcji wykorzystywany jest również do otrzymywania allenów^[163-164]. Ciekawe przykłady przedstawione są w pracy zespołu Zhanga. Opisali oni enancjoselektywne otrzymywanie trójpodstawionych allenów **182** w reakcji typu Hecka w temperaturze 65 °C, w obecności katalizatora palladowego Pd1, chiralnego ligandu Xu8 i fosforanu sodu. Wydajności wynosiły 9-90% (Schemat 70)^[162].



Schemat 70

Otrzymywanie allenów w wyniku sprzężenia 1,3-dien-2-ylosilanoli **183** z jodkami aryłowymi jest również znane w literaturze. Reakcje prowadzono w obecności katalizatora $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$, jako aktywatora używano *tert*-butanolanu sodu lub wodoru sodu. W celu zwiększenia reaktywności substratu dodawano jodek miedzi(I). Reakcje prowadzono w temperaturze 100°C . Aby dodatkowo skrócić czas reakcji mieszaninę reakcyjną poddano działaniu mikrofal. Alleny **184** otrzymano z wydajnością 40-91% (Schemat 71)^[167].

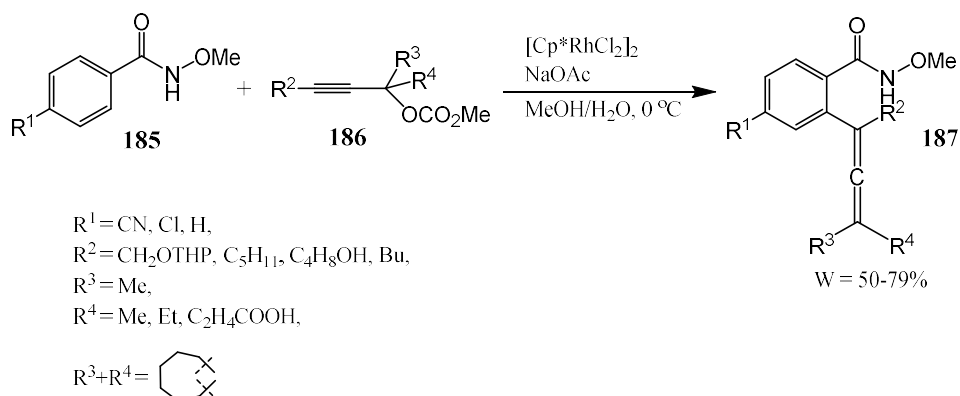


Schemat 71

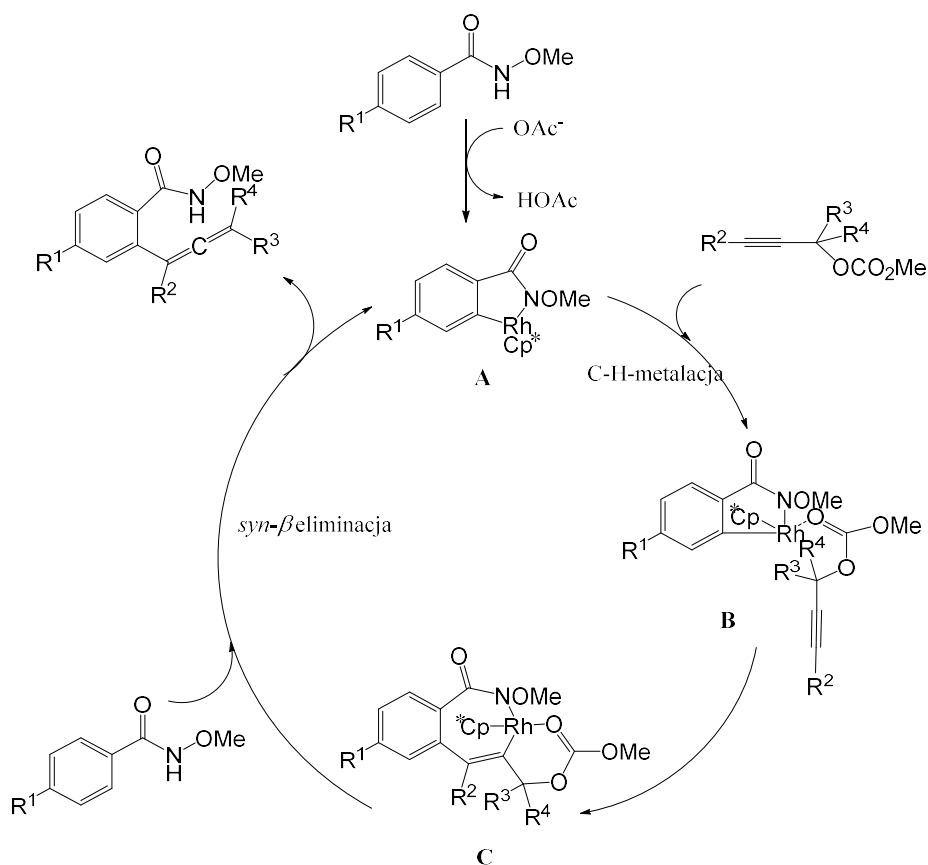
2.2.5.2. Reakcje katalizowane rodem.

W 2015 roku Ma opublikował pracę opisującą otrzymywanie czteropodstawionych allenów **187** w reakcji katalitycznej C-H aktywacji arylowych amidów. Reakcji z eterami propargilowymi poddawano różne aryłowe amidy, a także pochodne pirydyn, pirazoli i tiofenu. Reakcje prowadzono w metanolu z dodatkiem wody, w obecności katalizatora rodowego oraz octanu sodu. Poniższy schemat przedstawia otrzymywanie allenów **187** z

eterów propargilowych **185** i pochodnych *N*-metoksybenzamidu **186** w temperaturze 0 °C. Wydajności reakcji wynosiły od 50% do 79% (Schemat 72 i 73)^[146].



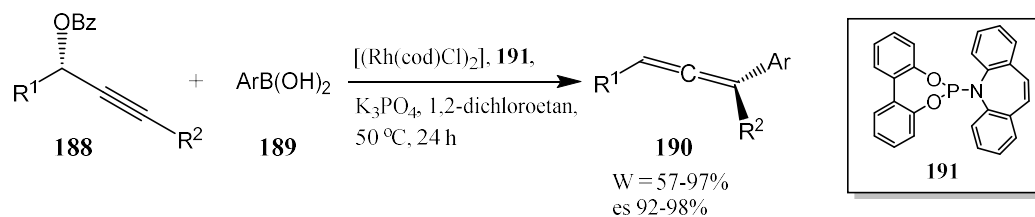
Schemat 72



Schemat 73

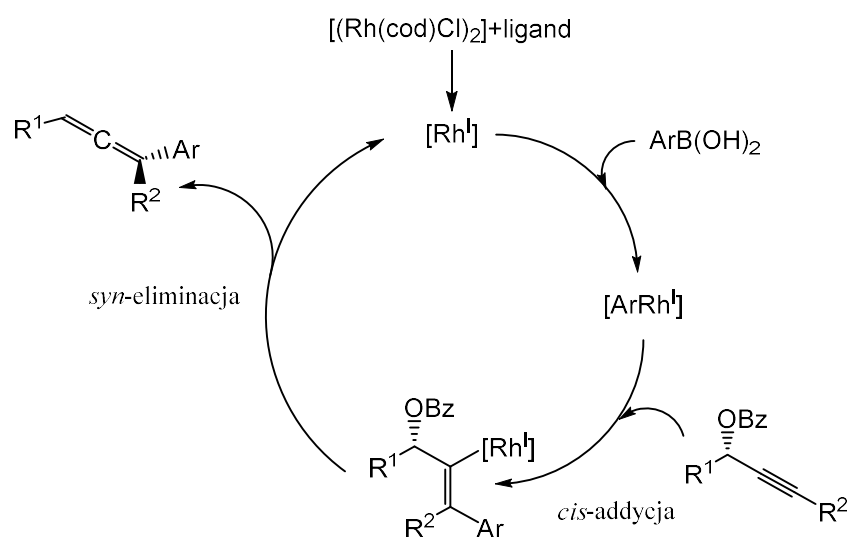
W pracy Carreiry jest wiele przykładów otrzymywania optycznie czynnych trójpodstawionych allenów. Produkty **190** powstawały w reakcjach chiralnych benzoesanów propargilowych **188** i kwasów boronowych **189** w obecności katalizatora rodowego, ligandu

191 i fosforanu potasu jako zasady. Reakcje zachodziły z dobrymi wydajnościami i ponad 90% enancjoselektywnością (Schemat 74 i 75)^[168].



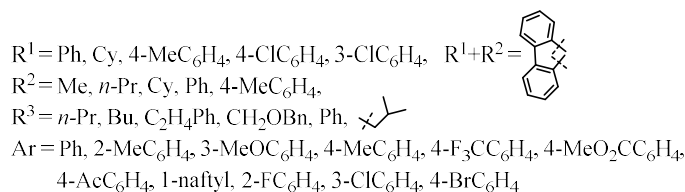
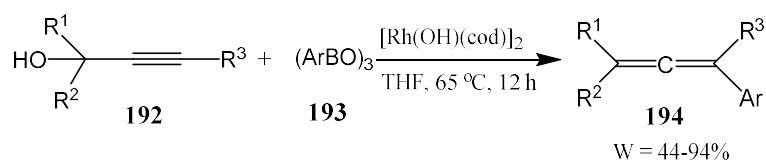
$\text{R}^1 = i\text{-Pr, } t\text{-Bu, C}_6\text{H}_{11}, \text{Et}$
 $\text{R}^2 = \text{C}_3\text{H}_6\text{OBz, CH}_2\text{NPhth, CH}_2\text{OPMB, C}_2\text{H}_4\text{Br,}$
 $\text{Ar} = \text{Ph, 2-MeC}_6\text{H}_4, \text{4-MeOC}_6\text{H}_4, \text{1-naftyli, 4-BrC}_6\text{H}_4, \text{3-BrC}_6\text{H}_4,$
 $\text{4-IC}_6\text{H}_4, \text{4-PhC}_6\text{H}_4, \text{3,4-}di\text{-MeOC}_6\text{H}_3,$

Schemat 74



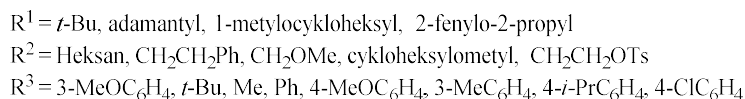
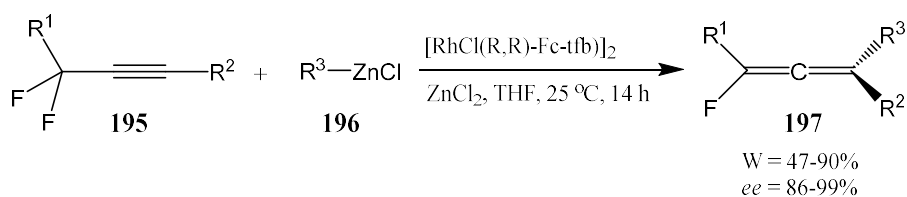
Schemat 75

Dou wraz z zespołem opublikował pracę, w której opisał metodę otrzymywania allenów podobną do tej przedstawionej przez Carreirę. W wyniku reakcji alkoholi propargilowych **192** oraz aryloboroksyn **193** powstały czteropodstawione alleny **194**. Reakcje prowadzono w obecności katalizatora rodowego, w tetrahydrofuranie, w 65 °C. Produkty otrzymano z wydajnościami od 44% do 94% (Schemat 76)^[147].



Schemat 76

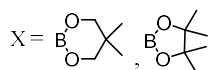
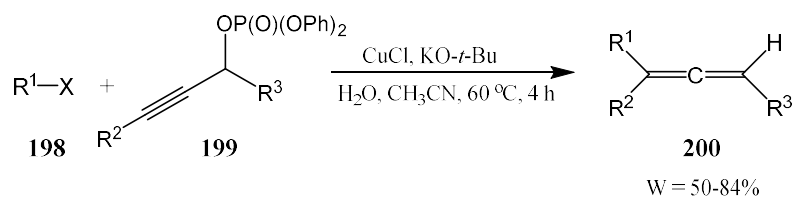
Ciekawe przykłady otrzymywania allenów ze związków arylo- lub alkilocynkowych i difluorków propargilowych można znaleźć w pracy Hayashi. W enancjoselektywnej reakcji katalizowanej kompleksem rodu powstawały czteropodstawione fluorowane alleny **197**. Produkty powstawały z dobrymi wydajnościami i wysoką enancjoselektywnością (Schemat 77)^[169].



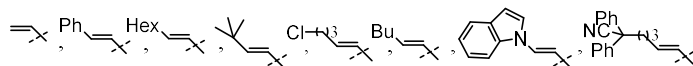
Schemat 77

2.2.5.3. Reakcje katalizowane miedzią.

W literaturze jest wiele publikacji dotyczących otrzymywania allenów z wykorzystaniem katalizatorów miedziowych. W pracach Sawamury opisano otrzymywanie allenów w wyniku reakcji sprzęgania propargilowych fosforanów **199** i arylo- lub alkiloboranów **198**. Reakcje te zachodziły w obecności katalizatora miedziowego i zasady, w temperaturze 60 °C. Powstały w ten sposób alleny trójpodstawione **200**, między innymi ze sprzężonym wiązaniem podwójnym (Schemat 78)^[170-171].



R¹ = Ph, 2-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-F₃CC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-COMe, 4-COOEt,

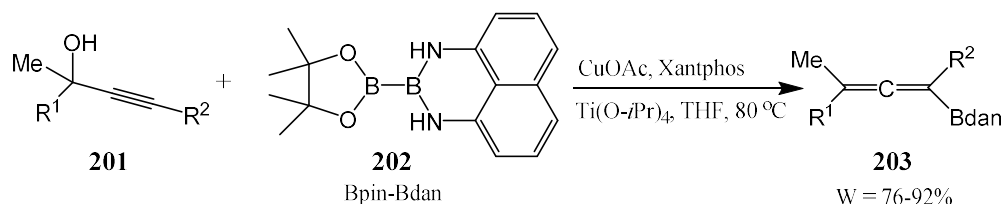


R² = Bu, Me, CH₂OMe, $\begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{C} \end{array}$

R³ = CH₂CH₂Ph, (CH₂)₃OTIPS, *i*-Pr, $\begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{C} \end{array}$

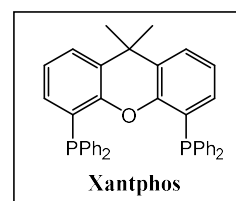
Schemat 78

W 2020 roku Ye opublikował pracę, w której opisał otrzymywanie czteropodstawionych allenylboranów **203** poprzez katalityczne borylowanie alkoholi propargilowych. W reakcji zastosowano katalizator miedziowy, ligand fosforowy – Xantphos oraz izopropanolan tytanu(IV). Produkty powstawały z dobrymi wydajnościami, 76-92% (Schemat 79 i 80)^[172].

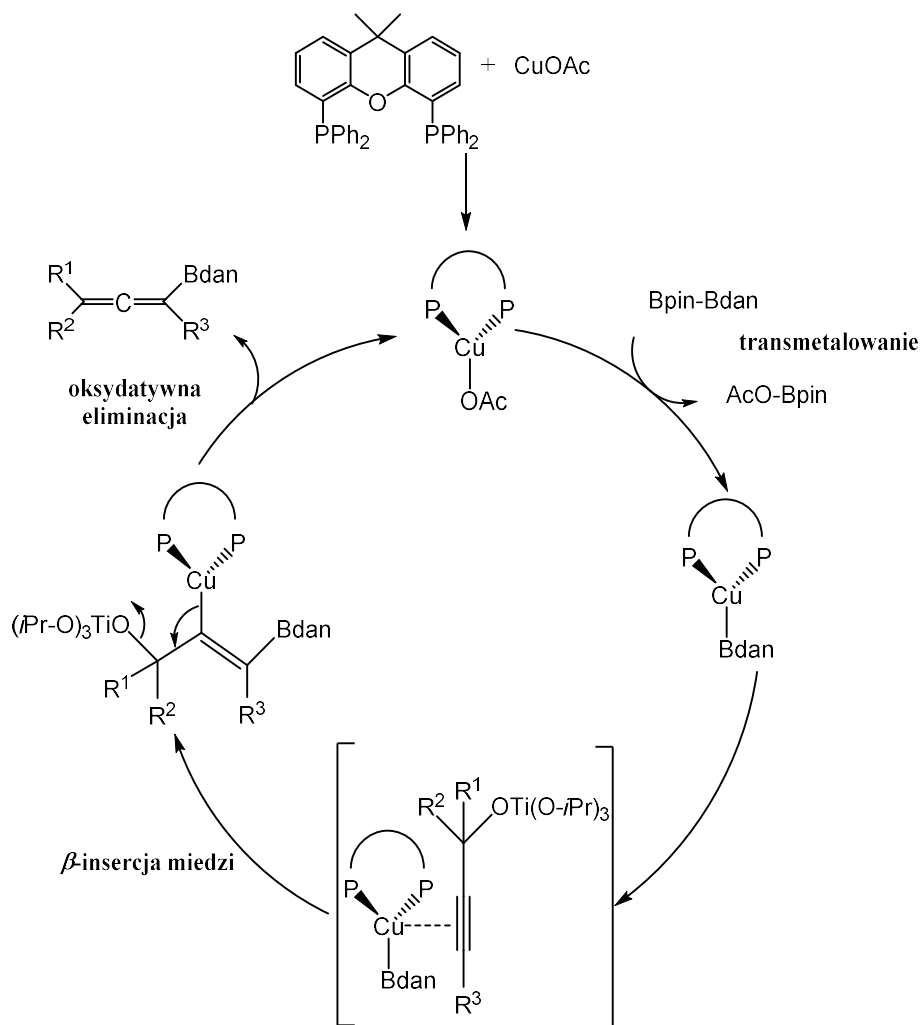


R¹ = Me, Et, *i*-Pr, CH₂CH₂Ph, CH₂COOCH₃, C₂H₄COOCH₃, C₂H₄COOPh

R² = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, *n*-Bu, CH₂Cl, C₅H₁₁, Cy, CH₂Ph

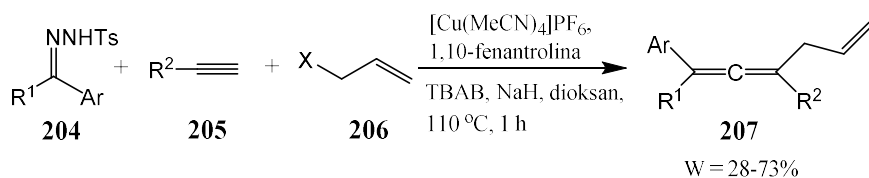


Schemat 79

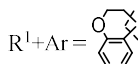


Schemat 80

Wang wraz z zespołem opublikował wiele prac, w których opisał otrzymywanie allenów w reakcjach hydrazonów^{[149][173]} lub diazozwiązków^{[150][174-175]} z terminalnymi alkinami. W 2013 roku ukazała się praca dotycząca otrzymywania allenów trójpodstawionych **207** w reakcji trzykomponentowego sprzęgania pochodnych *N*-tosylohydrazonów **204**, terminalnych alkinów **205** i halogenków allilowych **206**. Reakcje zachodziły w temperaturze 110 °C, w obecności katalizatora miedziowego, bromku *tetra-N*-butyloamoniowego (TBAB) oraz zasady. Produkty powstały ze zróżnicowanymi wydajnościami, 28-73% (Schemat 81)^[176].

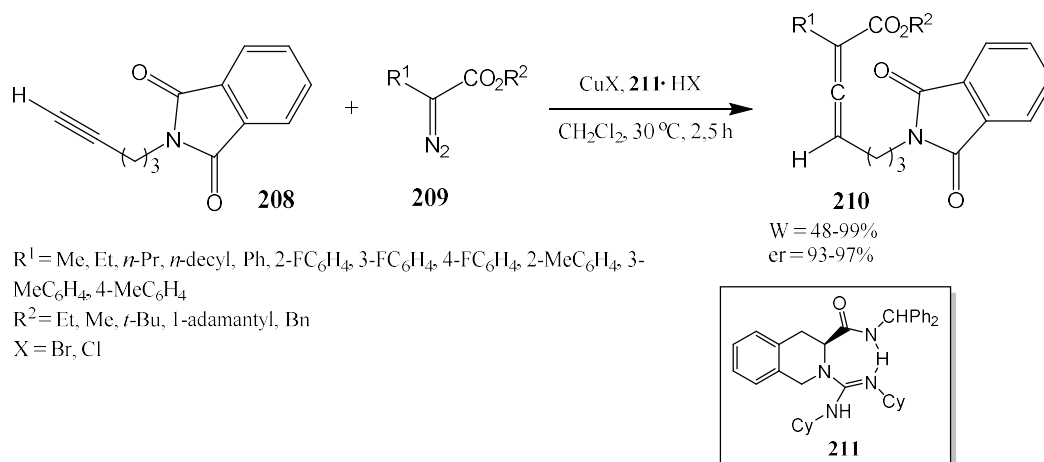


X = I, Br
 R¹ = C₃H₇, Me, Ph, 4-MeC₆H₄, ,
 R² = Ph, 4-FPh, 6-metoksy-2-naftył
 Ar = 2-benzo[d][1,3]dioksol, 3-O₂NC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄



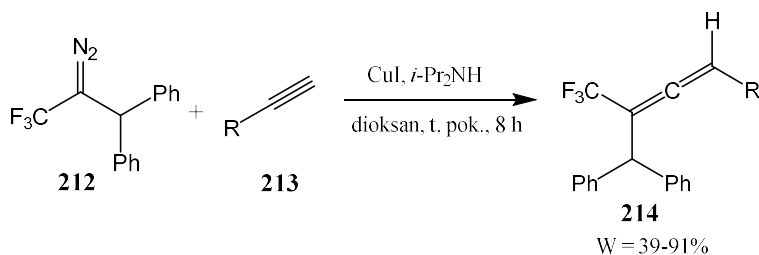
Schemat 81

Otrzymywanie chiralnych allenylowych estrów **210** w reakcji sprzęgania α -diazoestrów **209** z terminalnymi alkinami **208** opisał Feng. Reakcje zachodziły w obecności guanidynowej pochodnej kwasu (*S*)-tetrahydroizochinolino-3-karboksyłowego **211** oraz katalizatora miedziowego – bromku lub chlorku miedzi. Alleny tworzyły się z wydajnościami od 48% do 99% (Schemat 82)^[151].



Schemat 82

Han w 2022 roku opublikował podobną pracę. Opisał otrzymywanie allenów trifluorometylowych **214**, w reakcji sprzęgania diazoalkanów trifluorometylowych **212** z terminalnymi alkinami **213**. Reakcja była prowadzona w temperaturze pokojowej, w obecności jodku miedzi oraz diizopropylaminy. Wydajności reakcji wynosiły od 39% do 91% (Schemat 83)^[177].



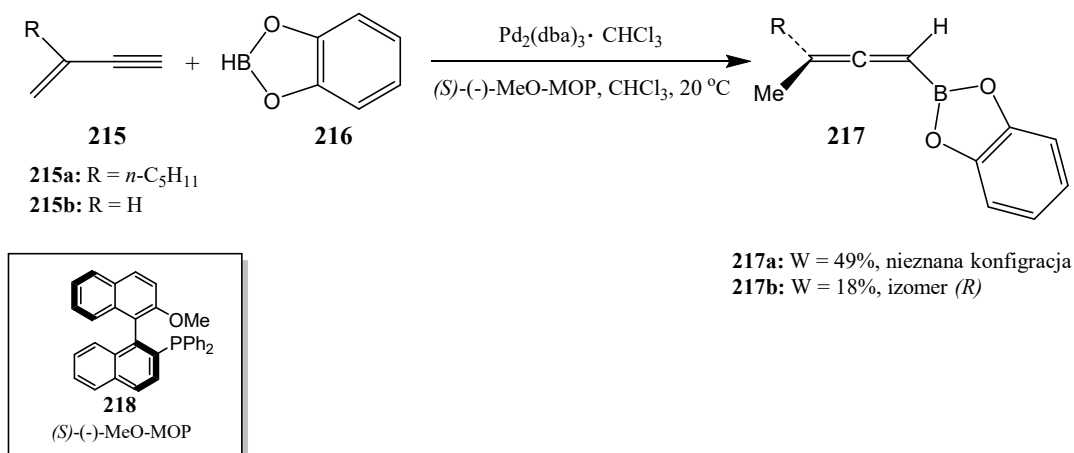
R = Ph, 4-EtC₆H₄, 4-MeC₆H₄, *t*-Bu, *n*-C₅H₁₁, 3-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄,
 4-EtOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, 3-FC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 4-F₃CC₆H₄,
 2-naftyl, CO₂Et, 2-tiofen, 9-fenantren

Schemat 83

2.2.6. Reakcje addycji do enynów.

Alleny można również otrzymywać w wyniku addycji nukleofilowej lub katalitycznej do substratów zawierających sprzężone wiązania potrójne oraz podwójne. Hayashi w 1993 roku opisał otrzymywanie optycznie czynnego allenylboranu **217** w reakcji hydroborowania but-1-en-3-ynu **215**. Reakcja prowadzona była w obecności katalizatora palladowego oraz ligandu fosfoniowego **218**. W wyniku reakcji substratu **215a** otrzymano mieszaninę dwóch produktów z sumaryczną wydajnością 56%. Powstał allen o nieznannej konfiguracji oraz dien. Z substratu **215b** otrzymano allen o konfiguracji (*R*), z wydajnością 18% (Schemat 84)^[178].

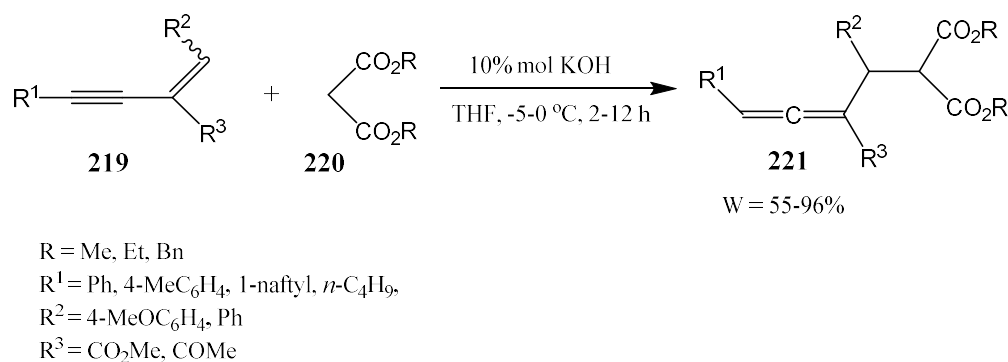
Podobną pracę Hayashi opublikował również w 2006 roku. Otrzymywał aleny w reakcji hydrosililowania 5,5-dimetylo-1-heks-3-ynu trichlorosilanem. Reakcja również była prowadzona w obecności katalizatora palladowego, a także ligandu fosfometalocenowego. Wydajności były znacznie lepsze niż dla powyższego hydroborowania. Sięgały 87% w przypadku prowadzenia reakcji w temperaturze 0 °C przez 72 godziny i zastosowaniu ligandu fosfaferrocenowego oraz katalizatora [PdCl(π-C₃H₅)₂]^[179].



Schemat 84

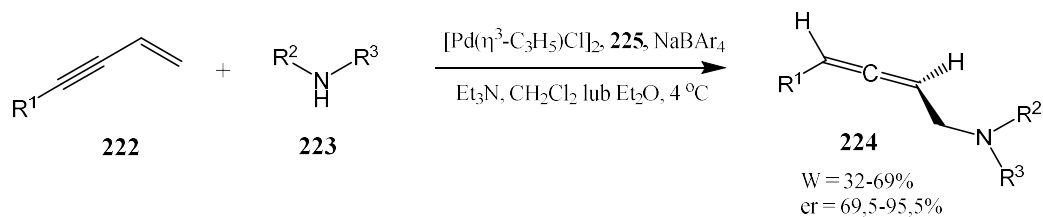
Zhang wraz z zespołem opublikował pracę, w której opisał otrzymywanie allenów trójpodstawionych **221** w addycji nukleofilowej malonianu **220** do 1,3-sprzężonych enynów **219** zawierających grupę ketonową lub estrową. Reakcja była prowadzona w łagodnych warunkach, w obecności wodorotlenku potasu w THF-ie, w obniżonej temperaturze (Schemat 85). Gdy autorzy zastąpili malonian 4-metylotiofenolem zaobserwowali powstawanie 1,3-dienu (z 99% wydajnością) zamiast allenu^[180].

Pracę, w której trójpodstawione alleny również otrzymano w wyniku reakcji addycji malonianu do 1,3-sprzężonych enynów opublikował Feng. Wykorzystał w swojej syntezie malonian dietylu oraz enyny zawierające grupę ketonową. Reakcje prowadził w obniżonej temperaturze, w obecności kompleksu skandu(III) oraz ligandu – pochodnej kwasu (*S*)-(-)-2-piperydynokarboksylowego. Alleny ketony zostały otrzymane z wydajnościami 59-98% i 97-99% nadmiarami enancjomerycznymi^[181].



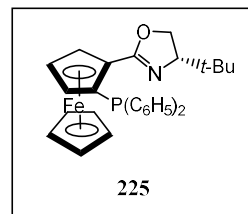
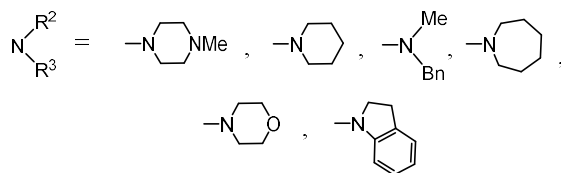
Schemat 85

Ciekawe przykłady katalitycznej addycji do enynów podał Malcolmson wraz z zespołem. Opisał otrzymywanie chiralnych allenylowych amin **224** w reakcji 1,4-hydroaminowania sprzężonych enynów **222**. Reakcję prowadzono w obecności katalizatora palladowego oraz w obecności ligandu ferrocenowego. Alleny otrzymano z wydajnościami od 32% do 69% (Schemat 86)^[182].



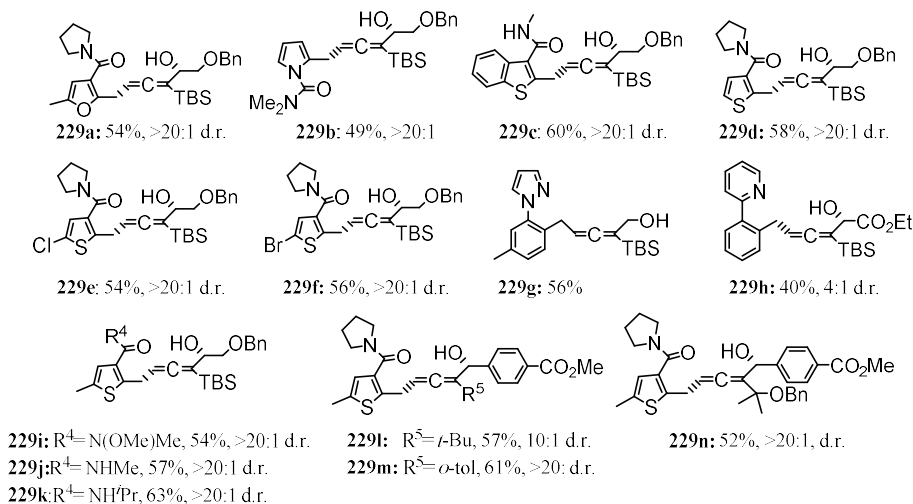
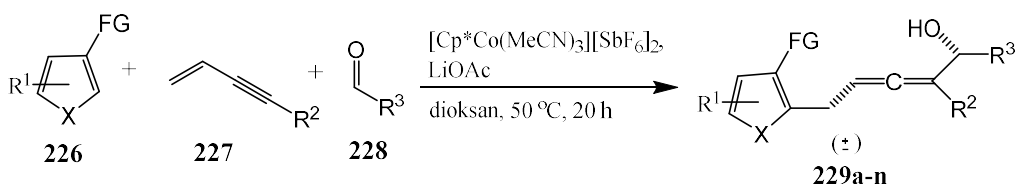
Ar = 3,5-bis-(trifluorometylo)fenyl

R¹ = 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeO₂CC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 2-naftyl, 3-pirydynyl



Schemat 86

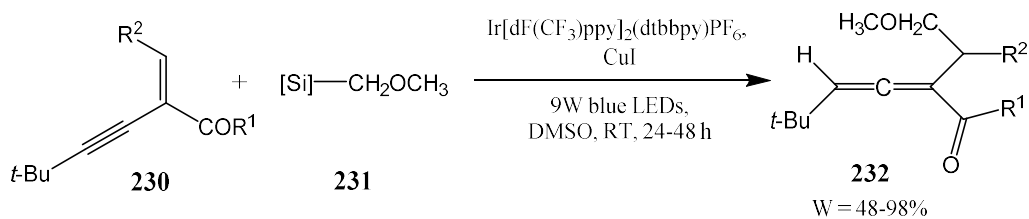
W ostatnich latach pojawiła się publikacja, w której Ellman wraz z zespołem opisali stereoselektywną syntezę allenów w katalizowanej kobaltem trzykomponentowej addycji związków heterocyklicznych **226** oraz aldehydów **228** do 1,3-sprzężonych enynów **227**. W wyniku reakcji autorzy uzyskali allenylowe alkohole **229** z przyłączoną grupą tributylsililową (Schemat 87). Alleny te były następnie poddane reakcjom cyklizacji w obecności azotanu srebra dając dihydrofurany^[183]. Alternatywnie, w wyniku przegrupowania [1,3]-Brooka^[184] allenylowych alkoholi i następczej reakcji z fluorkiem *tetra*-butyloamoniowym otrzymano nowe allenylowe alkohole pozbawione ugrupowania sililowego^[183].



Schemat 87

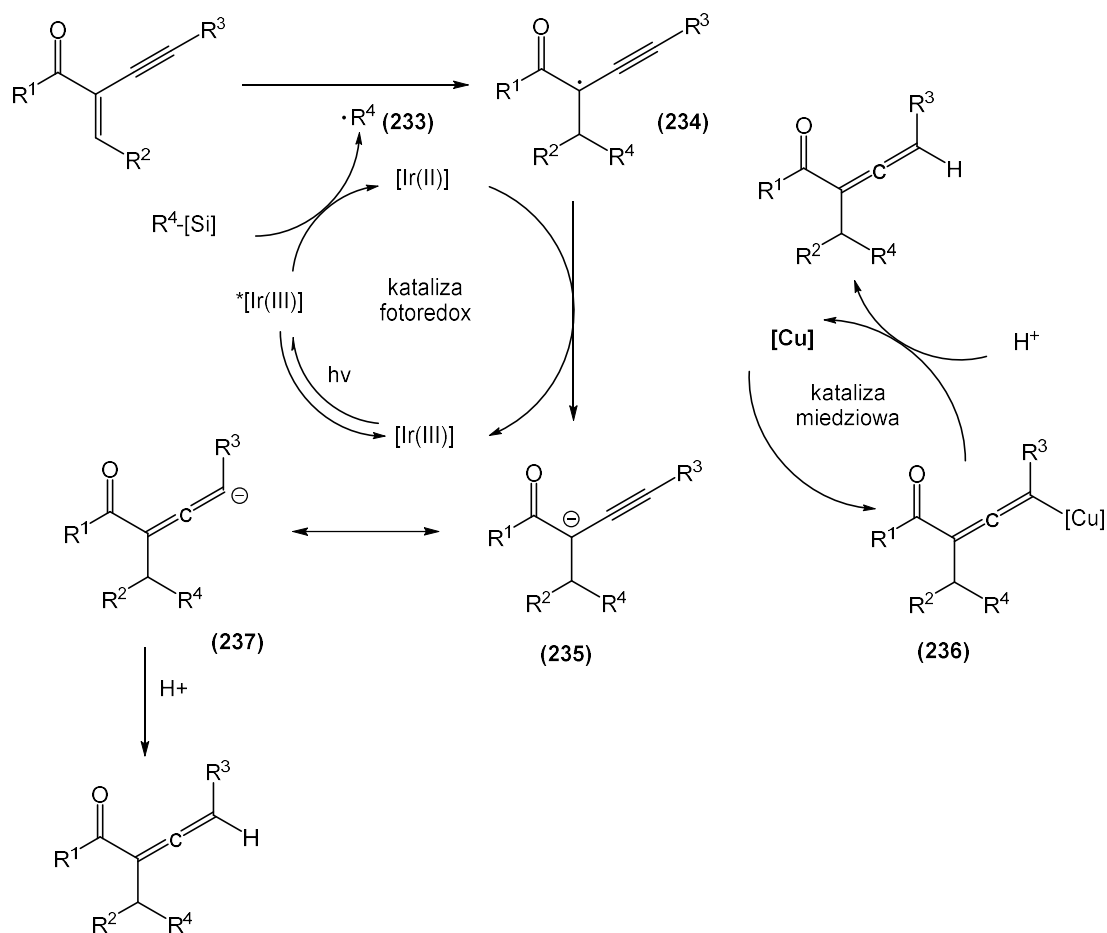
2.2.7. Reakcje fotochemiczne.

Nowe podejście do otrzymywania allenów wraz z zespołem zaproponował Fang. Opublikował w 2021 roku pracę, w której opisał fotochemiczne otrzymywanie trójpodstawionych allenylowych ketonów w reakcji 1,3-enynów i metoksymetylenowego krzemianu. Reakcja najlepiej zachodziła w obecności katalizatora miedziowego – jodku miedzi oraz fotokatalizatora irydowego(III) w obecności dziewięciowatowych niebieskich lamp LED (Schemat 88). Mechanizm reakcji zaproponowany przez autorów rozpoczyna się od utleniania krzemianu (SET) przez naświetlanie katalizatora irydowego(III). Prowadzi to do powstania kompleksu irydu(II) i utworzenia rodnika alkilowego **233**. Rodnik ten przyłącza się do 1,3-enynu tworząc rodnik propargilowy **234**, który może utlenić zredukowany wcześniej katalizator irydowy regenerując go i utworzyć karboanion propargilowy **235**. W obecności katalizatora miedziowego może powstać allenylowy kompleks miedzi **236**. W przypadku nieobecności katalizatora miedziowego w środowisku reakcji, karboanion propargilowy może izomeryzować do karboanionu allenylowego **237**. W wyniku protonowania allenylowego kompleksu miedzi oraz karboanionu allenylowego powstają alleny (Schemat 89)^[34].



R¹ = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-tiofen, Me, 4-ClC₆H₄,
 R² = 4-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-naftyl, Me, Ph

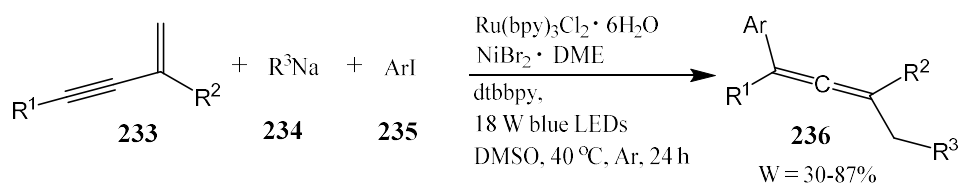
Schemat 88



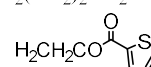
Schemat 89

W tym samym roku ukazały się dwie podobne publikacje Li^[35] oraz Lu^[36]. W pracach tych opisano badania dotyczące otrzymywania czteropodstawionych allenów zawierających grupę sulfonową. Związki otrzymano w trzykomponentowej fotokatalitycznej reakcji 1,3-enynów, soli sulfinowych oraz halogenków arylowych. W swojej pracy Li użył fotokatalizatora rutenowego (Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O), katalizatora niklowego (NiBr₂·DME), ligandu (dtbbpy) oraz 18-watowych niebieskich lamp LED. Autor otrzymał wiele różnie podstawionych allenów

236, z wydajnościami od 30% do 87% (Schemat 90)^[35]. Natomiast Lu wraz z zespołem zastosowali jako fotokatalizator 4CzIPN, katalizator niklowy (NiCl₂·glyme), ligand (di-OMebpy) oraz 30-watowe niebieskie lampy LED. Alleny powstały z wydajnościami 29-75%^[36].



R¹ = 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeOCC₆H₄, 2-naftyl, 3-pirydył, CH₂(CH₂)₄CH₃, CH₂(CH₂)₂CH₂Cl, CH₂NHCOPh, CH₂NHTs, CH₂CH₂OH, CH₂(CH₂)₂CH₂OH, C₂H₄OCOCH=CHPh, C₃H₆OCOPh, C₃H₆COOCH₂Ph, Bu, pochodna estronu,



R² = Me, Ph, H,

R³ = Ts, SO₂-4-FC₆H₄, SO₂-4-ClC₆H₄, SO₂-4-BrC₆H₄, SO₂-4-CF₃C₆H₄, SO₂-3-pirydylosulfinian, SO₂-3,5-*di*-ClC₆H₃, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂COOMe, SO₂-2-MeC₆H₄, SO₂-2-ClC₆H₄, SO₂-2-naftyl, SO₂-2-tiofenyl, cyklopropanosulfinian, 2,3-dihydrobenzofuranyl

Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-AcOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-F₃CC₆H₄, 4-NCC₆H₄, 4-CHOC₆H₄, 4-CH₃OCC₆H₄, 4-EtOCC₆H₄, 3,5-*di*-MeC₆H₃

Schemat 90

W 2022 ukazała się kolejna praca tego typu. Zheng wraz ze współpracownikami opisał otrzymywanie czteropodstawionych allenylowych ketonów z przyłączoną grupą sulfonową. Podobnie jak we wcześniej opisanych pracach, do reakcji wykorzystano 1,3-enyny oraz sól sulfoniową. Zamiast halogenków arylowych zastosowano natomiast fluorek benzoilu lub jego pochodne. Fotokatalizatorem reakcji był *N*-heterocykliczny karben (NHC), katalizatorem metalicznym kompleks irydu [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆, a użytą zasadą węglan cezu. Autorzy otrzymali w ten sposób między innymi alleny będące analogami cholesterolu, telmisartanu oraz kwasu mefenamikowego. Związki te otrzymano z wydajnościami odpowiednio 58%, 85% i 61%^[37].

2.3. PODSUMOWANIE CZĘŚCI LITERATUROWEJ.

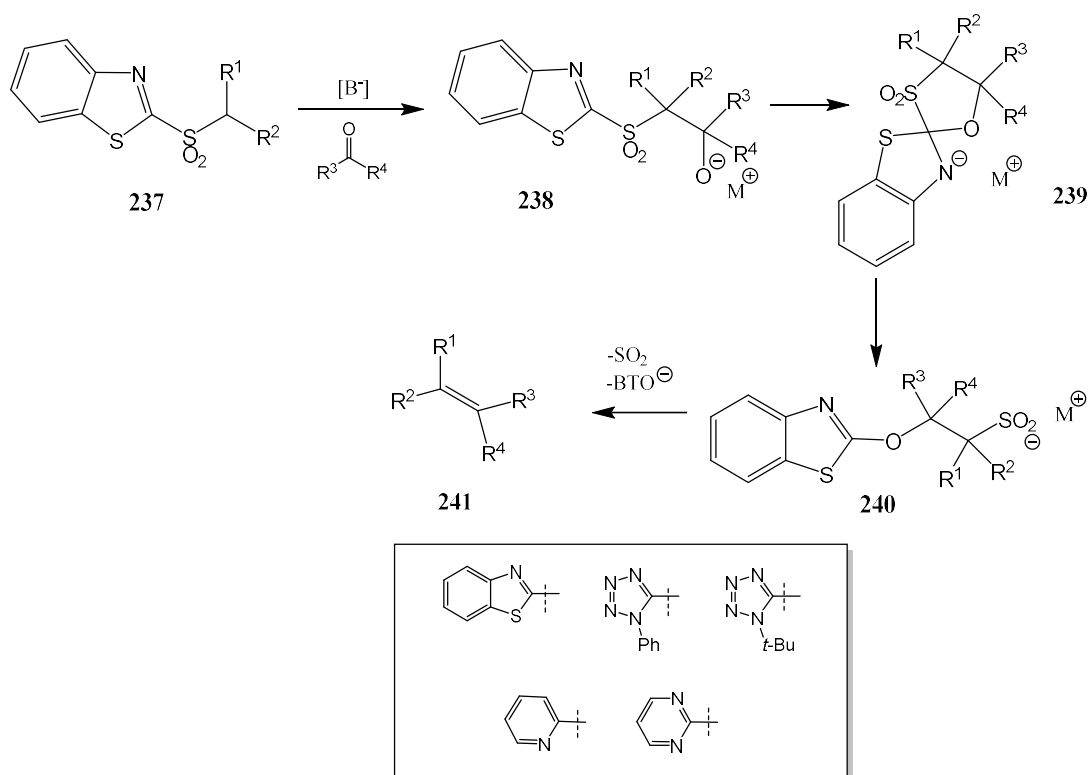
W literaturze opisano wiele metod otrzymywania allenów, głównie z alkoholu propargilowego lub jego pochodnych. Zwykle były to reakcje: przegrupowania, katalizowane metalami przejściowymi lub substytucje nukleofilowe. Z punktu widzenia planowanych przeze badań istotne są zasadowe reakcje eliminacji. Mechanizm tych reakcji jest jednak odmienny od mechanizmu przewidywanego dla reakcji, które zamierzałam przeprowadzić. W reakcjach eliminacji opisanych w literaturze, jedno wiązanie podwójne wchodzące w skład allenu powstawało w wyniku tworzenia enolu, drugie natomiast powstawało w wyniku odłączenia grupy odchodzącej, inicjowanego najczęściej deprotonowaniem, redukcją sulfonu lub sulfotlenku lub wymianą halogen-metal. W związku z tym, znane metody syntezy allenów poprzez eliminację wykorzystują silne zasady, (LDA, *n*-BuLi), mało ekonomiczne reagenty (SmI_2) lub mało dostępne substraty, które zwykle muszą już zawierać jedno wiązanie podwójne układu allenowego. Szczególnie eliminacja stereoselektywna wymaga wysoce sfunkcjonalizowanych substratów, takich jak reagenty winyloselenowe z dodatkową grupą boranową w pozycji allilowej, opracowane przez Aggarwala.

W przypadku planowanej przeze mnie metody, po etapie tworzenia enolu miałyby zachodzić również przegrupowanie Smilesa, a następnie eliminacja grupy $-\text{SO}_2$ oraz $-\text{HetO}^-$, najprawdopodobniej w bardzo łagodnych warunkach. Dodatkowo, β -ketosulfony wydawały się substratami prostymi, łatwymi do otrzymania i funkcjonalizacji, co przekładałoby się na strukturalne zróżnicowanie docelowych allenów.

3. BADANIA WŁASNE

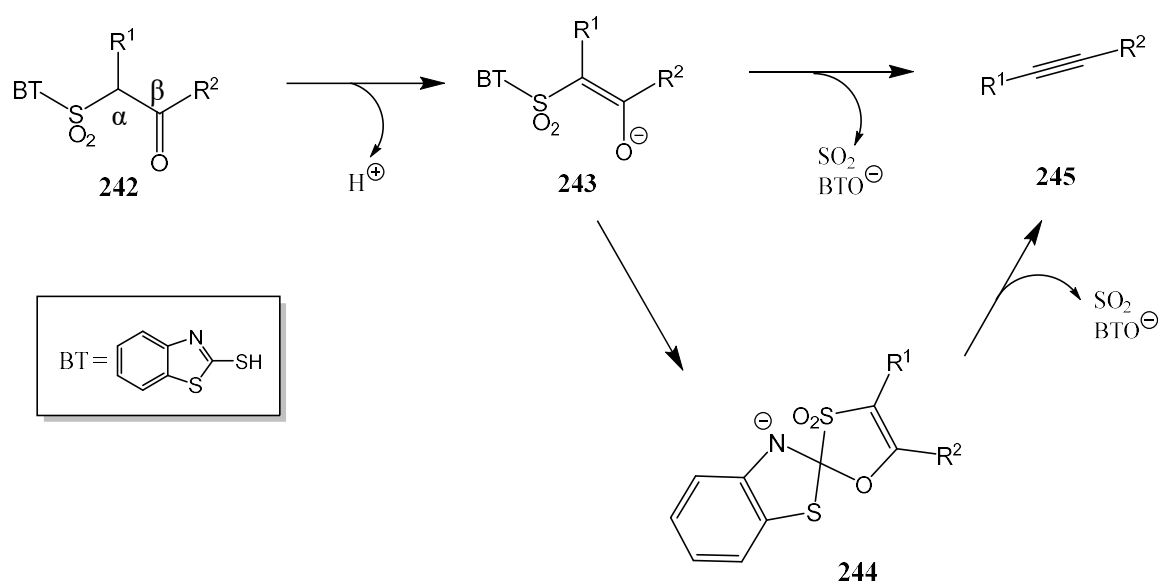
3.1. WPROWADZENIE DO BADAŃ WŁASNYCH.

Klasyczna olefinacja Julia, zwana olefinacją Julia-Lythgoe, opisana w 1973 roku przez Marca Julia i rozwinięta przez Lythgoe oraz Kocińskiego, opiera się na reduktywnej eliminacji grupy sulfonowej i alkoksyłowej lub *O*-acyłowej, z β -alkoholanowych lub β -*O*-acyłowych sulfonów. Substraty otrzymuje się w wyniku ataku nukleofilowego anionu arylosulfoniowego na aldehydy w obecności amalgamatu sodu^{[126][185-186]}. Nowy wariant klasycznej reakcji Julia, reakcja Julia-Kocińskiego opracowana przez Silvestra Julia oraz Philipa Kocińskiego, polega na addycji karboanionu, zawierającego w pozycji α heteroarylowy sulfon, z pierścieniem: benzotiazolowym, pirydynowym, pirymidynowym, 1-fenyl-1*H*-tetrazolowym, lub butylotetrazolowym, do związków karbonylowych, w obecności silnej, nienukleofilowej zasady, jak LDA, KHMDS lub NaHMDS. Następnie zachodzi wewnątrzcząsteczkowy atak ujemnie naładowanego atomu tlenu na atom węgla w pierścieniu heterocyklicznym, do którego przyłączona jest grupa -SO₂-, oraz przegrupowanie Smilesa^[187]. Na końcu ma miejsce antyperiplanarna eliminacja dwutlenku siarki oraz benzotiazolanu, z wytworzeniem alkenu **241** (Schemat 91)^[14-16].



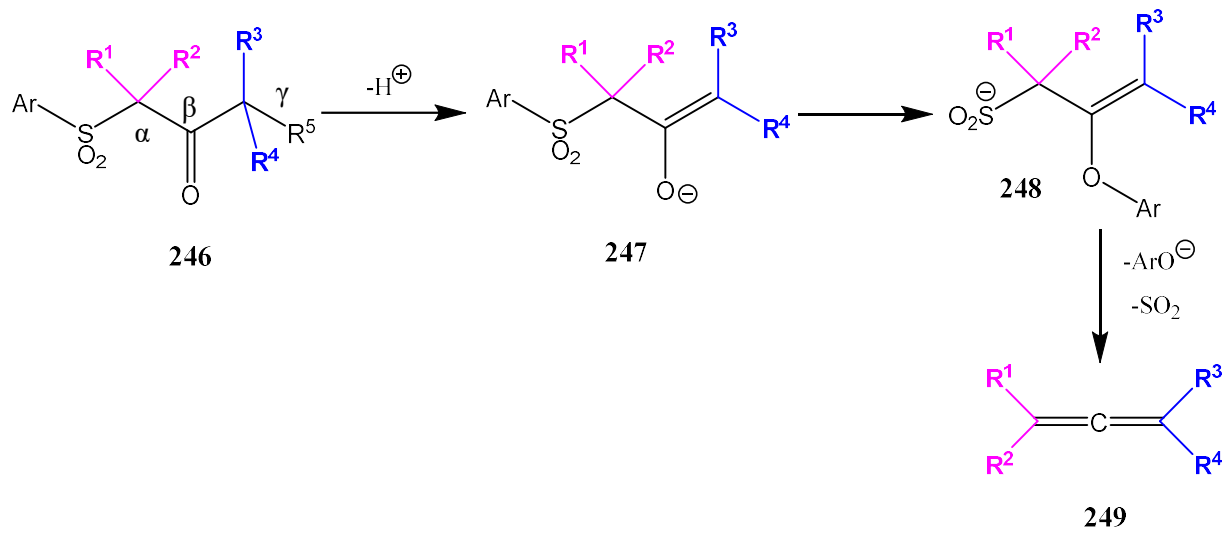
Schemat 91

Rozwinięciem metody Julia-Kocińskiego były prace Jørgensena, w których jako substraty zastosowano β -ketosulfony. Reakcje przeprowadzone przez Jørgensena przebiegały podobnie do opisanych wcześniej dla sulfonów heteroarylowych zawierających w swojej strukturze benzotiazol, chlorobenzotiazol lub tetrazol oraz trzeciorzędowy atom węgla w pozycji α . W przeciwieństwie do reakcji Julia-Kocińskiego charakteryzowały się tym, że zachodziły z wytworzeniem heteroaryloenolanu **243**, ponadto przebiegały w łagodnych warunkach, z wykorzystaniem zasad takich jak: Na_2CO_3 , NaHCO_3 lub K_2CO_3 oraz bez stosowania metali. Ze względu na rodzaj użytych przez Jørgensena substratów, w wyniku reakcji można było otrzymywać alkiny **245** (Schemat 92)^[188-191].



Schemat 92

W moich badaniach planowane było otrzymanie β -ketosulfonów heteroarylowych i poddanie ich eliminacji do allenów w reakcjach podobnych do opisanych przez Jørgensena. β -Ketosulfony heteroarylowe, które zamierzałam otrzymać miały jednak zawierać czteropodstawiony atom węgla w pozycji α , a nie trzypodstawiony jak w przypadku prac Jørgensena. Przewidywany przebieg reakcji był następujący. W wyniku działania zasady, ketosulfon miał się przekształcić w ketoenolan. Aby deprotonowanie mogło zajść, przynajmniej jeden podstawnik w substracie, musiałby być atomem wodoru ($\text{R}^5 = \text{H}$). Następnie, wewnątrzcząsteczkowy atak nukleofilowy enolanowego atomu tlenu na pierścień heterocykliczny powinien prowadzić do przegrupowania Smilesa z **247** do **248**, analogicznie jak w przypadku reakcji Julia-Kocińskiego. Dalsza eliminacja cząsteczki SO_2 oraz anionu HetO^- prowadziłyby do otrzymania allenu, mogącego zawierać różne podstawniki (Schemat 93).



Schemat 93

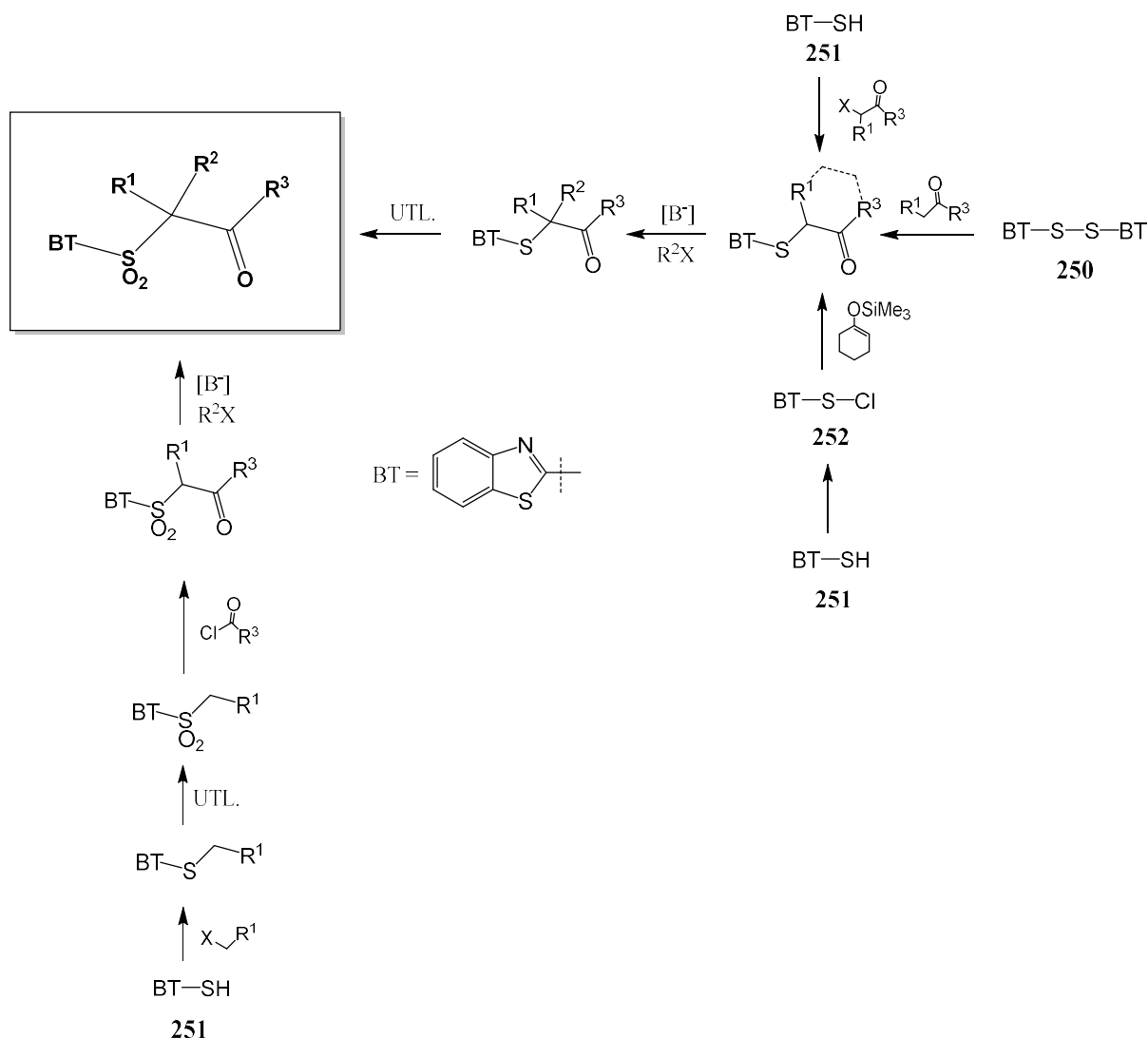
3.2. SYNTEZA SUBSTRATÓW.

3.2.1. Synteza β -ketosulfonów zawierających grupę benzotiazolową

Badania rozpoczęłam od sprawdzenia możliwości otrzymania allenów z substratów zawierających w swojej strukturze benzotiazol. Ten układ heterocykliczny został wybrany ze względu na jego częste wykorzystanie w reakcjach eliminacji do alkinów, opisanych przez Jørgensena^{[189][191]}. Aby eliminacja z ketosulfonów do allenów była możliwa, moje substraty powinny mieć czteropodstawiony atom węgla w pozycji α oraz atom wodoru, który będzie usuwany w reakcji eliminacji, przy węglu γ (Schemat 93).

Znane literaturowo β -ketosulfony otrzymywano głównie w wyniku utleniania odpowiednich β -ketosulfidów oraz w reakcjach chlorków kwasowych z sulfonami^[192]. Publikacji, w których opisano syntezę β -ketosulfonów zawierających czteropodstawiony atom węgla α jest niewiele^[193]. Częściej można znaleźć reakcje otrzymywania związków podobnych – sulfonoestrów^[194-195].

Na poniższym schemacie (Schemat 94) przedstawiłam stosowane przeze mnie metody syntezy β -ketosulfonów. Związki te otrzymywałam w reakcjach alkilowania i utleniania ketosulfidów, otrzymanych wcześniej z chloro- lub bromoketonów i 2-merkaptobenzotiazolu **251** oraz w reakcjach alkilowania ketosulfonów uzyskanych w reakcji sulfonów i chlorków kwasowych. Ketosulfidy otrzymałam również w reakcji di(2-benzotiazolo)disulfidu **250** z ketonem oraz chloro-2-merkaptobenzotiazolu **252**, z trimetylosililowym enolem heksanonu.



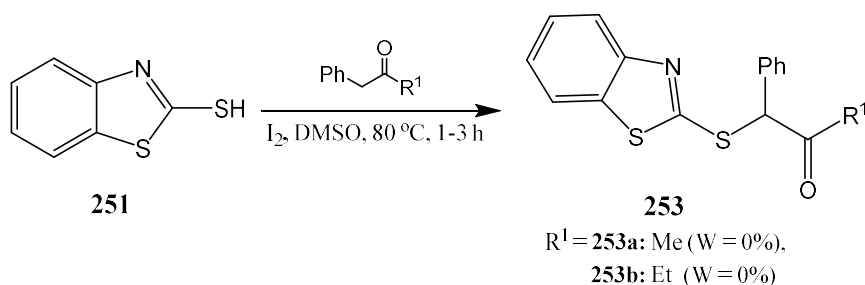
Schemat 94

3.2.1.1. Otrzymywanie ketosulfidów w reakcji halogenoketonów z 2-merkaptobenzotiazolem.

Reakcja 2-merkaptobenzotiazolu z α -chloro- i α -bromoketonami jest znana w literaturze. Zazwyczaj przeprowadza się ją w obecności węglanu potasu^[196] lub trietyloaminy^{[193][197]}. Jednakże opisane jest głównie otrzymywanie związków zawierających jako podstawnik R^1 , grupę arylową (związki wykorzystywane m.in. przez Jørgensena)^{[193][198]}. Prac, w których opisano otrzymywanie ketosulfidów benzotiazolowych w reakcji z halogenoketonami, gdzie podstawnikiem R^1 byłaby grupa alkilowa zawierająca proton, jest niewiele^[197].

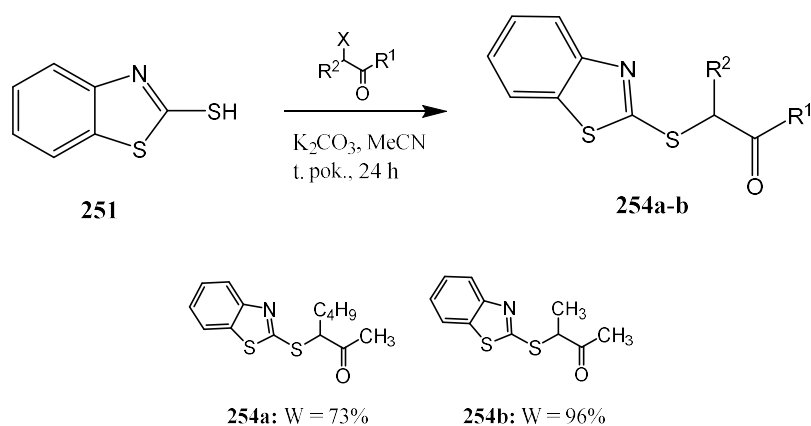
Inną znaną metodą otrzymywania ketosulfidów jest reakcja z wykorzystaniem jodu w DMSO, w podwyższonej temperaturze, polegająca na wygenerowaniu *in situ* jodoketonu^[199]. Przeprowadziłam reakcje ketonu benzylo-metylowego i benzylo-etylowego z 2-

merkaptobenzotiazolem **251** w warunkach opisanych przez Prabhu - w obecności jodu w DMSO, w 80 °C. Jednakże podstawiony β -ketosulfid **253** nie powstał (Schemat 95).



Schemat 95

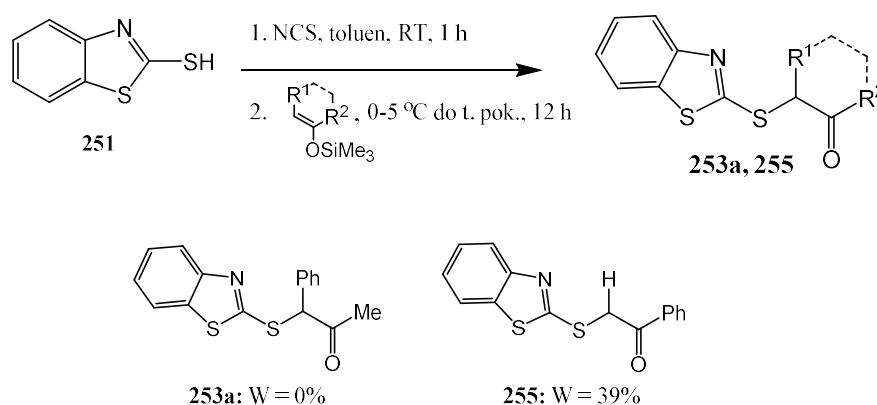
Postanowiłam otrzymać ketosulfidy **254** przeprowadzając reakcje alkilowania 2-merkaptobenzotiazolu **251** z wykorzystaniem handlowo dostępnych halogenoketonów, w obecności węgla potasu w acetonitrylu, w temperaturze pokojowej. Wydajności wynosiły 73% dla reakcji z 3-bromoheptan-2-onem oraz 96% dla reakcji z 3-chlorobutan-2-onem (Schemat 96). Jak się okazało w trakcie dalszych badań, zastosowanie w reakcji halogenoketonów z grupą halogenową przy drugorzędowym węglu α (jak na poniższym przykładzie), jest bardziej korzystne niż użycie halogenu przy pierwszorzędowym węglu α . W ten sposób możliwe jest uzyskanie ketosulfidu z trójpodstawionym węglem α . Należy, więc wykonać tylko jedno alkilowanie, zamiast dwóch, aby otrzymać docelowy β -ketosulfid z czteropodstawionym węglem α . Sumaryczna wydajność takiej syntezy jest również wyższa przy zastosowaniu drugorzędowego halogenku.



Schemat 96

3.2.1.2. Reakcja chlorku 2-merkaptobenzotiazolu z eterami sililowymi.

Ketosulfidy **253a** i **255** próbowałam również otrzymać w reakcji chloro-2-merkaptobenzotiazolu z enolami zabezpieczonymi grupą trimetylosililową. Próby te prowadziłam jako reakcje *one pot*, chlorek generowałam działając na 2-merkaptobenzotiazol **251** NCS-em w toluenie, w temperaturze pokojowej. Następnie, po obniżeniu temperatury do 0-5 °C, dodawałam zabezpieczony enol. Po ogrzaniu do temperatury pokojowej reakcja była prowadzona przez 12 godzin. Niestety, reakcja z wykorzystaniem zabezpieczonego ketonu benzylo-metylowego nie powiodła się. W reakcji wykorzystany był otrzymywany *in situ* zabezpieczony grupą trimetylosililową enol ketonu benzylo-metylowego. Aby sprawdzić, czy miało to wpływ na przebieg reakcji, przeprowadziłam również reakcję z wykorzystaniem zabezpieczonego grupą trimetylosililową enolu acetofenonu, również generowanego *in situ*. W tym przypadku otrzymałam produkt z wydajnością 39% (Schemat 97).

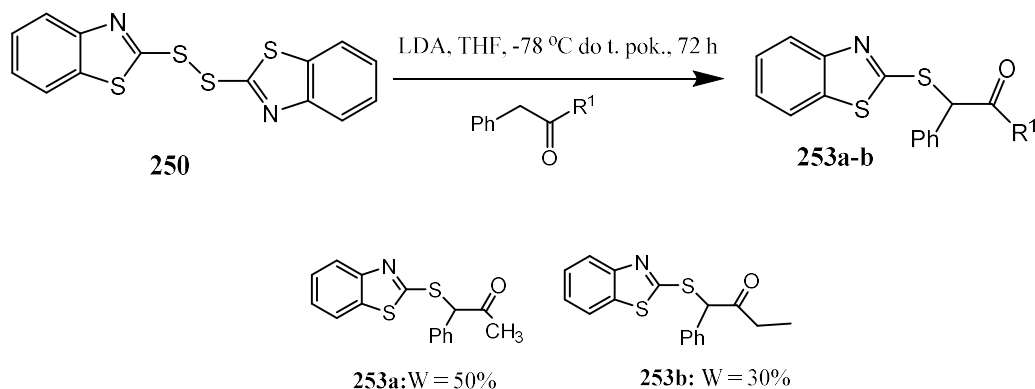


Schemat 97

3.2.1.3. Otrzymywanie ketosulfidów w reakcji di(2-benzotiazolo)disulfidu z ketonami.

Ketosulfidy **253a** i **253b** otrzymałam również z *di*-(2-benzotiazolo)disulfidu **250** i ketonów: benzylo-metylowego oraz benzylo-etylowego. Ketony te były deprotonowane w obecności LDA w THF-ie, w temperaturze -78 °C. W wyniku działania zasady tworzył się enol, który reagował z *di*-(2-benzotiazolo)disulfidem **250** tworząc odpowiednie ketosulfidy. Reakcja przebiegała lepiej dla enolu ketonu benzylo-etylowego – wydajność 50%. W tym przypadku, w przeciwieństwie do prób z chloro-2-merkaptobenzotiazolem, oczekiwany produkt reakcji enolanu litowego ketonu benzylo-metylowego powstał, chociaż wydajność wciąż nie była zadowalająca (30%) (Schemat 98). Dodatkowo, zaletą tej reakcji jest

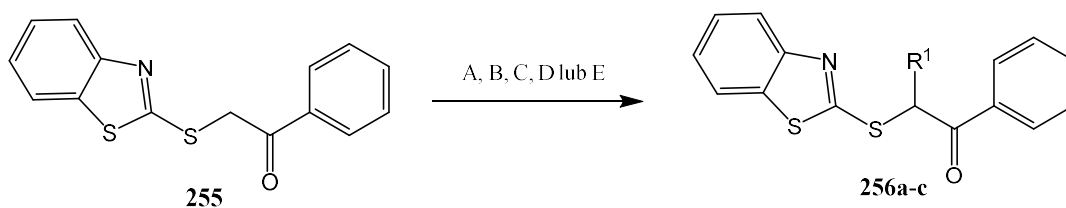
możliwość otrzymania ketosulfidów z pominięciem etapu halogenowania ketonów (podobnie jak w przypadku korzystania z handlowych halogenoketonów we wcześniej opisanej reakcji).



Schemat 98

3.2.1.4. Alkilowanie ketosulfidów.

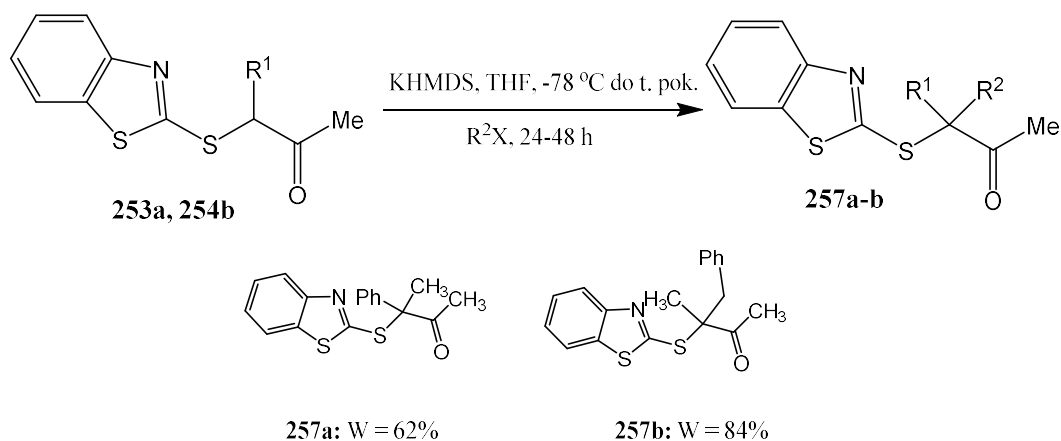
W literaturze jest niewiele prac, dotyczących reakcji alkilowania ketosulfidów, a ponadto często przeprowadzano je w warunkach katalizy palladem^{[200][201]}, czego chciałam uniknąć w trakcie syntezy własnych związków. Postanowiłam w swoich badaniach wykorzystać klasyczne metody alkilowania wobec silnych zasad typu: LDA, KHMDS, LiHMDS, NaH, początkowo w temperaturze -78 °C, a następnie w temperaturze pokojowej lub wobec DBU, w temperaturze pokojowej. Reakcje alkilowania najlepiej przebiegały w obecności KHMDS (wydajność, 45% – dla alkilowania jodkiem butylu). Dla pozostałych zasad wydajności były znacznie gorsze – 19% dla NaH, 9% dla LDA, 15% dla DBU i tylko 2% dla LiHMDS, co wskazuje, że rodzaj przeciwjonu obecnego przy anionie zasady jest ważny dla przebiegu reakcji. Alkilowanie modelowego β -ketosulfidu **255** jodkiem metylu i bromkiem benzylu wobec KHMDS przebiegło z niewiele niższymi wydajnościami, odpowiednio 28% i 40%. Wyniki te, chociaż umiarkowanie zadowalające, wciąż były lepsze niż wydajności dla wszystkich pozostałych zasad w testach z jodkiem butylu (Schemat 99).



- A) KHMDS, THF, RX, -78 °C do t. pok., 24-48 h, W = 45% (**256a**: R¹ = Bu) W = 28% (**256b**: R¹ = Me) W = 40% (**256c**: R¹ = CH₂Ph)
 B) NaH, THF, MeI, -78 °C, 12 h W = 19% (**256b**: R¹ = Me)
 C) LDA, THF, BuI, -78 °C do t. pok., 72 h W = 9% (**256a**: R¹ = Bu)
 D) DBU, THF, BuI, t. pok., 72 h, W = 15% (**256a**: R¹ = Bu)
 E) LiHMDS, THF, BuI, -78 °C do t. pok., 72 h, W = 2% (**256a**: R¹ = Bu)

Schemat 99

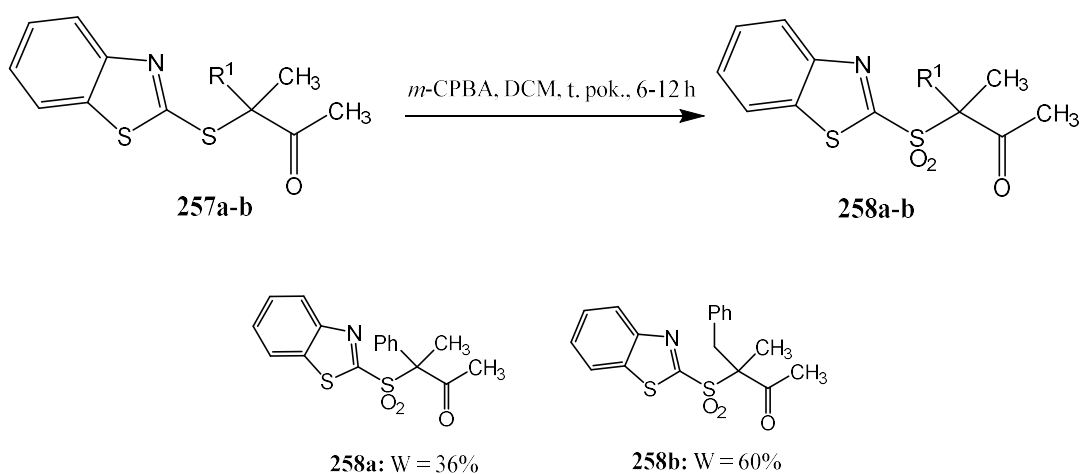
Alkilowanie kolejnych β -ketosulfidów **253a** i **254b** (jodkiem metylu i bromkiem benzylu) potrzebnych do syntezy allenów również przeprowadzałam z wykorzystaniem KHMDS w THF-ie, w temperaturze -78 °C, a następnie w temperaturze pokojowej. Reakcje przebiegały z wydajnościami 62% dla związku z podstawnikami: R¹ = Ph, R² = Me i 84% dla związku: R¹ = Me, R² = CH₂Ph (Schemat 100). Warto zwrócić uwagę, że wydajność alkilowań jest znacznie wyższa niż na opisanym wyżej schemacie (Schemat 99), chociaż alkilowanie przeprowadza się na bardziej zatłoczonych sterycznie związkach trójpodstawionych (wyżej były dwupodstawione). Sugeruje to, że dla opisywanych reakcji alkilowania ważniejsze niż zawada steryczna są inne czynniki, np. większa trwałość i nukleofilowość bardziej podstawionego enolanu powstającego z ketonu pod wpływem zasady.



Schemat 100

3.2.1.5. Utlenienie ketosulfidów do ketosulfonów.

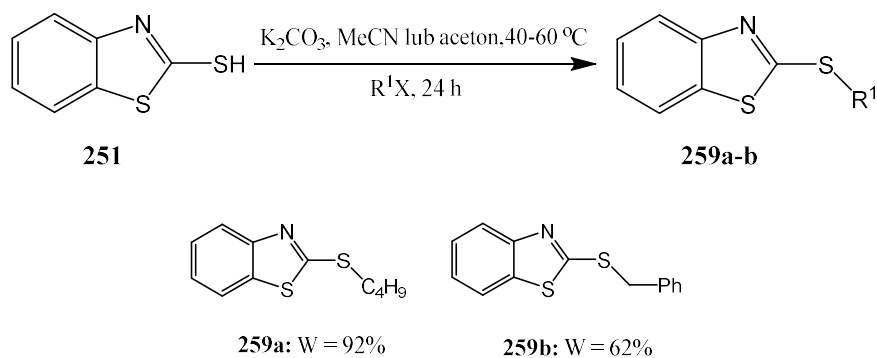
Następnym etapem syntezy było utlenianie ketosulfidów z czteropodstawionym węglem α do ketosulfonów. Sulfidy do sulfonów można utleniać m.in. za pomocą organicznych peroksykwasów. W swoich badaniach jako utleniacz wykorzystywałam *m*-CPBA w DCM, w temperaturze pokojowej. Reakcja utleniania ketosulfidów zachodziła z wydajnością 36% dla związku zawierającego podstawnik $R^1 = \text{Ph}$ i 60% dla związku zawierającego podstawnik $R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$ (Schemat 101). Niższa wydajność dla związku zawierającego podstawnik aryłowy mogła być spowodowana większą zawadą steryczną. Dodatkowa grupa CH_2 oddala pierścień fenyłowy od atomu siarki i bardziej odsłania go na atak utleniacza.



Schemat 101

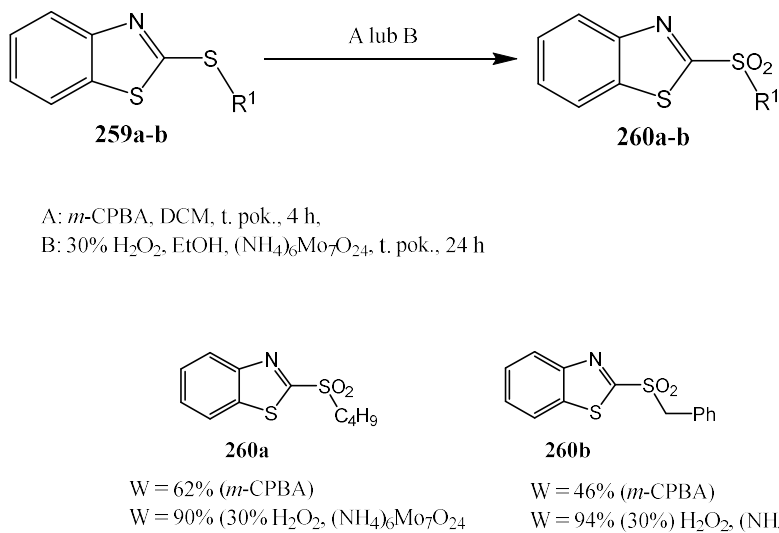
3.2.1.6. Otrzymywanie sulfonów alkilowych.

Sulfony **259a** i **259b** otrzymywałam w reakcjach alkilowania 2-merkaptobenzotiazolu halogenkami alkilowymi, następnie utlenienia. Powyższa metodologia jest dobrze znana w literaturze^[202-205]. Alkilowanie tiolu **251** jodkiem butylu oraz bromkiem benzylu przeprowadzałam w podobnych warunkach, jak opisane wcześniej reakcje halogenoketonów z 2-merkaptobenzotiazolem – w obecności węgla potasu, w temperaturze 40 °C, w acetonitrylu lub w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, w acetonie. Wydajność była wyższa podczas alkilowania jodkiem butylu – 92%. Reakcja z bromkiem benzylu zachodziła z wydajnością 62% (Schemat 102). Otrzymane produkty wymagały chromatograficznego oczyszczania. Następnie związki były poddawane reakcji utleniania.



Schemat 102

Utlennianie sulfidów **259a** i **259b** prowadziłam za pomocą *m*-CPBA w DCM lub 30% (warunki A) roztworu H₂O₂ i katalitycznej ilości (NH₄)₆Mo₇O₂₄ w etanolu (warunki B). Wydajności reakcji były wyraźnie lepsze w przypadku zastosowania H₂O₂ i (NH₄)₆Mo₇O₂₄. Było to 90% dla pochodnej butylowej **260a** i 88% dla benzylovej **260b**. W przypadku zastosowania *m*-CPBA, pochodna butylowa **260a** powstała z wydajnością 62%, a benzyloveja **260b** – 46% (Schemat 103). Różnica wydajności może wynikać z tego, że zbyt długa ekspozycja substratów na obecność *m*-CPBA powodowała ich rozpad, czego nie zaobserwowałam podczas zastosowania H₂O₂.

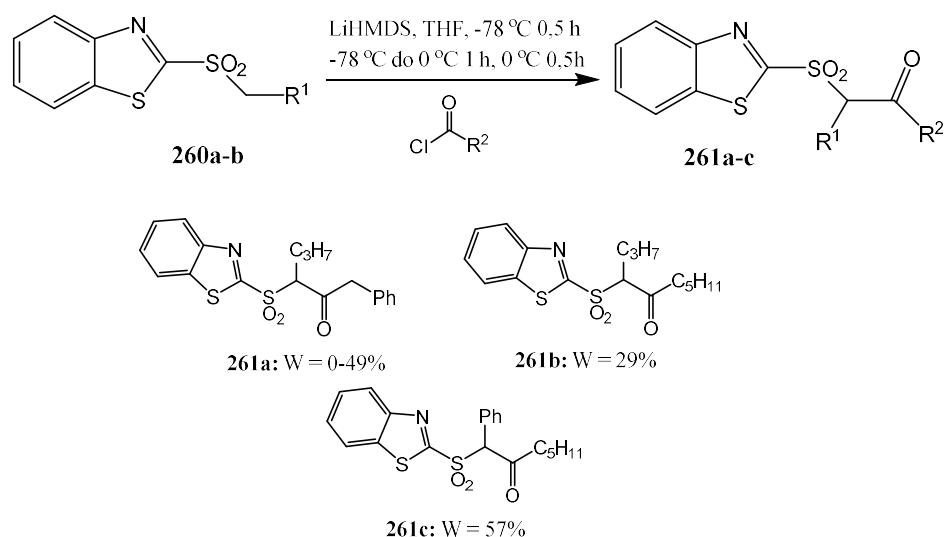


Schemat 103

3.2.1.7. Acylowanie sulfonów alkilowych.

Otrzymywane wyżej sulfony benzotiazolowe **260a** i **260b** (Schemat 103) planowałam poddać reakcjom z chlorkami kwasowymi, aby otrzymać ketosulfony z trójpodstawionym węglem α. Podobne reakcje acylowania są już opisane w literaturze^[206-207]. Metoda ta, ze

względu na duże możliwości doboru potrzebnych substratów, wydawała się być dobrą alternatywą dla otrzymywania ketosulfonów z halogenoketonów. Reakcje acylowania prowadziłam w obecności LiHMDS w THF-ie. Związki były oczyszczane za pomocą chromatografii kolumnowej. Oddzielenie produktu od nieprzereagowanego substratu było czasochłonne ze względu na niewielkie różnice w ich współczynnikach R_f . Dodatkowym problemem była słaba rozpuszczalność produktów w stosowanych do chromatografii układach rozpuszczalników. Reakcje przebiegały z umiarkowanymi wydajnościami. Najmniej powtarzalnie zachodziło acylowanie chlorkiem fenylloctowym. Podczas większości prób produkt **261a** nie powstawał. Najlepsza wydajność, 57%, została osiągnięta w reakcji chlorku kaproilu z sulfonem zawierającym grupę benzylową (Schemat 104).

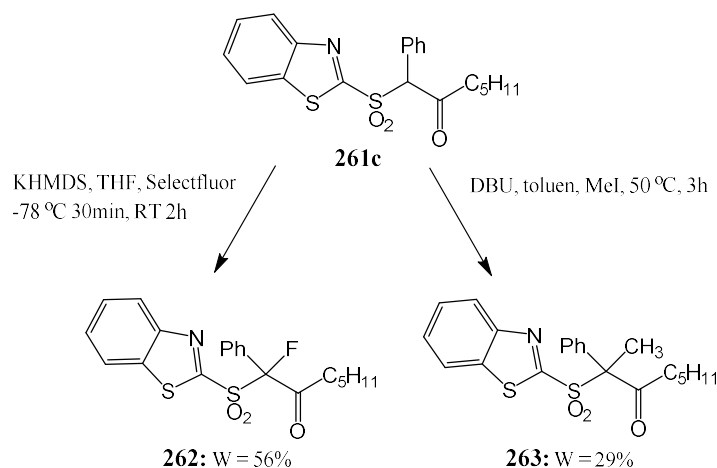


3.2.1.8. Alkilowanie i fluorowanie ketosulfonów.

W literaturze opisane są reakcje ketosulfonów z bromkami aryłowymi z wykorzystaniem katalizatora palladowego ($W = 30\%$)^[208] oraz alkilowania alkoholem benzylowym katalizowane rutenem ($W = 45\%$)^[209]. W swoich badaniach nie zamierzałam jednak stosować metali przejściowych. Jørgensen opisał arylowanie ketosulfonów z wykorzystaniem pochodnych fluoronitrobenzenu w obecności węgla potasu lub węgla cezu. Po utworzeniu produktu arylowania następowała reakcja eliminacji prowadząca do utworzenia alkinów^[191]. W literaturze opisany jest również przykład alkilowania β -ketoestrów z wykorzystaniem DBU^[195] i właśnie te warunki postanowiłam wykorzystać we własnych reakcjach.

Przeprowadziłam reakcje alkilowania z wykorzystaniem jodku metylu w obecności DBU, w toluenie, w temperaturze 50 °C. Produkt **263** powstał z niską wydajnością, 29%, jednakże w innych warunkach wydajności były jeszcze niższe: w LDA, THF, W = 8%; KHMDS, DMF, W = 0%; KHMDS, THF, W = 15% (Schemat 105). Podczas reakcji tworzyło się wiele niezidentyfikowanych produktów ubocznych. Substrat i utworzony produkt teoretycznie mogły w tych warunkach ulegać dalszej eliminacji do allenu, ale nie zaobserwowałam takiego procesu.

Fluorowanie β -ketosulfonów jest w literaturze częściej opisywane. Najczęściej stosowanym odczynnikiem fluorującym jest Selectfluor^{[197][210]}. W swoich badaniach również zastosowałam ten odczynnik. Reakcja była prowadzona w obecności KHMDS, w THF-ie. Docelowy związek **262** powstał z wydajnością 56% (Schemat 105).



Schemat 105

3.2.2. Synteza β -ketosulfonów zawierających pierścienie arylove.

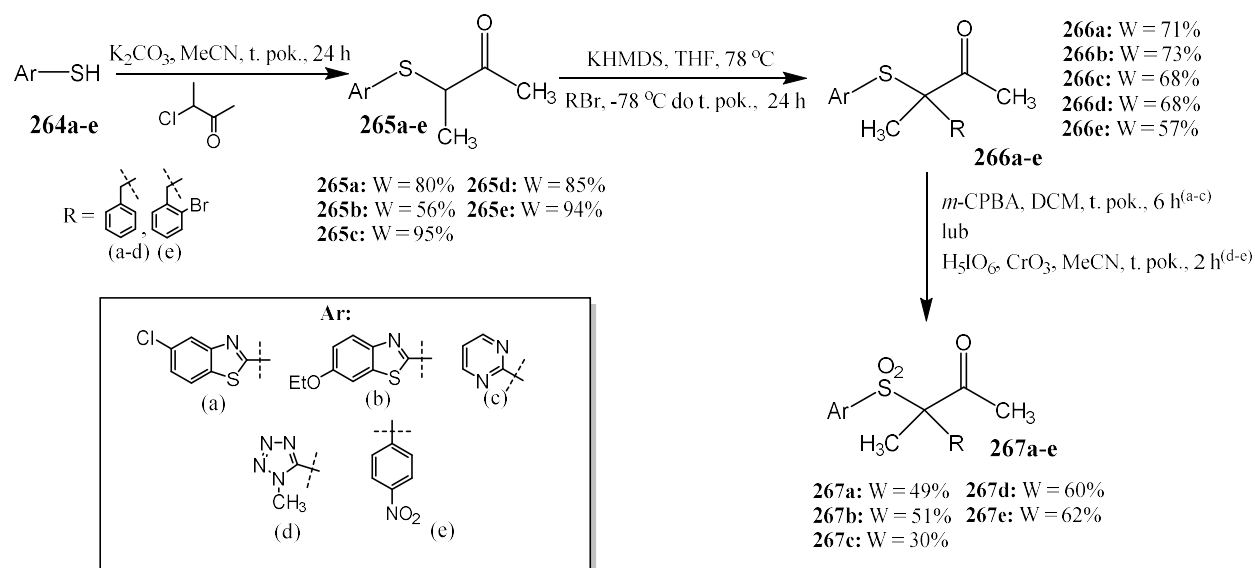
W swoich badaniach nad otrzymywaniem allenów w reakcji eliminacji grupy sulfonowej i *O*-heteroarylowej z β -ketosulfonów, planowałam wykorzystać również inne układy heterocykliczne niż benzotiazol. Potrzebne substraty zamierzałam otrzymać analogicznie do wcześniej opisanych związków benzotiazolowych.

Dostępny handlowo 3-chlorobutan-2-on poddawałam reakcjom z odpowiednimi tiolami **264** w acetonitrylu, w obecności węglańka potasu, w temperaturze pokojowej. Otrzymane w ten sposób β -ketosulfidy **265** alkilowałam bromkiem benzylu lub jego pochodną, bromkiem 2-bromobenzylu, w obecności KHMDS-u, w THF-ie. Uzyskane związki **266** utleniałam za

pomocą *m*-CPBA w chlorku metylenu, lub kwasem nadjodowym w acetonitrylu, w obecności katalitycznej ilości tlenku chromu(VI) (Schemat 106).

Próby utlenienia ketosulfidów zawierających pierścień tetrazolowy za pomocą *m*-CPBA nie przebiegały zadowalająco. Postanowiłam, więc sprawdzić inny popularny utleniacz – perhydrol (30% H₂O₂), w obecności katalitycznej ilości (NH₄)₆Mo₇O₂₄. Tym razem reakcja w ogóle nie zachodziła. Szukając w literaturze potencjalnych utleniaczy, moją uwagę po raz kolejny zwróciły prace Jørgensena. Opisał on utlenianie ketosulfidów zawierających 1-fenylo-1*H*-tetrazol z wykorzystaniem kwasu nadjodowego, które przebiegało z bardzo dobrymi wydajnościami (zazwyczaj ponad 90%)^[211]. Przeprowadziłam utlenienie ketosulfidu (**296a**) zawierającego grupę 1-fenylo-1*H*-tetrazolową podobnie jak w publikacji^[211]. Produkt utleniania powstał z wydajnością 67%. Warto zaznaczyć, że dla reakcji z *m*-CPBA uzyskałam ketosulfon z wydajnością tylko 7%.

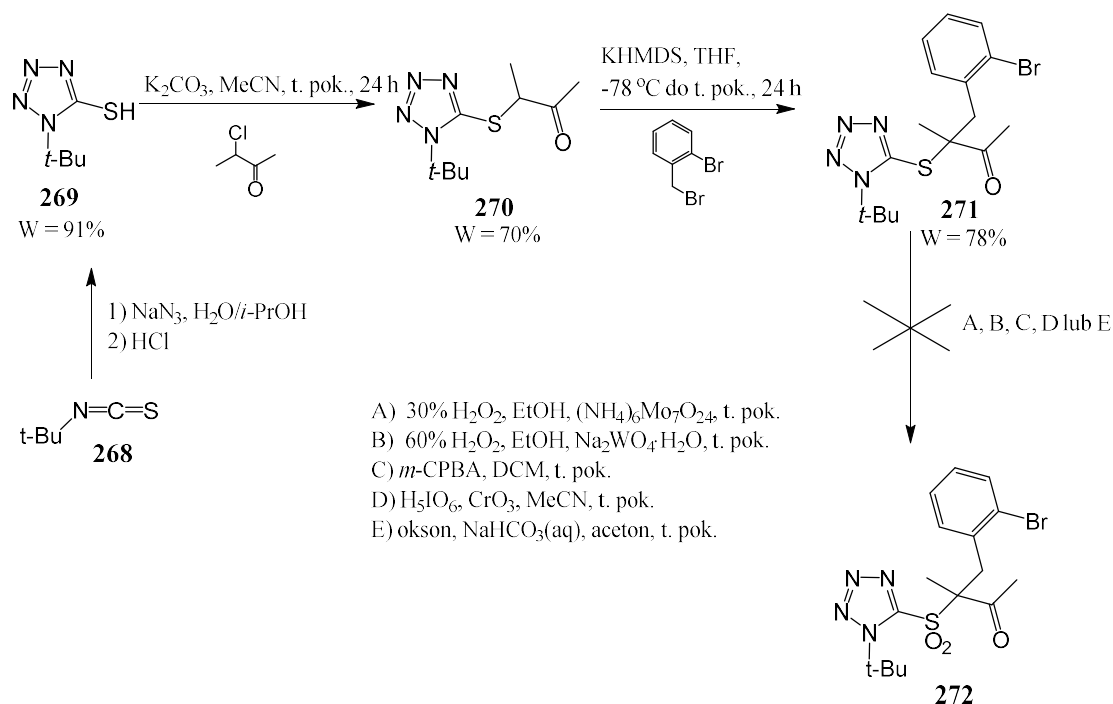
Kwas nadjodowy wykorzystałam, więc do otrzymywania pochodnych zawierających grupę 1-metylo-1*H*-tetrazolową i 4-nitrofenylową. Za pomocą *m*-CPBA otrzymałam β-ketosulfony zawierające pierścienie: 5-chlorobenzotiazolowy, 6-etoksybenzotiazolowy lub pirymidynowy (Schemat 106).



Schemat 106

Synteza ketosulfonu zawierającego grupę 1-*tert*-butylo-1*H*-tetrazolową niestety się nie powiodła. Wyjściowego ketosulfidu **271** nie udało się utlenić. Stosowane były różne utleniacze: 30% H₂O₂ + (NH₄)₆Mo₇O₂₄, 60% H₂O₂ + Na₂WO₄·H₂O, *m*-CPBA, HIO₅ + CrO₃ i

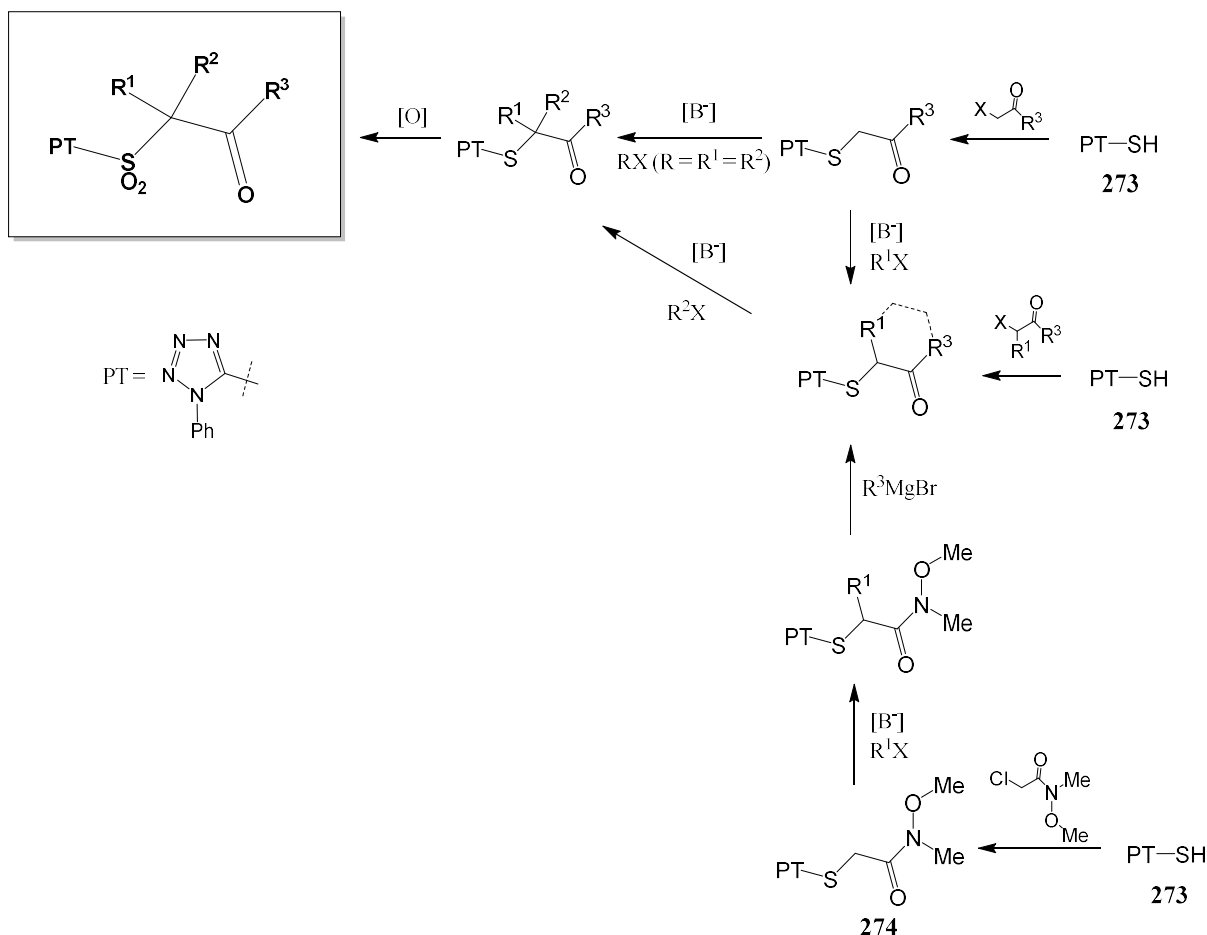
Okson, jednakże w żadnym przypadku nie zaobserwowałam jakiegokolwiek konwersji substratu (Schemat 107). Najprawdopodobniej było to związane z zawadą steryczną, wynikającą z obecności grupy *tert*-butylowej w pobliżu atomu siarki, który miał być utleniony.



Schemat 107

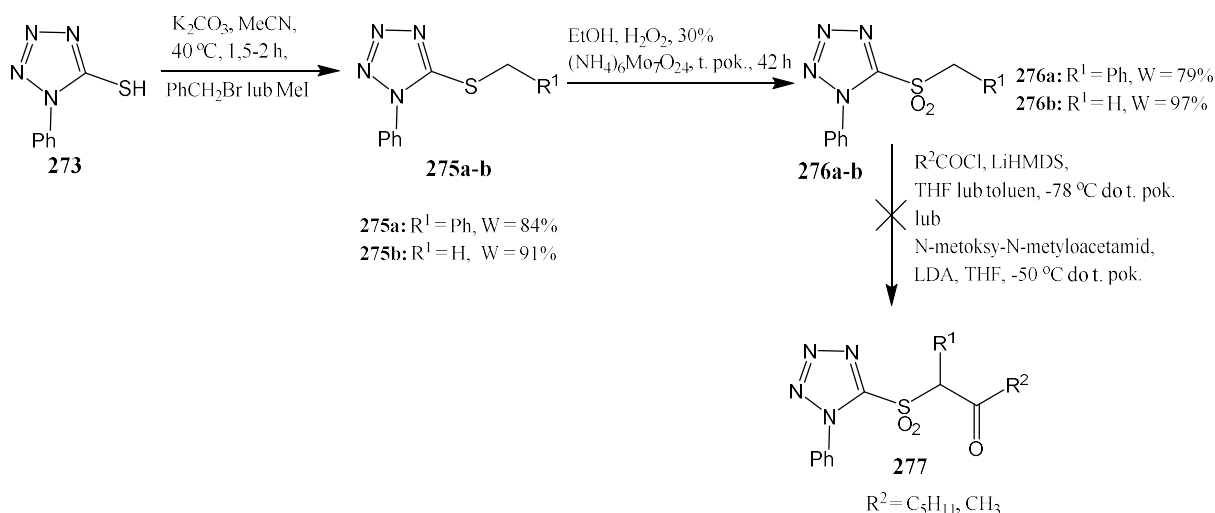
3.2.3. Synteza β -ketosulfonów zawierających grupę 1-fenyl-1*H*-tetrazolową.

Związki zawierające w swojej strukturze 1-fenyl-1*H*-tetrazol otrzymywałam podobnie jak wcześniej opisane związki zawierające pierścień benzotiazolowy – w reakcjach alkilowania i utleniania ketosulfidów. Ketosulfidy natomiast otrzymywałam z chloro- lub bromoketonów i 1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiolu **273**. Planowałam również wykorzystać pochodne amidosulfidu **274** otrzymanego z 2-chloro-*N*-metoksy-*N*-metyloacetamidu i 1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiolu **273**. Na poniższym schemacie przedstawiłam ogólny zarys syntezy sulfonów zawierających 1-fenyl-1*H*-tetrazol (Schemat 108).



Schemat 108

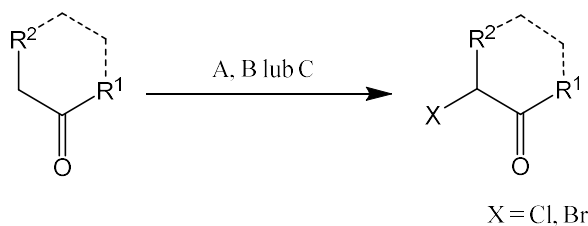
Pierwotnie próbowałam otrzymać substraty w wyniku reakcji chlorków kwasowych z sulfonami (analogicznie jak dla związków zawierających grupę benzotiazolową, podrozdział 3.2.1.). Reakcje alkilowania 1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiolu oraz utlenienia powstałych ketosulfidów **275a** i **275b** zachodziły z dobrymi wydajnościami. Niestety kolejny etap, acylowanie sulfonów **276a** i **276b**, nie powiódł się, zarówno w przypadku prób z wykorzystaniem chlorków kwasowych jak i *N*-metoksy-*N*-metyloacetamidu (Schemat 109). W literaturze opisane są reakcje acylowania sulfonów zawierających w swojej strukturze 1-fenyl-1*H*-tetrazol. Wykorzystywano w nich chlorki kwasowe zawierające przy grupie karbonylowej pierścienie: fenyłowy, bromofenyłowy, chlorofenyłowy bądź trifluorometylofenyłowy^{[206][212]}. Nie zawierały one protonu na atomie węgla sąsiadującym z grupą karbonylową, zatem otrzymane w reakcjach z tymi chlorkami kwasowymi β-ketosulfony nie mogłyby być wykorzystane jako związki modelowe w planowanych badaniach nad syntezą allenów.



Schemat 109

3.2.3.1. Otrzymywanie ketosulfidów w wyniku reakcji z chloro- i bromoketonami.

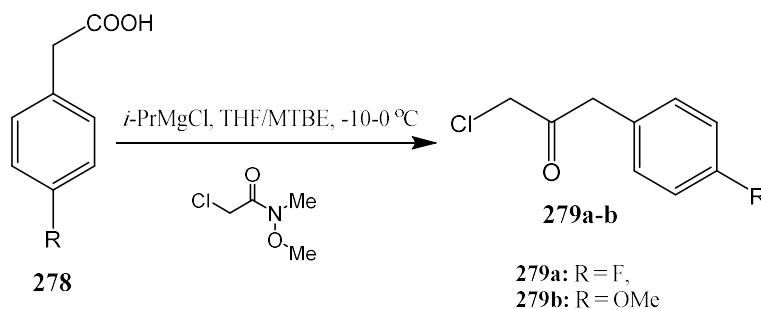
W celu zwiększenia strukturalnej różnorodności allenów planowanych do otrzymania, oprócz halogenoketonów dostępnych handlowo, do reakcji alkilowania 1-fenyl-1*H*-tetrazol-5-tiolu przygotowałam niedostępne komercyjnie chloroketony oraz bromoketony. Halogenowanie ketonów przeprowadzałam wykorzystując NCS, w obecności katalitycznej ilości kwasu *p*-toluenosulfonowego, w acetonitrylu, w temperaturze wrzenia, lub NBS, w metanolu, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, w obecności silikażelu (przy braku silikażelu reakcja halogenowania cyklicznych ketonów nie zachodziła, prawdopodobnie działał on jako czynnik osuszający bądź katalizował przekształcenie ketonu w enol), lub brom w eterze dietylowym (Schemat 110). Uzyskane surowe produkty po wstępnym oczyszczeniu były bezpośrednio wykorzystywane w reakcjach z tiolem **273**.



- A) NCS, TsOH·H₂O, MeCN, t.wrz., 3-4 h
 B) Br₂, Et₂O, t. pok., 3 h
 C) NBS, MeOH, silikażel, t. pok. 3 h

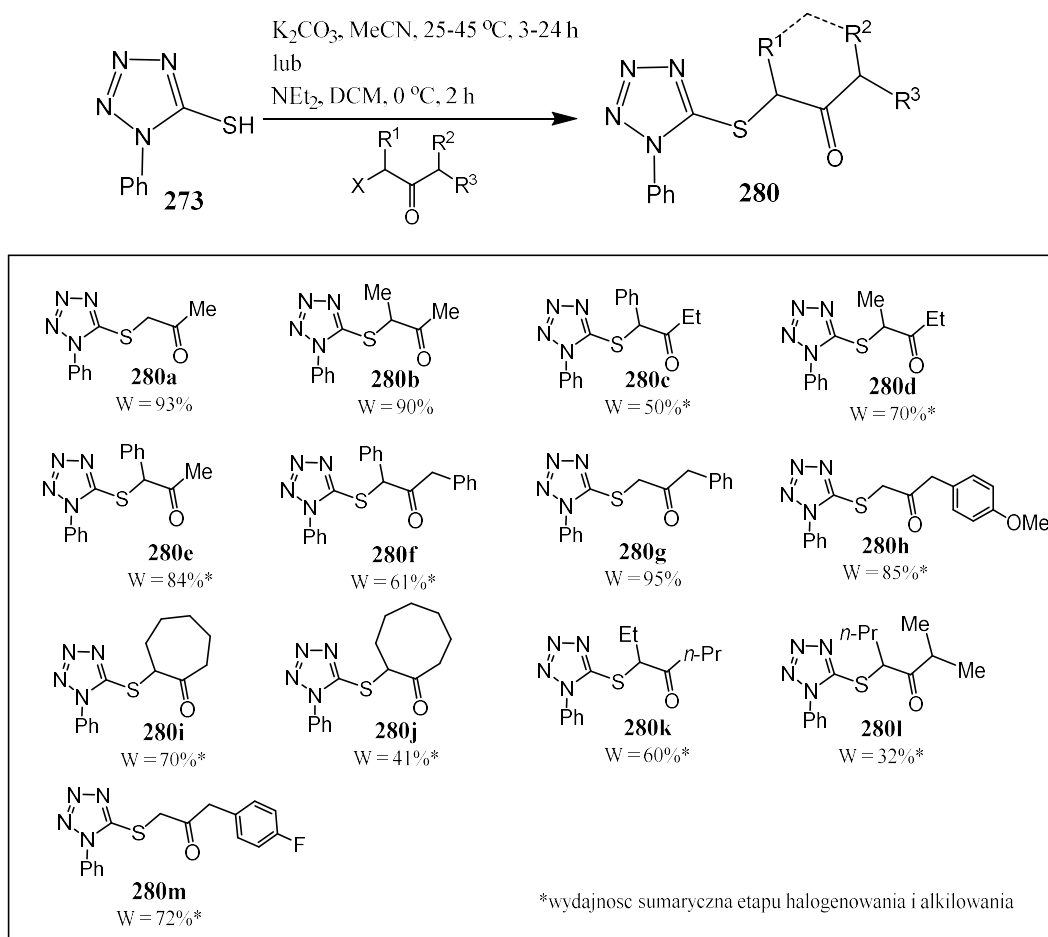
Schemat 110

Bardziej złożone chloroketony aryłowe można otrzymać w reakcjach kwasów arylooctowych oraz 2-chloro-*N*-metoksy-*N*-metyloacetamidu^[213]. Przeprowadza się je w obecności chlorku izopropylomagnezowego, w mieszaninie THF i MTBE, w zakresie temperatur od -10 °C do 0 °C. Otrzymałam w ten sposób dwa związki, zawierające w pierścieniu atom fluoru lub grupę metoksyową (Schemat 111). Uzyskane chloroketony były poddane tylko wstępnej przeróbce poreakcyjnej, podobnie jak uprzednio otrzymane i jako surowe produkty zostały użyte w dalszych reakcjach alkilowania.



Schemat 111

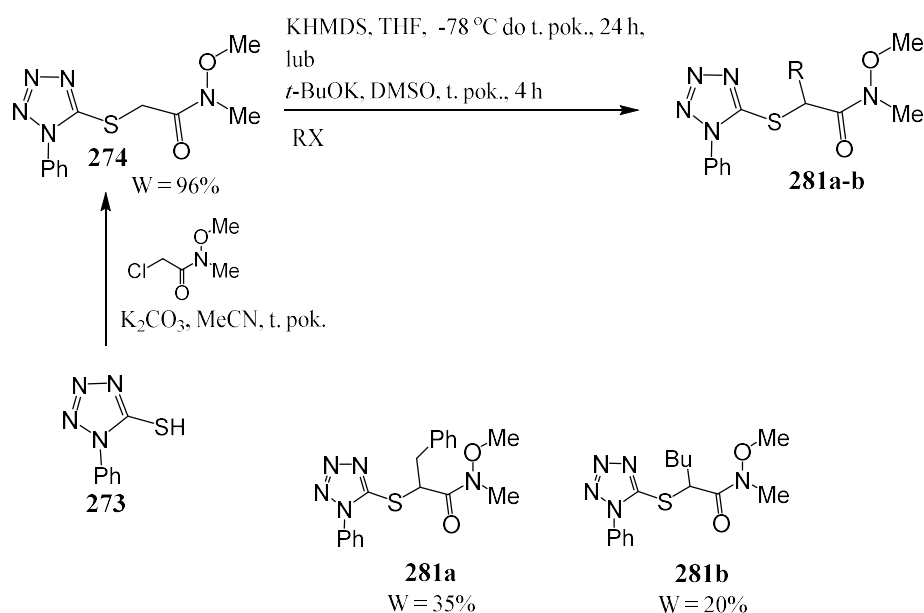
Reakcje 1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiolu z chloro- i bromoketonami przeprowadzałam w warunkach podobnych do alkilowania chloroketonami 2-merkaptobenzotiazoliu – w obecności węglańka potasu, w acetonitrylu, w temperaturze 25-45 °C lub w obecności trietyloaminy w DCM, w temperaturze 0 °C. Wydajności reakcji były wyższe przy zastosowaniu dostępnych handlowo halogenoketonów, wynosiły 72-95%. Natomiast wykorzystując otrzymane przeze mnie halogenoketony, osiągnęłam wydajności od 32% do 84% (Schemat 112). Różnica wynikała prawdopodobnie z mniejszego stopnia czystości związków przygotowanych przeze mnie niż tych dostępnych komercyjnie oraz z niepełnej konwersji ketonów i kwasów do chloroketonów. Warto jednak zaznaczyć, że odpowiednich z punktu widzenia moich prac i handlowo dostępnych halogenoketonów jest niewiele, więc otrzymanie dodatkowych wydawało się celowe.



Schemat 112

3.2.3.2. Otrzymywanie ketosulfidów w reakcji 2-chloro-*N*-metoksy-*N*-metyloacetamidu z 1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiolem.

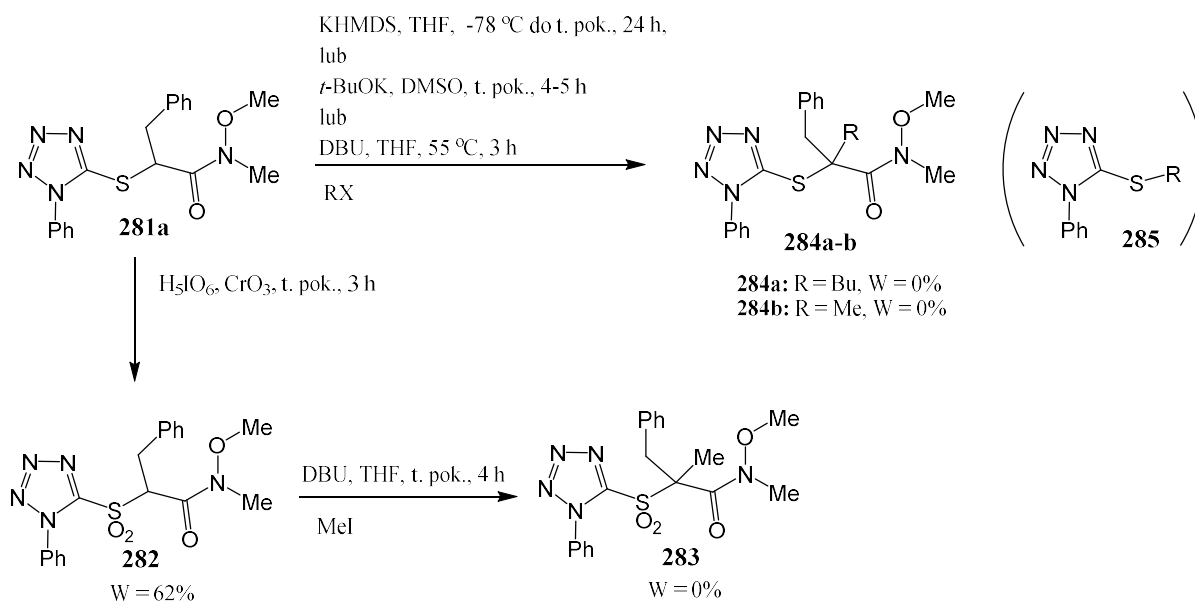
Przydatne do syntezy allenów β -ketosulfidy próbowałam uzyskać również w reakcji związków magnezo- lub litoorganicznych z heterocyklicznymi amidosulfidami. Amidosulfidy otrzymałam z 1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiolem i chloroamidu Weinreba (2-chloro-*N*-metoksy-*N*-metyloacetamidu oraz 2-chloro-*N*-metoksy-*N*-metylopropionoamidu) prowadząc reakcje w acetonitrylu, w obecności węglanu potasu, w temperaturze pokojowej. Otrzymany amidosulfid **274** poddawałam alkirowaniu jodkiem butylu lub bromkiem benzylu, w obecności KHMDS-u, w THF-ie lub *tert*-butanolanu potasu w DMSO. Produkty **281a** i **281b** otrzymałam z umiarkowanymi wydajnościami, wynoszącymi odpowiednio 35% i 20% (Schemat 113).



Schemat 113

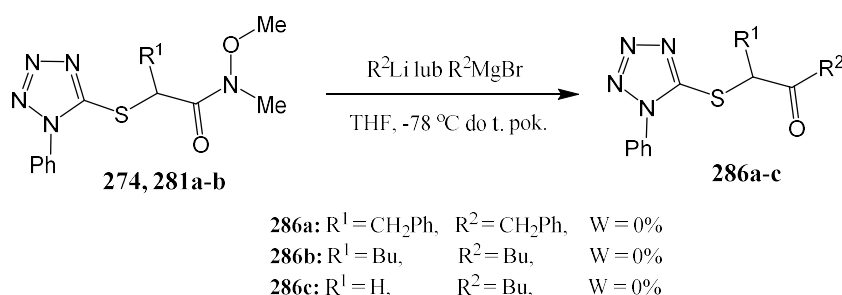
Otrzymane amidosulfidy z trójpodstawionym atomem węgla α , należało ponownie poddać alkirowaniu aby otrzymać układy z czteropodstawionym atomem węgla α . Próby przeprowadzenia reakcji z jodkiem butylu lub jodkiem metylu, w obecności KHMDS, w THF-ie, w obecności *tert*-butanolanu potasu, w DMSO, lub w obecności DBU, w THF-ie nie powiodły się. W reakcjach tych zachodziło podstawienie grupą alkirową na atomie siarki z utworzeniem sulfidu alkirowego **285** lub substrat nie ulegał konwersji (Schemat 114).

W związku z powyższymi niepowodzeniami, postanowiłam sprawdzić, czy jest możliwe alkirowanie amidosulfonu powstałego przez utlenienie otrzymanego przeze mnie wcześniej amidosulfidu **281a**. Amidosulfid ten został utleniony podobnie jak inne pochodne tetrazolowe za pomocą kwasu nadjodowego. Amidosulfon **282** powstał z wydajnością 62%. Niestety okazało się, że reakcja alkirowania amidosulfonu z trójpodstawionym węglem α również nie zachodzi (Schemat 114).



Schemat 114

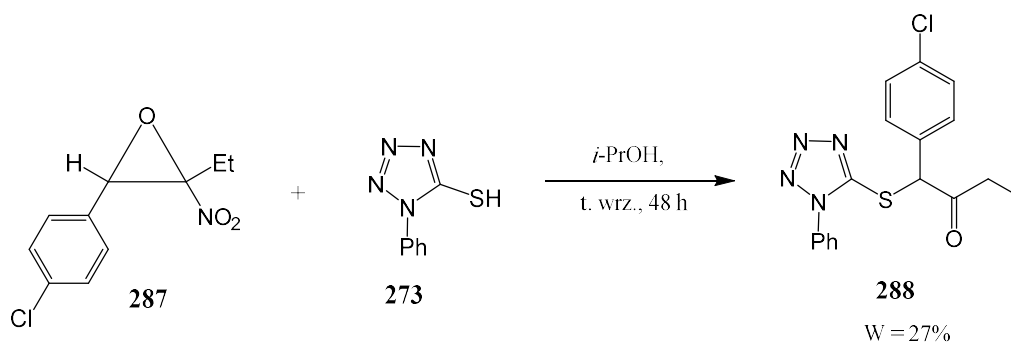
Otrzymane wcześniej amidosulfidy **274**, **281a** i **281b** (Schemat 113) poddałam reakcjom z *n*-butylolitem oraz chlorkiem benzylomagnezowym w celu otrzymania β -ketosulfidów **286**. Niestety, w żadnym przypadku docelowy produkt nie powstał (Schemat 115).



Schemat 115

3.2.3.3. Otrzymywanie β -ketosulfidu w reakcji 1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiolu z nitroepoksydem.

Inną reakcją umożliwiającą otrzymanie β -ketosulfidów, jest reakcja nitroepoksydów z tiolem. W wyniku reakcji 1-(4-chlorofenyl)-2-nitro-1,2-epoksydu^[214] **287** z tiolem **273** w izopropanolu, w temperaturze wrzenia, przez 48 godzin, substrat częściowo przereagował dając β -ketosulfid **288** z wydajnością 27%. Niestety reakcja zatrzymuje się po pewnym czasie, w wyniku czego konwersja tiolu jest niska (został odzyskany nieprzereagowany substrat **273** z wydajnością 64%) (Schemat 116).



Schemat 116

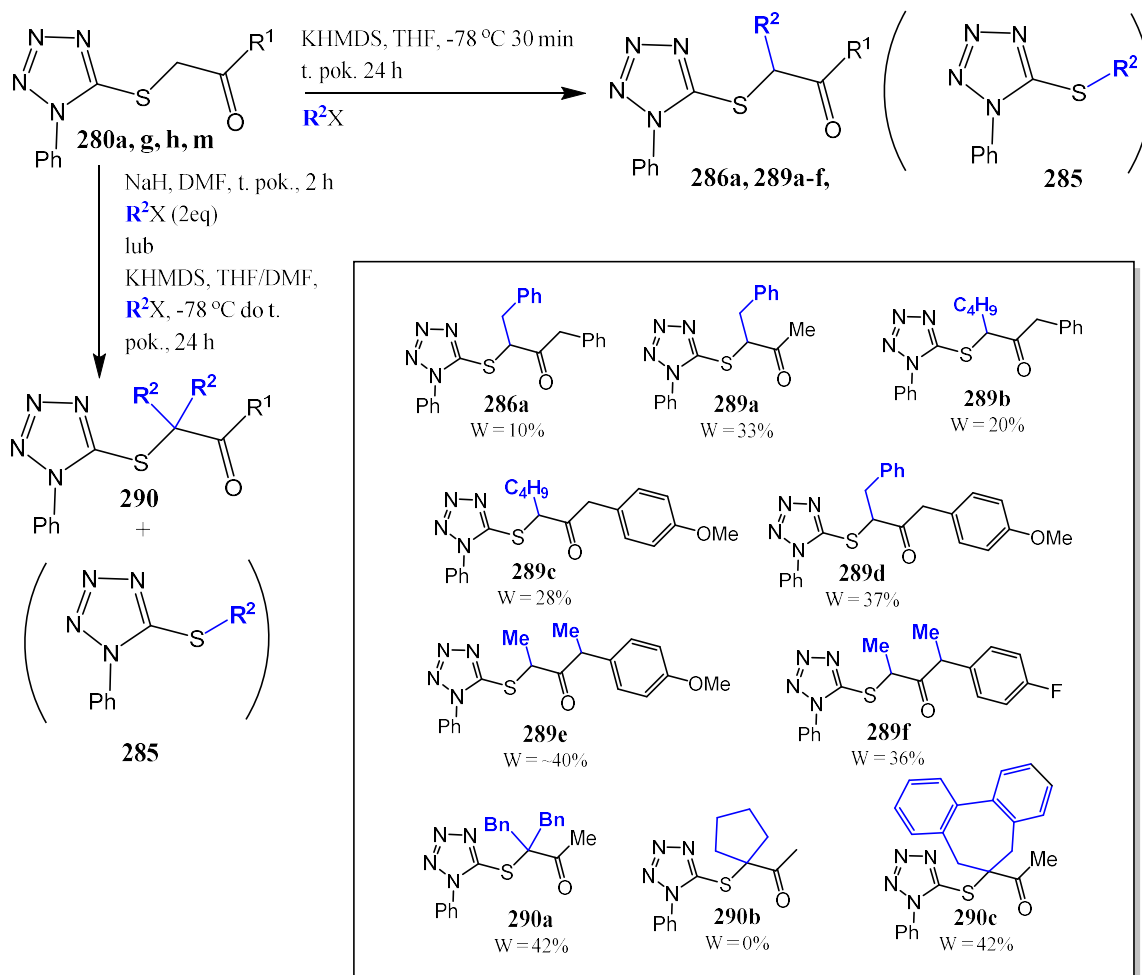
3.2.3.4. Alkilowanie β -ketosulfidów.

W celu otrzymania substratów zawierających grupę 1-fenylo-1*H*-tetrazolową, potrzebnych do reakcji eliminacji, w której miały powstać alleny, zamierzałam przeprowadzić alkilowania otrzymanych uprzednio ketosulfidów zawierających pierścień tetrazolowy. Zawierały one dwupodstawiony lub trójpodstawiony atom węgla w pozycji α , więc część z nich należało zakilować dwa razy (dwupodstawione), a część tylko raz (trójpodstawione).

Reakcje prowadziłam w warunkach analogicznych jak w przypadku związków zawierających pierścień benzotiazolowy. Alkilowanie związków z dwupodstawionym atomem węgla w pozycji α wykonywałam w obecności KHMDS w THF-ie, z wykorzystaniem halogenków alkilowych. Reakcje charakteryzowały się niskimi wydajnościami, od 10% do 43%. W jednym przypadku produkt w ogóle nie powstał (Schemat 117).

W przypadku alkilowania jodkiem metylu związków zawierających jako podstawnik R^1 pochodne benzytowe z fluorem lub grupą metoksyłową w pierścieniu, grupy metylowe przyłączały się do obydwu atomów węgla połączonych z grupą karbonyłową dając produkty **289e**, **289f** zamiast oczekiwanego produktu alkilowania atomu węgla pomiędzy grupą ketonową, a atomem siarki. Alkilowanie dibromobutanem, które mogłoby się zakończyć powstaniem produktu **290b** zawierającego pierścień cyklopentanowy, również się nie powiodło. Udało się natomiast uzyskać produkt dialkilowania bromkiem benzylu, w DMF-ie, w obecności NaH, w temperaturze pokojowej z zastosowaniem dwukrotnego nadmiaru halogenku alkilowego. Związek **290a** powstał z wydajnością 42%. Powiodła się również reakcja z wykorzystaniem bis-(2-bromometylo)-bifenyłu, w obecności KHMDS, prowadzona w mieszaninie THF/DMF. Otrzymany został β -ketosulfid **290c** z podstawnikiem cyklicznym pomiędzy atomem siarki i grupą ketonową (Schemat 117).

Niestety podczas większości reakcji alkilowania, oprócz pożądaných produktów, tworzyły się produkty uboczne – sulfidy alkilowe **285**, będące produktami substytucji na atomie siarki, oraz bliżej nieokreślone produkty rozkładu (Schemat 117).

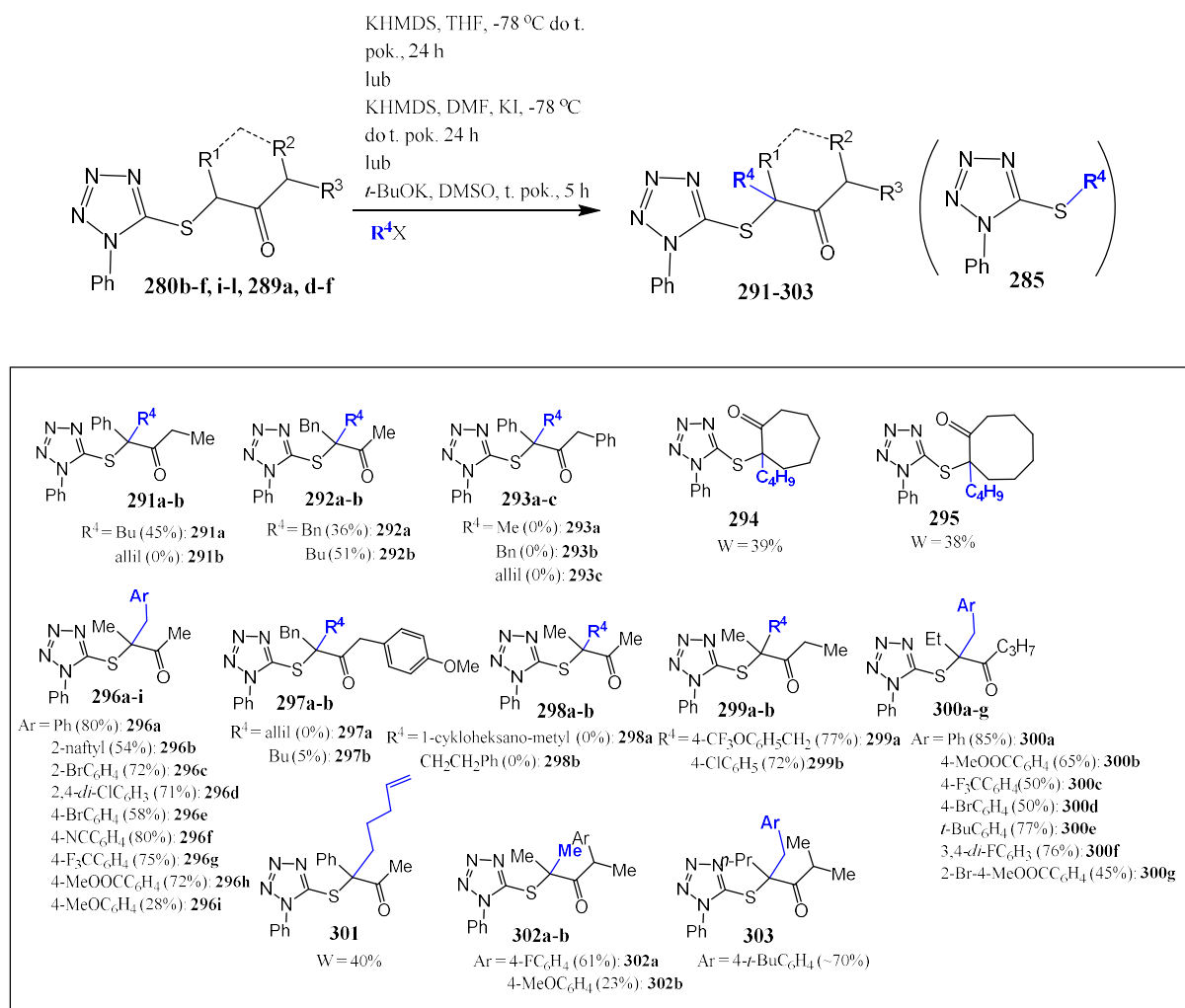


Schemat 117

Alkilowanie związków zawierających dwupodstawiony atom węgla w pozycji α zachodziło nioselektywnie i z niskimi wydajnościami. Alkilowanie trójpodstawionego atomu węgla α w przypadku pochodnych benzotiazolowych było zdecydowanie łatwiejsze niż dwupodstawionych i dla pochodnych tetrazolowych oczekiwania były podobne.

Reakcje, podobnie jak poprzednio, wykonywałam w THF-ie w obecności KHMDS, w DMF-ie w obecności KHMDS z dodatkiem KI, lub w DMSO w obecności *t*-BuOK. Wydajności alkilowania wynosiły od 5% do 85%, dla reakcji, w których udało się otrzymać produkty. Zgodnie z przewidywaniami, wydajności były ogólnie znacznie wyższe niż w przypadku alkilowania dwupodstawionego atomu węgla. Próby otrzymania β -ketosulfidów z podstawnikami R⁴: allilowym, 2-etylofenylowym i cykloheksylometanowym, nie powiodły

się. W reakcjach tych zachodziła substytucja na atomie siarki z utworzeniem sulfidów alkilowych **285** (Schemat 118).

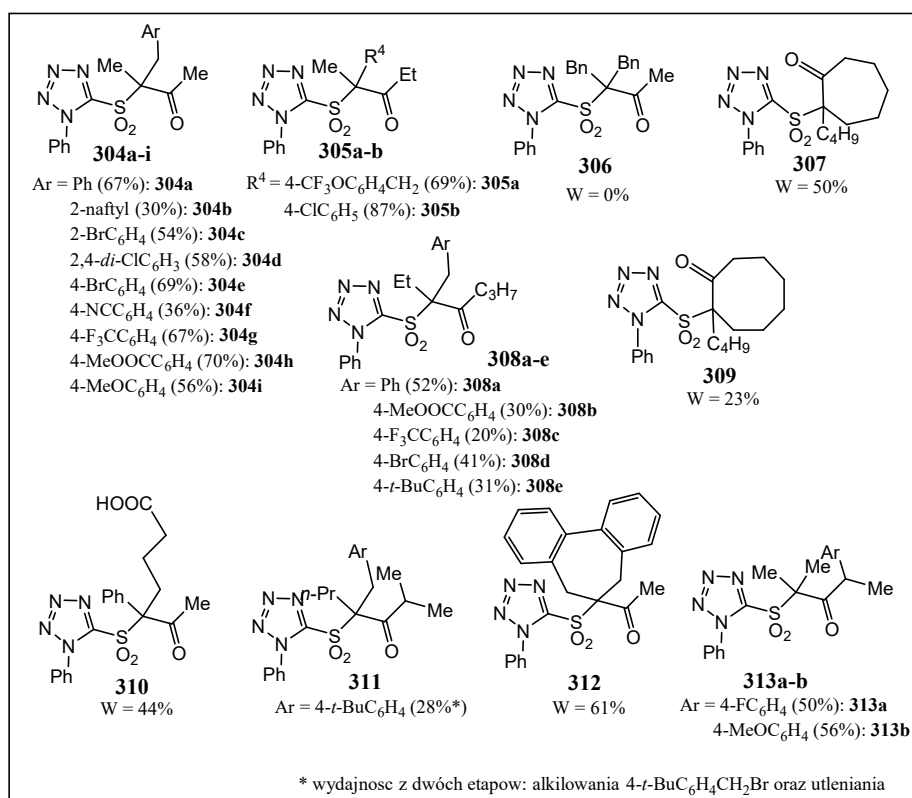
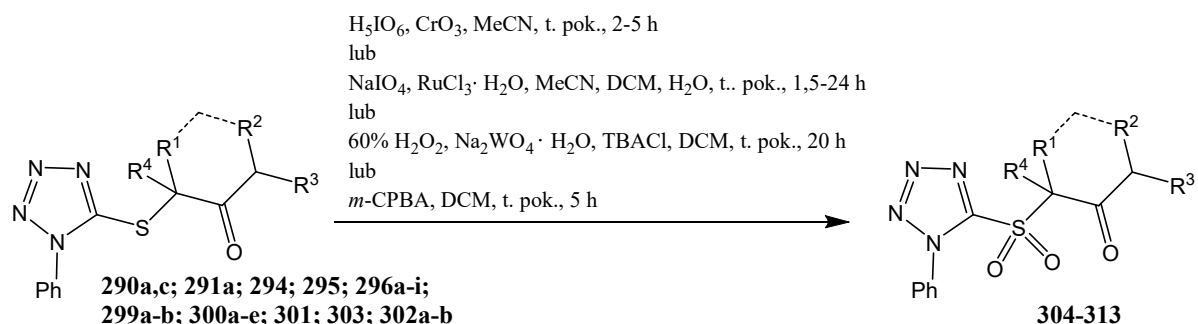


Schemat 118

3.2.3.5. Utlenianie β -ketosulfidów.

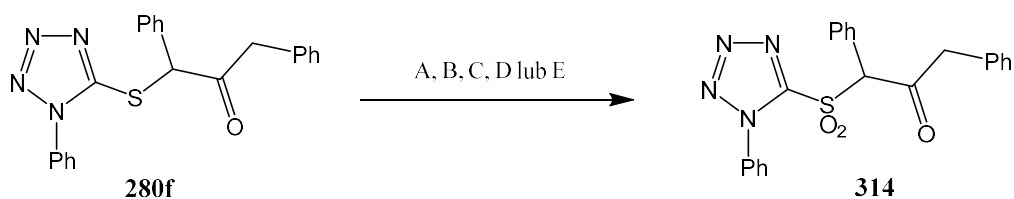
Aby otrzymać bezpośrednie substraty do badań nad syntezą allenów należało utlenić otrzymane β -ketosulfidy zawierające czteropodstawiony atom węgla α do β -ketosulfonu. Reakcje te prowadziłam z wykorzystaniem: H₅IO₆ i CrO₃ w acetonitrylu; *m*-CPBA w dichlorometanie; nadjodanu sodu w obecności katalizatora rutenowego w mieszaninie acetonitrylu, dichlorometanu i wody; lub z wykorzystaniem 60% H₂O₂ w obecności katalizatora wolframowego, chlorku *tetra*-butyloamoniowego w dichlorometanie. Reakcje utleniania zachodziły z wydajnościami od 10% do 87% (dla związków, które się utleniły). Nie udało się uzyskać produktu reakcji dla związku **306** zawierającego dwie grupy benzyłowe przy węglu sąsiadującym z grupą sulfidową. Utlenienie β -ketosulfidu **301** zawierającego

podstawiony terminalny alken spowodowało oprócz powstania sulfonu, rozcięcie wiązania podwójnego z utworzeniem kwasu karboksylowego (Schemat 119).



Schemat 119

Reakcje utleniania zachodziły trudniej, jeśli w pobliżu grupy sulfidowej znajdował się duży podstawnik, np. pierścień aromatyczny. β -Ketosulfid **280f** zawierający jedną grupę fenyłową przyłączoną do atomu węgla sąsiadującego z atomem siarki i posiadający dodatkową grupę fenyłową nie utlenił się pod wpływem *m*-CPBA, kwasu nadjodowego w obecności tlenek chromu(VI), oksonu ani nadmanganianu srebra(I). Dopiero stosując nadjodan sodu i katalizator rutenowy udało się otrzymać związek **314** z wydajnością 16% (Schemat 120).

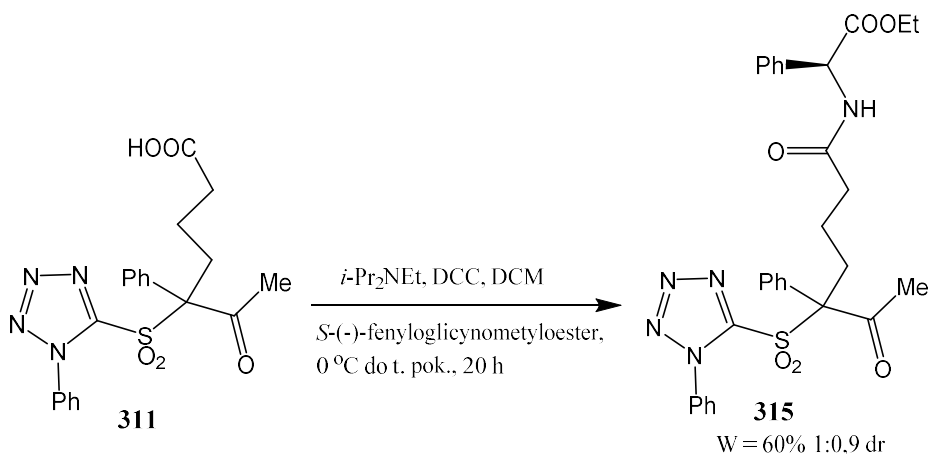


- | | |
|---|---------|
| A) <i>m</i> -CPBA, DCM, t. pok., 5-24 h | W = 0% |
| B) H ₅ IO ₆ , CrO ₃ , MeCN, t. pok., 2-5 h | W = 0% |
| C) Okson, aceton, t. pok., 24 h, | W = 0% |
| D) AgMnO ₄ , H ₂ O/aceton, t. pok., 24 h | W = 0% |
| E) NaIO ₄ , RuCl ₃ · H ₂ O, H ₂ O/DCM/MeCN, t. pok., 5-24 h | W = 16% |

Schemat 120

3.2.3.6. Funkcjonalizacja β -ketosulfonu.

Aby otrzymać bardziej złożony β -ketosulfon, otrzymany we wcześniejszych reakcjach związek **311** zawierający grupę karboksylową, został poddany reakcji z estrem metylowym *S*-(-)-fenyloglicyny. Synteza była prowadzona w obecności *i*-Pr₂NEt i *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimidu (DCC) w DCM. Produkt został oczyszczony za pomocą chromatografii kolumnowej. W reakcji został otrzymany, jako mieszanina diastereoizomerów w stosunku 1:0,9, β -ketosulfon zawierający grupę amidoestrową **315**. Wydajność reakcji wyniosła 60% (Schemat 121).

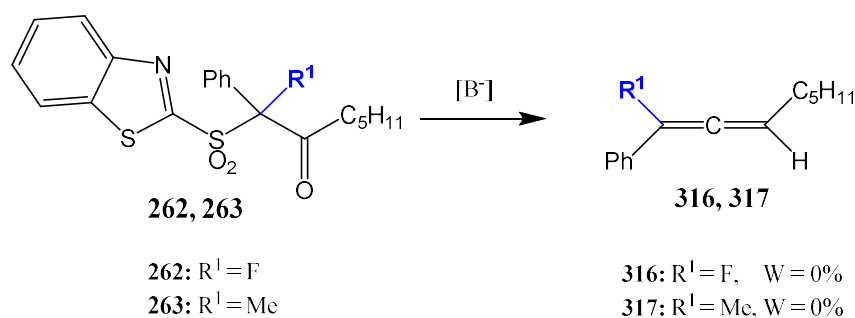


Schemat 121

3.3. SYNTEZA ALLENÓW.

3.3.1. Reakcje eliminacji β -ketosulfonów zawierających pierścień benzotiazolowy.

Pierwsze próby otrzymania allenów, zawierających trzy podstawniki inne niż wodór, w wyniku reakcji eliminacji grupy sulfonowej i *O*-heterocyklicznej β -ketosulfonów, podjęłam wykorzystując dwa związki. Substraty zawierają przy atomie węgla sąsiadującym z grupą sulfonową pierścień fenyłowy oraz atom fluoru lub grupę metylową (Schemat 122). Produkty **316** i **317** próbowałam otrzymać, prowadząc reakcje w warunkach podobnych do opisanych w publikacjach Jørgensena – w obecności węglanu potasu. Nie zaobserwowałam konwersji substratów. Następnie, przeprowadziłam reakcje z wykorzystaniem innych zasad, m.in. DBU, KHMDS i LDA (warunki, w których prowadziłam reakcje, zostały zestawione w Tabeli 1). Niestety próby te również się nie powiodły, chociaż w tych przypadkach substraty reagowały. Podczas reakcji ketosulfonu zawierającego atom fluoru, powstawało dużo niezidentyfikowanych produktów. Na widmach ^1H NMR w żadnym przypadku nie zaobserwowałam śladu allenu.

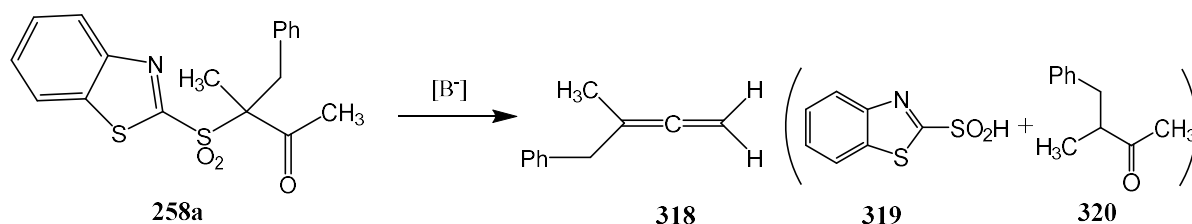


Schemat 122

Tabela 1. Reakcje eliminacji β -ketosulfonów zawierających grupę benzotiazolową.

R ¹	Zasada	Rozpuszczalnik	Temperatura / czas reakcji	Wydajność
CH ₃	K ₂ CO ₃	aceton	t.wrzenia/ 7h	0%
	DBU	toluen	50 °C/ 1,5h	0%
	LDA	THF	-78 °C/30min → RT/4 dni	0%
F	K ₂ CO ₃	aceton	t.wrzenia/8h	0%
	K ₂ CO ₃	aceton	RT/6h	0%
	DBU	toluen	50 °C/30min → RT/30min	0%
	KHMDS	THF	-78 °C/30min → RT/1h	0%

Kolejne próby eliminacji podjęłam, wykorzystując substrat **258a** o prostszej budowie. W przypadku powodzenia reakcji otrzymałabym allen dwupodstawiony (Schemat 123). Przetestowałam również reakcje z innymi zasadami: Cs₂CO₃, KOH, NaH, LiHMDS, *t*-BuOK oraz 2,6-dimetylofenolan sodu. Jednakże reakcje te również się nie powiodły (Tabela 2). W próbach prowadzonych w obecności KHMDS w DMF-ie oraz Cs₂CO₃ w DMSO w 60 °C substrat rozpadał się na benzotiazolowy kwas sulfonowy **319** oraz keton **320**.



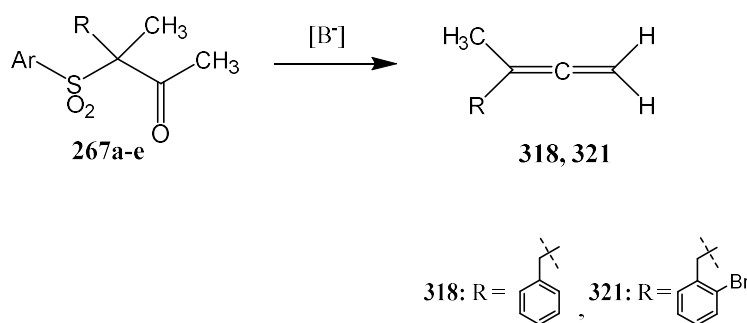
Schemat 123

Tabela 2. Reakcje eliminacji β-ketosulfonu zawierającego grupę benzotiazolową, z zastosowaniem różnych zasad.

Zasada	Rozpuszczalnik	Temperatura/czas reakcji	Dodatki	Wydajność
Cs ₂ CO ₃	DMSO	60 °C/2 h	-	0%
KOH	DMF	t. pok./3 h	-	0%
NaH	DMF	t. pok./4 h	-	0%
NaH	DMF	t. pok./4 h	2-aminopirydyna	0%
DBU	toluen	t. pok./3 h	-	0%
DBU	toluen	t. pok./3 h	2-aminopirydyna	0%
KHMDS	THF	-78 °C → t. pok./4 h	-	0%
KHMDS	DMF	-60 °C → t. pok./3 h	-	0%
KHMDS	THF	-78 °C/30min → t. pok./3 h	TMSCl/TEA, TBAF	0%
KHMDS	THF	-78 °C/30min → t. pok./1 h	TBSCl/TEA, TBAF	0%
LiHMDS	THF	-78 °C/30min → t. pok./3 h	-	0%
LDA	THF	-78 °C/30min → t. pok./1,5 h	-	0%
LDA	THF	-78 °C/30min → t. pok./24 h	-	0%
<i>t</i> -BuOK	DMSO	t. pok./1 h	TEA	0%
2,6-dimetylofenolan sodu	DMSO	t. pok./ 2 h	-	0%

3.3.2. Reakcje eliminacji β -ketosulfonów zawierających różne grupy aryłowe.

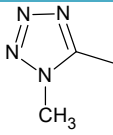
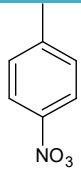
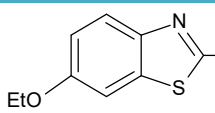
W związku z powyższymi niepowodzeniami reakcji z udziałem pochodnych benzotiazolu, postanowiłam sprawdzić, czy w przypadku β -ketosulfonów z innymi układami aryłowymi reakcja również nie będzie zachodzić. Do swoich badań wytypowałam: 5-chlorobenzotiazol, 6-etoksybenzotiazol, pirymidynę, 1-fenilo-1*H*-tetrazol, 1-metylo-1*H*-tetrazol oraz 4-nitrofenyl (Schemat 124). Otrzymane substraty poddawałam reakcjom eliminacji w obecności różnych zasad m.in. KHMDS, LDA, DBU oraz Cs₂CO₃. Powiodła się tylko jedna próba – dla substratu zawierającego grupę 1-fenilo-1*H*-tetrazolową, w obecności DBU w toluenie. Gdy reakcja była prowadzona w temperaturze pokojowej, otrzymałam śladowe ilości produktu, natomiast w temperaturze 60 °C w DMSO, otrzymałam allen z niską wydajnością, 3% (Tabela 3).



Schemat 124

Tabela 3. Reakcje eliminacji β -ketosulfonów zawierających różne grupy aryłowe.

Ar	Zasada [B ⁻]	Rozpuszczalnik	Temperatura	Wydajność
	LDA	THF	-78 °C → t. pok.	0%
	KHMDS	THF	-78 °C → t. pok.	0%
	DBU	toluen	50 °C	0%
	Cs ₂ CO ₃	DMSO	60 °C	0%
	LDA	THF	-78 °C → t. pok.	0%
	KHMDS	THF	-78 °C → t. pok.	0%
	DBU	toluen	50 °C	0%
	Cs ₂ CO ₃	aceton	40-50 °C	0%
	DBU	toluen	t. pok.	0%
	DBU	toluen	50 °C	0%
	KHMDS	THF	-78 °C → t. pok.	0%
	LDA	THF	-78 °C → t. pok.	0%
	Cs ₂ CO ₃	aceton	50 °C	0%
	DBU	toluen	t. pok.	1%
	DBU	DMSO	60 °C	3%

	DBU	DMSO	60 °C	0%
	KHMDS	THF	-78 °C → t. pok.	0%
	LDA	THF	-78 °C → t. pok.	0%
	Cs ₂ CO ₃	aceton	60 °C	0%
	KHMDS	THF	-78 °C → t. pok.	0%
	DBU	DMSO	60 °C	0%
	DBU	DMSO	60 °C	0%

3.3.3. Reakcje eliminacji β -ketosulfonów zawierających grupę 1-fenylo-1*H*-tetrazolową.

Tylko reakcje eliminacji z udziałem substratu zawierającego grupę 1-fenylo-1*H*-tetrazolową się powiodły, dlatego dalsze badania prowadziłam z wykorzystaniem związków zawierających tę grupę.

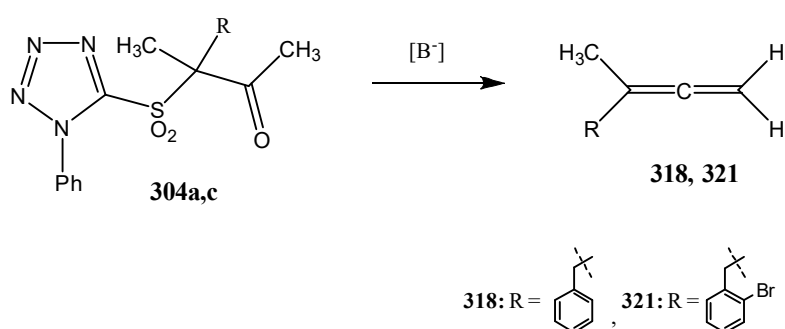
Optymalizację otrzymywania allenu wykonałam poprzez przeprowadzenie szeregu reakcji z wykorzystaniem różnych zasad, w różnych warunkach (rozpuszczalnik, temperatura, czas reakcji). Wykorzystałam dwa β -ketosulfony różniące się jednym podstawnikiem przy atomie węgla α . Był to podstawnik benzylový lub *o*-bromobenzylový (Schemat 125).

Pierwsze próby eliminacji prowadziłam w obecności DBU, w temperaturze pokojowej, w różnych rozpuszczalnikach: w toluenie, THF-ie lub DMSO. We wszystkich przypadkach allen powstał w śladowych ilościach. Natomiast przeprowadzenie reakcji w obecności DBU, w DMSO, w 60 °C, pozwoliło otrzymać produkt z wydajnością 3%. Pod wpływem KHMDS-u w THF-ie produkt nie powstawał. Natomiast kiedy wytworzyłam z ketosulfonu enol za pomocą TBSCl w obecności trietyloaminy, a następnie podziałalam na niego KHMDS-em w THF-ie, allen powstał z wydajnością 11%.

Zmiana zasady na *t*-BuOK w DMSO dała lepsze rezultaty. Prowadząc reakcję w temperaturze pokojowej, otrzymałam produkt z wydajnością 4%, natomiast w temperaturze 60 °C wydajność wzrosła do 15%. Dalsze zwiększenie wydajności osiągnęłam stosując w układzie *t*-BuOK/DMSO dodatek trietyloaminy. W przypadku reakcji prowadzonej w temperaturze 60 °C otrzymałam produkt z wydajnością 4%, natomiast w temperaturze

pokojowej produkt został otrzymany z wydajnością 27%. Zmiana *t*-BuOK na *t*-BuOLi dała gorszy wynik (W = 21%).

Zdecydowanie wyższą wydajność osiągnęłam, stosując słabą, zabudowaną sterycznie zasadę – 2,6-dimetylofenolan sodu (generowany przed reakcją z 2,6-dimetylofenolu i wodoroku sodu). Reakcja przebiegała w DMSO, w temperaturze pokojowej przez 2 godziny wobec 2,5 ekwiwalentów zasady. Wydajność wyniosła 55%. Zmiana ilości zasady, temperatury oraz czasu reakcji nie zwiększyła wydajności. Zastosowanie innego rozpuszczalnika również nie wpłynęło korzystnie na tworzenie się produktu reakcji. W THF-ie oraz w toluenie produkt nie powstawał (Tabela 4).



Schemat 125

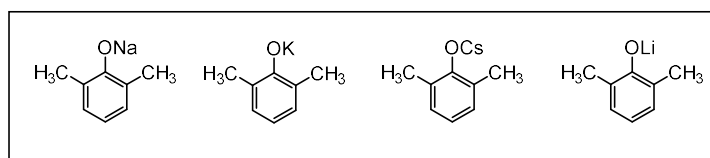
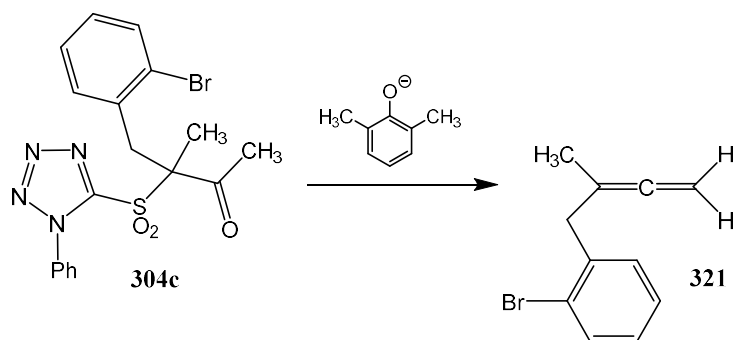
Tabela 4. Optymalizacja reakcji eliminacji β -ketosulfonów zawierających grupę PT w obecności zasad.

R	Zasada (1,5eq)	Rozpuszczalnik	Temp.	Czas	W	Dodatki
	KHMDS	THF	-78 °C → t. pok.	1-4 h	0%	-
	LDA	THF	-78 °C → t. pok.	1-5 h	0%	-
	Cs ₂ CO ₃	Aceton	50 °C	2 h	0%	-
	NaH (1,1eq)	DMF	t. pok.	0,5-4 h	0%	-
	KOH	DMSO	60 °C	5 min	0%	-
	DBU	THF	t. pok.	2 h	1%	-
	DBU	toluen	t. pok.	2 h	1%	-
	DBU	toluen	60 °C	2 h	1%	-
	DBU	DMSO	t. pok.	2 h	1%	-
	DBU	DMSO	60 °C	1,5 h	3%	-
	<i>t</i> -BuOK (2,25eq)	DMSO	t. pok.	15 min	4%	-
	<i>t</i> -BuOK (2,25eq)	DMSO	60 °C	5 min	15%	-
<i>t</i> -BuOK (2,5eq)	DMSO	60 °C	5 min	0%	-	
	KHMDS	THF	-78 °C → t. pok.	1 h	0%	-
	KHMDS	THF	-78 °C → t. pok.	1 h	11%	TBSCl, TEA, TBAF

KHMDS	DMSO	t. pok.	0,5 h	2%	-
Cs ₂ CO ₃ (3eq)	Aceton	60 °C	2 h	10%	-
Cs ₂ CO ₃	DMSO	60 °C	1 h	6%	-
NaH	DMSO	t. pok.	0,5 h	4%	-
Fosfazen	toluen	t. pok.	1,5 h	0%	-
EtONa	EtOH	t. pok.	2 h	0%	-
DBU	toluen	t. pok.	2 h	1%	-
<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -BuOH	t. pok.	2 h	0%	-
<i>t</i> -BuOK	THF	60 °C	40 min	6%	-
<i>t</i> -BuOK	toluen	60 °C	1 h	<1%	-
<i>t</i> -BuOK	NMP	60 °C	2 h	0%	-
<i>t</i> -BuOK	NMP	t. pok.	1 h	5%	-
<i>t</i> -BuOK	DMSO	80 °C	5 min	1%	-
<i>t</i> -BuOK	DMSO	60 °C	5 min	14%	-
<i>t</i> -BuOK (1eq)	DMSO	60 °C	5 min	0%	-
<i>t</i> -BuOK (2eq)	DMSO	60 °C	5 min	0%	-
<i>t</i> -BuOK (2,25eq)	DMSO	60 °C	0,5 h	5%	TEA
<i>t</i> -BuOK (2,25eq)	DMSO	40 °C	0,5 h	23%	TEA
<i>t</i> -BuOK	DMSO	40 °C	0,5 h	3%	-
<i>t</i> -BuOK (2,25eq)	DMSO	t. pok.	1 h	27%	TEA
<i>t</i> -BuOK (2,25eq)	DMSO	t. pok.	1 h	18%	LiCl 1eq
<i>t</i> -BuOK (2,25eq)	DMSO	t. pok.	1 h	8%	TEA, LiCl (0,2eq)
<i>t</i> -BuOK	DMSO	t. pok.	1,5 h	10%	etyldiizoprop yloamina (2ml)
<i>t</i> -BuOK	DMSO	t. pok.	1,5 h	0%	aminopirydyn a (1eq)
<i>t</i> -BuOLi	DMSO	60 °C	5 min	3%	-
<i>t</i> -BuOLi (2,25eq)	DMSO	t. pok.	2 h	21%	TEA
2,6- dimetylofenolan sodu (1eq)	DMSO	t. pok.	3 h	21%	-
2,6- dimetylofenolan sodu (1,5eq)	DMSO	t. pok.	2 h	32%	-
2,6- dimetylofenolan sodu (2eq)	DMSO	t. pok.	2 h	50%	-
2,6- dimetylofenolan sodu (3eq)	DMSO	t. pok.	2 h	43%	-
2,6- dimetylofenolan sodu (2,5eq)	DMSO	t. pok.	2 h	55%	-
2,6- dimetylofenolan sodu (2,5eq)	DMSO	t. pok.	1 h	30%	-

2,6-dimetylofenolan sodu (2,5eq)	DMSO	t. pok.	4 h	39%	-
2,6-dimetylofenolan sodu (2,5eq)	DMSO	40 °C	0,5 h	53%	-
2,6-dimetylofenolan sodu (2,5eq)	DMSO	t. pok.	2 h	37%	TEA
2,6-dimetylofenolan sodu (1eq)	DMF	t. pok.	2 h	21%	-
2,6-dimetylofenolan sodu (2,5eq)	toluen	t. pok.	2 h	0%	-
2,6-dimetylofenolan sodu (2,5eq)	THF	t. pok.	2 h	0%	-
2,6-dimetylofenolan sodu (2,5eq)	NMP	t. pok.	2 h	38%	-

W reakcjach eliminacji prowadzących do otrzymania allenów najlepsze wyniki uzyskałam stosując jako zasadę 2,6-dimetylofenolan sodu. Postanowiłam sprawdzić, czy zastosowanie kationów innych niż sód oraz zasad innych niż wodorek do generowania 2,6-dimetylofenolanu poprawi wydajność (Schemat 126). Do reakcji użyłam 2,6-dimetylofenolanu potasu (generowany z wykorzystaniem KHMDS, KOH lub *t*-BuOK), 2,6-dimetylofenolanu cezu (generowany z wykorzystaniem Cs₂CO₃), 2,6-dimetylofenolanu litu (generowany z wykorzystaniem LiHMDS lub LDA) oraz 2,6-dimetylofenolan sodu (generowany z wykorzystaniem NaHMDS oraz NaH). Najlepsza wydajność została osiągnięta w reakcjach prowadzonych z wykorzystaniem 2,6-dimetylofenolanu sodu (W = 55%) generowanego z wykorzystaniem NaH oraz 2,6-dimetylofenolanu potasu generowanego z wykorzystaniem KHMDS (W = 40%) (Tabela 5).



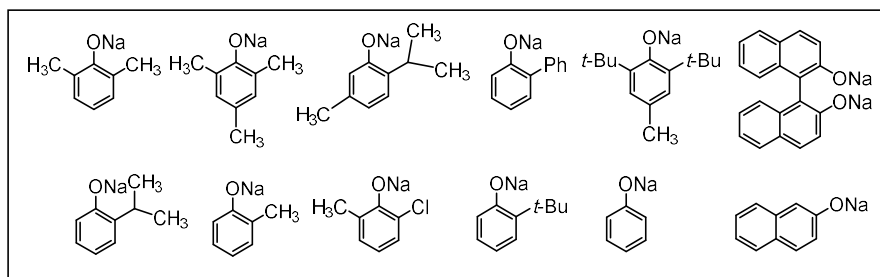
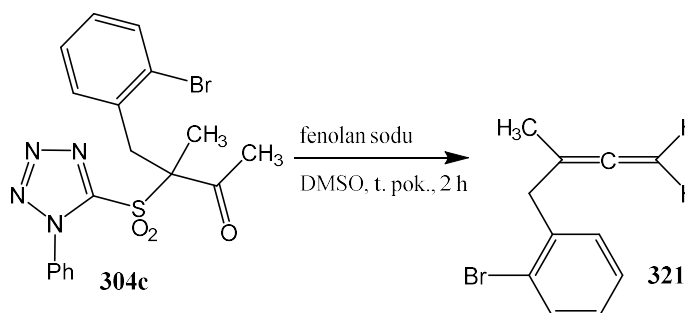
Schemat 126

Tabela 5. Optymalizacja reakcji eliminacji w obecności 2,6-dimetylofenolanów metali.

Zasada	Rozpuszczalnik	Temperatura	Czas	Wydajność
2,6-dimetylofenol (1,5eq) + LiHMDS (1,6eq)	DMF	0 °C → t. pok.	2 h	25%
2,6-dimetylofenol (1,5eq) + LDA (1,6eq)	DMF	0 °C → t. pok.	2 h	0%
2,6-dimetylofenol (1,5eq) + NaHMDS (1,6eq)	DMF	0 °C → t. pok.	2 h	32%
2,6-dimetylofenol (1,5eq) + NaH (1,6eq)	DMSO	t. pok.	2 h	34%
2,6-dimetylofenol (2,5eq) + NaH (2,6eq)	DMSO	t. pok.	2 h	55%
2,6-dimetylofenol (1eq) + KHMDS (1,1eq)	toluen	0 °C → t. pok.	2 h	2%
2,6-dimetylofenol (1,5eq) + KHMDS (1,6eq)	DMF	0 °C → t. pok.	2 h	30%
2,6-dimetylofenol (2,5eq) + KHMDS (2,6eq)	DMF	0 °C → t. pok.	2 h	40%
2,6-dimetylofenol (1,5eq) + <i>t</i> -BuOK (1,6eq)	DMSO	t. pok.	2 h	22%
2,6-dimetylofenol (1,5eq) + KOH (1,6eq)	DMSO	t. pok.	2 h	19%

2,6-dimetylofenol (1,5eq) + Cs ₂ CO ₃ (1,6eq)	Aceton	t. pok.	2 h	5%
2,6-dimetylofenol (1,5eq) + Cs ₂ CO ₃ (1,6eq)	DMSO	t. pok.	2 h	24%
2,6-dimetylofenol (2eq) + Cs ₂ CO ₃ (2,1eq)	DMSO	t. pok.	2 h	33%

Jako, że najskuteczniejszy w reakcji okazał się w dalszym ciągu 2,6-dimetylofenolan sodu, skupiłam się na przeprowadzeniu reakcji z innymi fenolanami sodu. Zastosowałam: 2,6-di-*t*-butylo-4-metylofenolan sodu, 2,4,6-trimetylofenolan sodu, 2-izopropyl-5-metylofenolan sodu, 2-fenylfenolan sodu, 2-*t*-butylofenolan sodu, 2-izopropylfenolan sodu, 2-metylofenolan sodu, 2-chloro-6-metylofenolan sodu, fenolan sodu, 2-naftolan sodu oraz sól disodową BINOLU (Schemat 127). W przypadku tych reakcji najlepsze wydajności osiągnęłam przy wykorzystaniu jako zasady 2,6-dimetylofenolanu sodu (W = 55%), oraz soli disodowej BINOLU (W = 47%). Produkt powstał z najniższą wydajnością przy reakcji prowadzonej w obecności 2-metylofenolanu sodu (W = 18%). Ciekawe jest, że reakcja z wykorzystaniem niepodstawionego fenolanu sodu dała produkt z wydajnością 39% (Tabela 6).



Schemat 127

Tabela 6. Optymalizacja reakcji eliminacji w obecności fenolanów i naftolanów sodu.

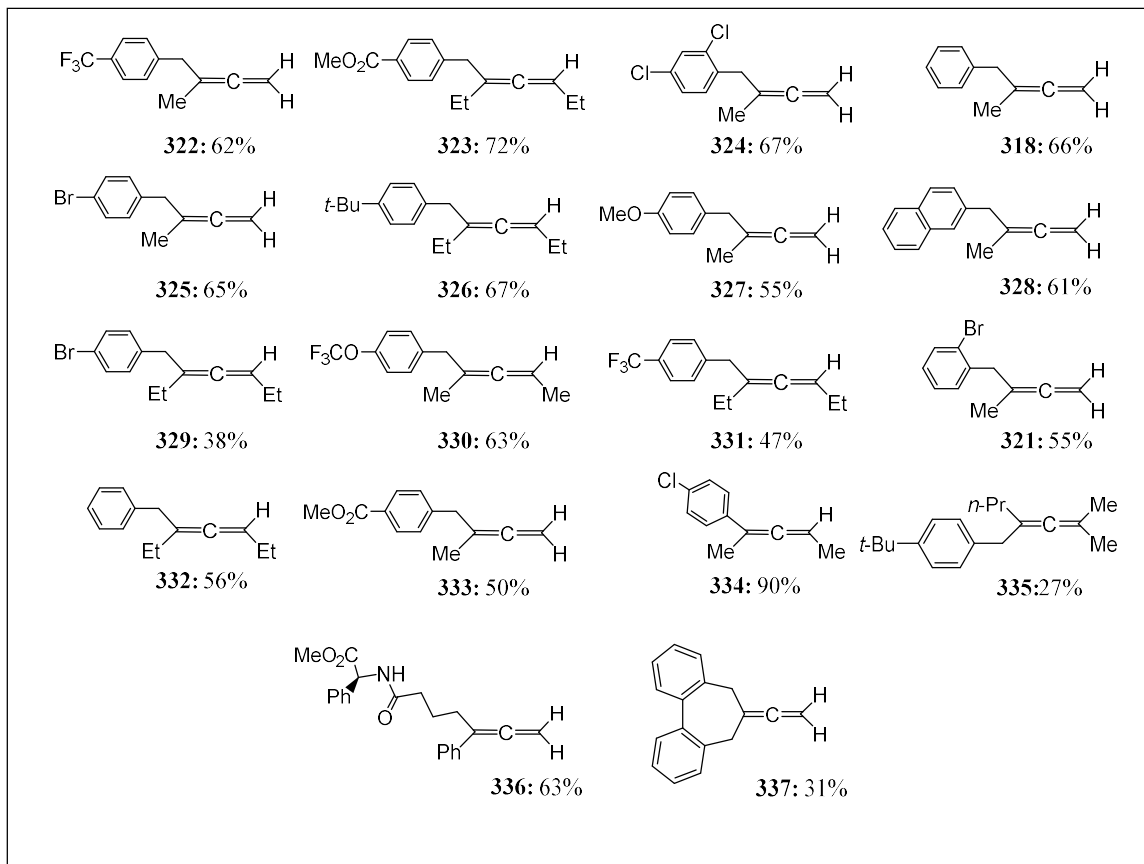
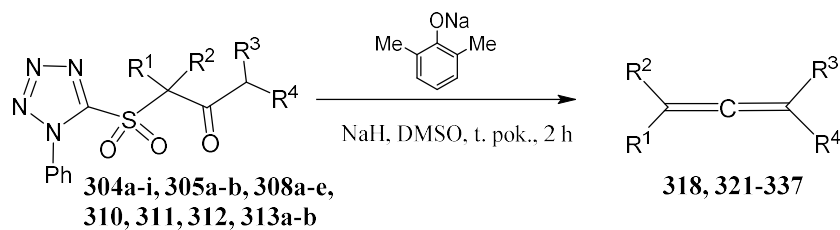
Zasada	Wydajność
2,6-dimetylofenolan sodu (2,5eq)	55%
2,6-di- <i>t</i> -butylo-4-metylofenolan sodu (2,5eq)	34%
2,4,6-trimetylofenolan sodu (2,5eq)	37%
2-isopropilo-5-metylofenolan sodu (2,5eq)	31%
2-fenylofenolan sodu (2,5eq)	34%
2- <i>t</i> -butylofenolan sodu (2,5eq)	24%
2-izopropilo-5-metylofenolan sodu (2,5eq)	31%
2-metylofenolan sodu (2,5eq)	18%
2-chloro-6-metylofenolan sodu (2,5eq)	29%
fenolan sodu (2,5eq)	39%
2-naftolan sodu (2,5eq)	33%
sól disodowa BINOL-u (1,3eq)	47%
sól monosodowa BINOL-u (2,5eq)	26%

Z przeprowadzonych eksperymentów wynika, że reakcja eliminacji zachodzi najlepiej w obecności 2,6-dimetylofenolanu sodu generowanego *in situ* z 2,6-dimetylofenolu i wodoroku sodu. Różnice pomiędzy zasadami zawierającymi różne kationy są nieznaczne. Dobrze widać to na przykładzie reakcji wobec LiHMDS (W = 25%), NaHMDS (W = 32%) i KHMDS (W = 30%) (Tabela 5). Większe znaczenie wydaje się mieć zastosowany w zasadzie anion. Dla wodoroku osiągnięto wydajność – 55%, bis(trimetylosililo)amidu – 40%, *tert*-butanolanu – 22%, wodorotlenku 19%, węglanu 33%, a z anionem diizopropiloaminowym oczekiwany produkt w ogóle nie powstawał.

Dla reakcji istotny jest również sposób podstawienia użytego fenolanu sodu. W przypadku podstawienia dwoma grupami metylowymi przyłączonymi do pierścienia bezpośrednio przy atomie tlenu wydajność allenu była najwyższa – 55%. Użycie soli disodowej BINOLU dało produkt z wydajnością 47%, a niepodstawionego fenolanu sodu 39%. W pozostałych przypadkach reakcja zachodziła gorzej. Wydajność allenu nie zmienia się jednoznacznie w zależności od zasadowości fenolanu, ilości podstawników w pierścieniu i zatłoczenia sterycznego przy centrum reakcyjnym (Tabela 6). Trudno wyjaśnić na podstawie wybranych przykładów, dlaczego właśnie 2,6-dimetylofenol daje najlepsze wyniki.

3.3.4. Synteza wybranych allenów.

Po zakończeniu optymalizacji wykonałam reakcje eliminacji z udziałem otrzymanych uprzednio fenylotetrazolowych ketosulfonów, otrzymując alleny dwupodstawione, trójpodstawione oraz czteropodstawione. Reakcje prowadziłam w obecności 2,6-dimetylofenolanu sodu w DMSO, w temperaturze pokojowej. Warunki były na tyle łagodne, że reakcja prawie we wszystkich przypadkach przebiegała całkowicie regioselektywnie – powstawał tylko allen. Uzyskane produkty zawierały podstawniki alkilowe, fenylowe, naftylowe lub pochodne benzytowe zawierające grupy elektronoakceptorowe (CN, COOMe, Br, Cl, CF₃) albo elektronodonorowe (OMe, *t*-Bu, OCF₃). Ponadto udało się otrzymać allen **336** z podstawnikiem amidoestrowym, przeprowadzając reakcje substratu **315** bez zabezpieczonej grupy amidowej. Wydajności w większości przypadków były wyższe niż 50%. Z najwyższą wydajnością (90%) powstał allen **334** podstawiony dwoma grupami metylowymi (R¹ = R³ = Me) oraz grupą 4-chlorofenyłową. (Schemat 128).



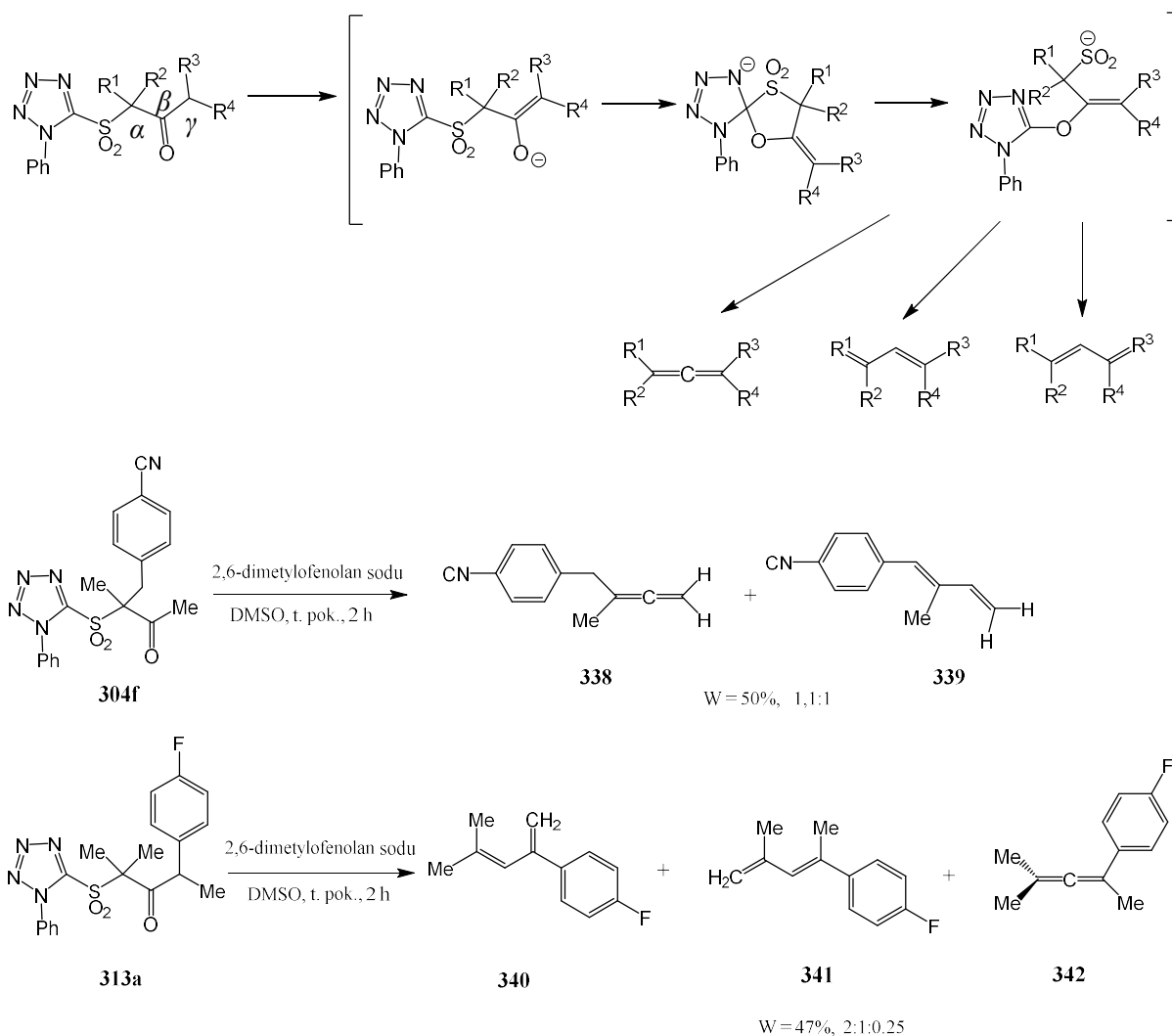
Schemat 128

3.3.5. Regioselektywność reakcji otrzymywania allenów.

Podczas otrzymywania dwóch allenów jako produkty uboczne powstały sprzężone dieny. W reakcji β -ketosulfonu **304f** zawierającego grupę metylową oraz *p*-cyjanobenzylową w pozycji α , otrzymano allen i dien ze zbliżonymi wydajnościami, wynoszącymi odpowiednio 26% i 24%. Tworzenie się dienu mogło być spowodowane obecnością w pierścieniu benzylovym podstawnika elektronoakceptorowego. Zwiększona kwasowość benzylovego atomu węgla ze względu na obecność grupy -CN sprzyjała deprotonowaniu w środowisku zasadowym oraz izomeryzacji do dienu.

W przypadku reakcji β -ketosulfonu **313a** zawierającego dwie grupy metylowe w pozycji α oraz *p*-fluorofenylovą na węglu γ , oprócz oczekiwanego produktu wytworzyły się dwa izomeryczne dieny. W tym przypadku allen powstał z wydajnością około 4% (Schemat 129).

Przyczyną prawdopodobnie był inny przebieg reakcji na etapie tworzenia się produktów pośrednich. Jednoczesne odłączanie się cząsteczki SO₂ oraz anionu heteroalkoksylogowego sprzyjałoby tworzeniu się allenów. Natomiast odłączenie się samego SO₂ i utworzenie się anionu allilowego sprzężonego z pierścieniem arylowym mogłoby prowadzić do izomeryzacji i tworzenia się dienu.



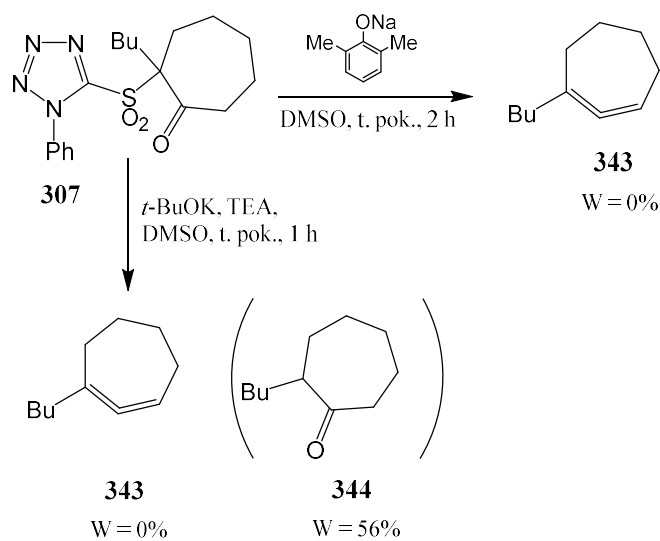
Schemat 129

3.3.6. Synteza allenu cyklicznego.

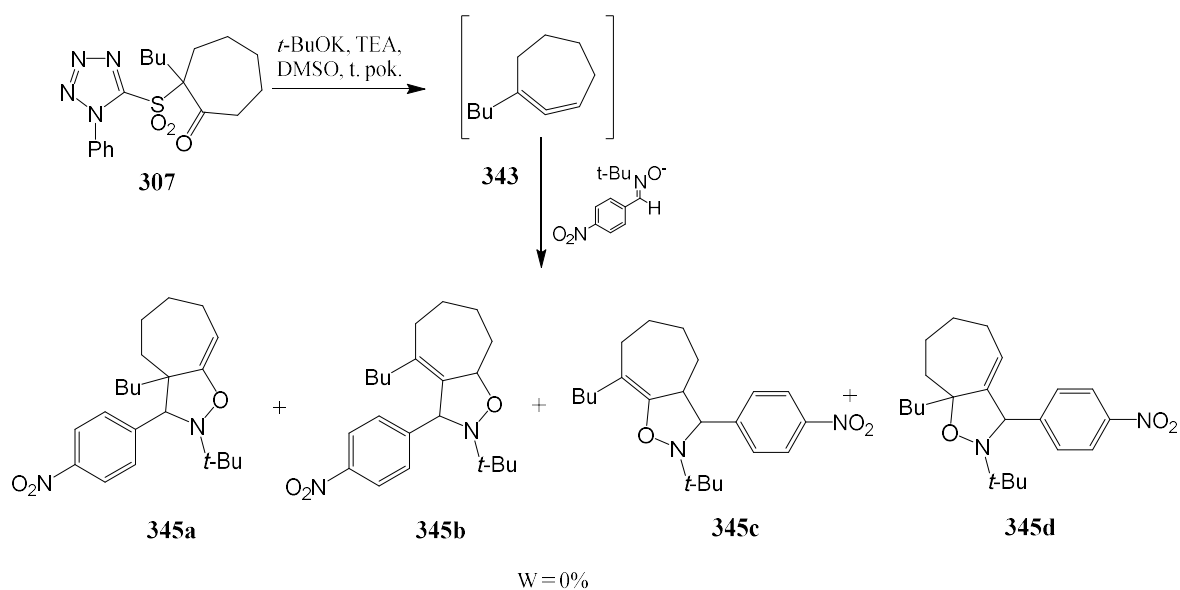
Cykliczne alleny są zwykle nietrwałe. Ze względu na dużą reaktywność wykorzystywane są w syntezie jako związki pośrednie w reakcjach cykloaddycji. Cyklohepta-1,2-dien, którego pochodną planowałam otrzymać, jest zbyt reaktywny (łatwo dimeryzuje), aby można go było wyizolować. Przypuszcza się, że *tert*-butylocyklohepta-1,2-dien mógłby być wystarczająco

trwały aby wyizolowanie go było możliwe, tak jak w przypadku *tert*-butylookta-1,2-dienu, który okazał się być związkiem trwałym w temperaturze pokojowej^[215-216].

Aby otrzymać cykliczny allen należało do eliminacji użyć sulfonu zawierającego pierścień. Otrzymałam β -ketosulfon będący pochodną cykloheptanonu. Reakcję eliminacji prowadziłam we wcześniej opisanych warunkach – w obecności 2,6-dimetylofenolanu sodu, w DMSO, w temperaturze pokojowej lub w obecności *tert*-butanolanu potasu i trietyloaminy w DMSO. Niestety nie udało się otrzymać produktu **343**. Przy zastosowaniu 2,6-dimetylofenolanu jako zasady substrat uległ rozpadowi, natomiast w reakcji prowadzonej w obecności *t*-BuOK i trietyloaminy, zamiast allenu otrzymałam keton **344** (Schemat 130). Ze względu na potencjalną nietrwałość otrzymywanego allenu postanowiłam zaraz po jego otrzymaniu przeprowadzić reakcję następczą – cykloaddycję. Aby taka reakcja zaszła, musiałby wcześniej powstać allen, więc byłby to pośredni dowód na jego otrzymanie. Próbę cykloaddycji przeprowadziłam z nitronem. Niestety nie zaobserwowałam konwersji wykorzystanego substratu (allenu lub produktów rozkładu powstałych podczas próby jego syntezy) (Schemat 131).



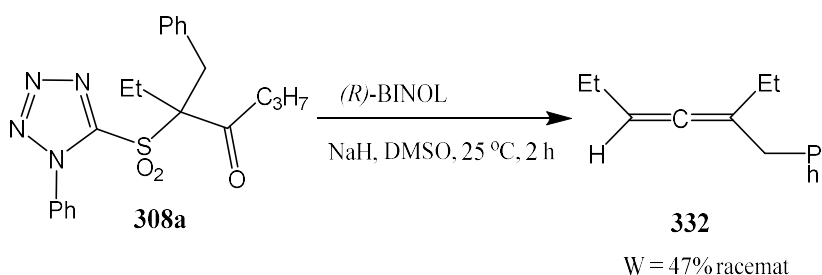
Schemat 130



Schemat 131

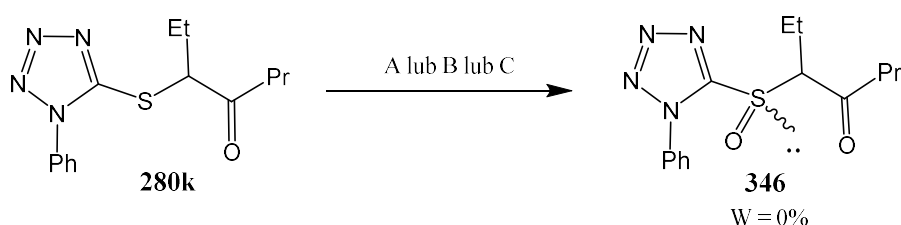
3.3.7. Stereoselektywna synteza allenów.

Zaproponowana przeze mnie metodologia okazała się skuteczna w otrzymywaniu allenów racemicznych. Skłoniło mnie to do podjęcia próby otrzymania produktów stereoselektywnie, jako że możliwość kontrolowania enancjoselektywności wytwarzanych allenów jest bardzo pożądana w nowoczesnej syntezie. W związku z tym, postanowiłam sprawdzić, czy reakcja zajdzie w przypadku zastosowania chiralnego czynnika – disodowej soli (*R*)-BINOL-u wykorzystanej jako zasada w reakcji eliminacji β -ketosulfonu **308a**. Reakcja wykonana podczas optymalizacji z wykorzystaniem racemicznej soli disodowej BINOLU dała allen z wydajnością 47%. Niestety, w wyniku zastosowania czystego enancjomerycznie (*R*)-BINOLU powstał racemiczny produkt **332**. Wydajność, podobnie jak wcześniej, wyniosła 47% (Schemat 132). Przyczyną niepowodzenia mogło być zbyt słabe oddziaływanie między zasadą, a związkami pośrednimi w reakcji eliminacji zachodzącej z wykorzystaniem racemicznego substratu.



Schemat 132

Postanowiłam sprawdzić czy reakcja eliminacji przebiegnie stereospecyficznie w przypadku zastosowania chiralnego β -ketosulfonu. W pierwszej kolejności zamierzałam otrzymać diastereoizomeryczne β -ketosulfotlenki o zdefiniowanej konfiguracji na atomie siarki, poprzez enancjoselektywne utlenianie ketosulfidu. Następnie uzyskany związek poddałabym reakcji utleniania do β -ketosulfonu. Reakcje utleniania heteroarylowych sulfidów z wykorzystaniem chiralnego ligandu są znane w literaturze^[217-219]. Uzyskany związek miał być następnie zalkilowany i poddany reakcji eliminacji. Utlenienie prowadziłam w obecności *L*-(+)-winianu dietylu, izopropanolanu tytanu(IV) oraz różnych utleniaczy: NaIO₄, *t*-BuOOH oraz wodoronadtlenku kumenu. Żadna z powyższych reakcji nie powiodła się. Ketosulfid w powyższych warunkach nie ulegał konwersji. Prawdopodobnie ze względu na zbyt duże zatłoczenie steryczne związane z obecnością grupy PT (Schemat 133).

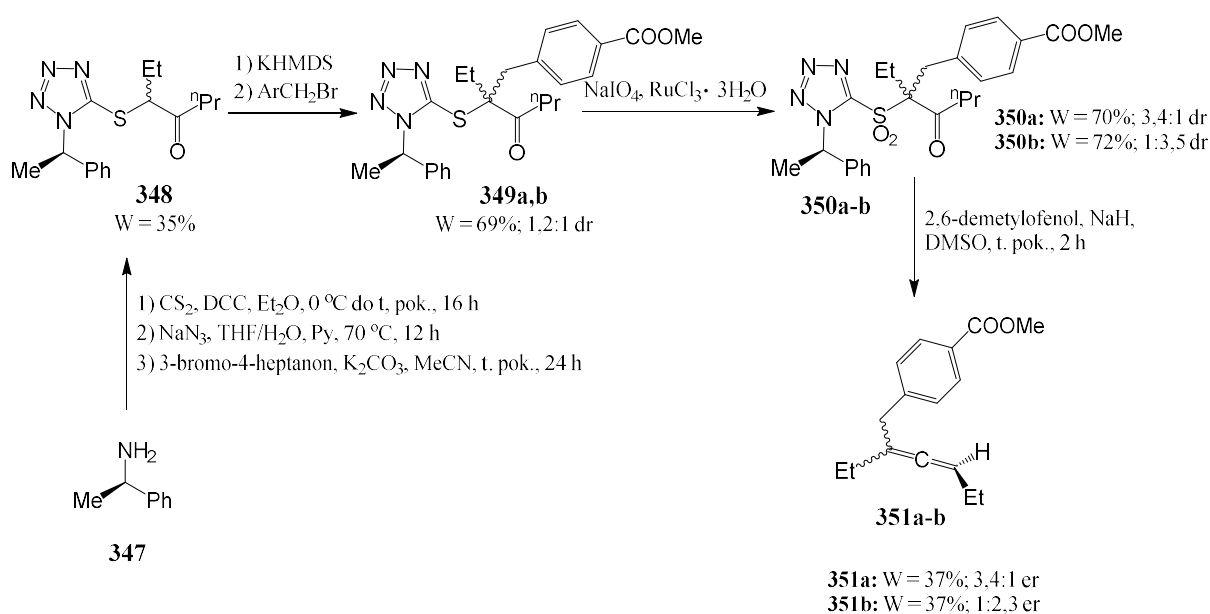


- A) NaIO₄, Ti(OPr)₄, *L*-(+)-winian dietylu, DCM, H₂O, 30 °C, 24 h
 B) *t*-BuOOH, Ti(OPr)₄, *L*-(+)-winian dietylu, DCM, H₂O, 30 °C, 24 h
 C) wodoronadtlenek kumenu, Ti(OPr)₄, *L*-(+)-winian dietylu, DCM, H₂O, 30 °C, 24 h

Schemat 133

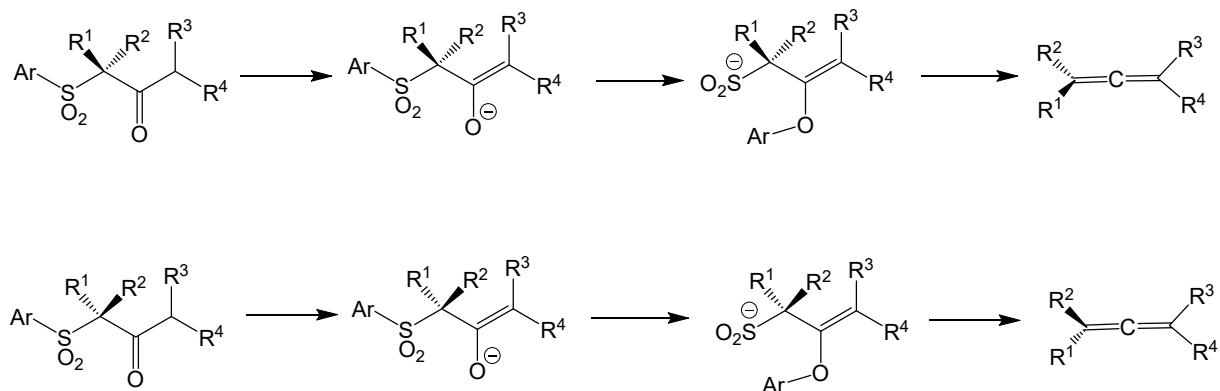
W związku z niepowodzeniem stereoselektywnego utleniania ketosulfidu, zdecydowałam o wprowadzeniu chiralnego podstawnika do tetrazolu. Podstawnik taki umożliwiłby rozdzielanie diastereoizomerycznych ketosulfonów i przeprowadzenie reakcji z ketosulfonem o określonej konfiguracji na węglu α . Ponadto mógłby on wpłynąć na indukcję chiralności w allenie poprzez sprzyjanie wybranym ustawieniom podstawników w trakcie eliminacji z ketosulfonu. Zastosowałam grupę (*R*)-1-fenyletylową. Otrzymywanie odpowiedniego ketosulfonu przebiegło następująco. W reakcji czystej enancjomerycznie (*R*)-1-fenyletyloaminy **347** z disiarczkiem węgla w obecności *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimidu otrzymany został (*R*)-1-fenyletyloizotiocyjanian. W kolejnym etapie przeprowadzona została cykloaddycja z NaN₃, w obecności pirydyny, a następnie reakcja otrzymanego 1-(*R*-1-fenyletylo)-1*H*-tetrazolo-5-tiolu z 3-bromo-4-heptanonem. β -ketosulfid **348** został otrzymany jako mieszanina diastereoizomerów. Związki te poddano alkirowaniu. Uzyskaną mieszaninę diastereoizomerycznych ketosulfidów udało się tylko częściowo rozdzielić chromatograficznie. Następnie oba β -ketosulfidy **349a** i **349b** utleniono. Uzyskane

ketosulfony **350a** i **350b** o określonych konfiguracjach na czteropodstawionym centrum, poddano reakcjom eliminacji w opisanych wcześniej warunkach - 2,6-dimetylofenolan sodu, DMSO, temperatura pokojowa. Mimo nieco innego podstawnika niż fenylowy przyłączonego do pierścienia tetrazolowego, reakcje eliminacji powiodły się. Mieszanina diastereoizomerycznych sulfonów w stosunku 3,4:1 dała allen **351a** o nadmiarze enancjomerycznym 3,4:1. Natomiast eliminacja mieszaniny diastereoizomerów w stosunku 1:3,5 dała allen **351b** w stosunku enancjomerycznym 1:2,3 (Schemat 134). Na niepełne przeniesienie chiralności w drugiej reakcji, mógł mieć wpływ chiralny podstawnik przy tetrazolu, indukujący chiralność przeciwną do wynikającej z konfiguracji węgla α w wyjściowym ketosulfonie.



Schemat 134

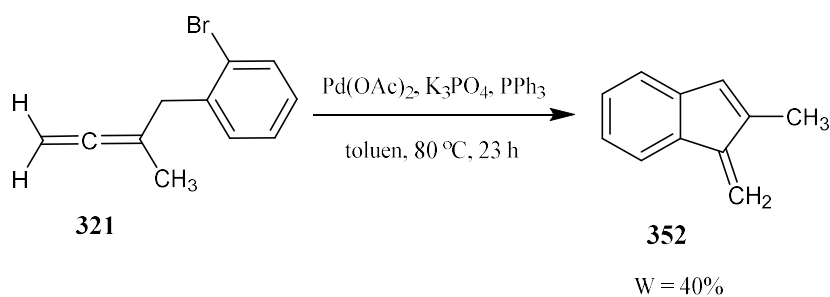
Z przeprowadzonego eksperymentu wynika, że konfiguracja czteropodstawionego centrum β -ketosulfonu jest głównym czynnikiem wpływającym na końcową konfigurację allenu, nawet w obecności chiralnej grupy na pierścieniu tetrazolowym. Oznacza to, że tworzenie się podczas reakcji eliminacji produktu pośredniego – enolanu, wykazuje wysoką selektywność *E/Z* (Schemat 135) oraz eliminacja SO₂ i HetO⁻ jest w dużym stopniu jednoczesna – w przeciwnym razie, odejście najpierw samego SO₂ prowadziłoby do płaskiego anionu allilowego i utraty informacji stereochemicznej.



Schemat 135

3.4.WEWNĄTRZCZĄSTECZKOWA REAKCJA HECKA.

Jeden z otrzymanych allenów – 4-(2-bromofenylo)-3-metylo-1,2-butadien **321**, ze względu na podstawnik benzylový zawierający atom bromu w pierścieniu fenylowym, wydawał się być dobrym substratem do wewnątrzcząsteczkowej reakcji Hecka. W literaturze opisane są reakcje tego typu, prowadzące do otrzymania związków tricyklicznych^[220]. Przeprowadziłam sprzężenie Hecka w obecności fosforanu potasu, katalitycznej ilości octanu palladu i tryfenylofosfiny, w toluenie, w temperaturze 80 °C. W wyniku wewnątrzcząsteczkowej reakcji otrzymany został inden, podstawiony grupą metylołą oraz metylenową (**352**). Wydajność przeprowadzonej reakcji wyniosła 40% (Schemat 136).



Schemat 136

3.5. PODSUMOWANIE BADAŃ WŁASNYCH.

W swoich badaniach planowałam otrzymać alleny poprzez zasadową eliminację grupy sulfonowej i *O*-heteroarylowej z heterocyklicznych β -ketosulfonów, w procesie analogicznym do reakcji Julia-Kocińskiego. Potrzebne do syntezy substraty (ketosulfony) były nieznane w literaturze, więc ich otrzymywanie wymagało odrębnego opracowania.

β -Ketosulfony otrzymałam w kilku etapach. Pierwszym była reakcja halogenoketonów z heterocyklicznymi tiolami. Otrzymane ketosulfidy były alkilowane jedno- lub dwukrotnie do otrzymania związków posiadających czteropodstawiony atom węgla w pozycja α , a następnie utleniane do sulfonów. W trakcie prowadzenia badań otrzymałam związki zawierające różne grupy heteroarylowe m.in.: benzotiazolową, 1-fenilo-1*H*-tetrazolową, chlorobenzotiazolową, etoksybenzotiazolową, 1-metylo-1*H*-tetrazolową, pirymidynową oraz grupę 4-nitrofenylową. Reakcje alkilowania oraz utleniania wymagały optymalizacji ze względu na niskie wydajności uzyskiwane w pierwotnie stosowanych procedurach.

Opracowałam warunki pozwalające otrzymać z β -ketosulfonów alleny dwupodstawione, trójpodstawione oraz czteropodstawione. Dla powodzenia reakcji eliminacji kluczowy okazał się rodzaj zastosowanego w ketosulfonie pierścienia heterocyklicznego połączonego z grupą sulfonową. Reakcje z udziałem związków zawierających w swojej strukturze benzotiazol nie zachodziły, natomiast powodzeniem zakończyły się reakcje z substratów zawierających w swojej strukturze 1-fenilo-1*H*-tetrazol.

Reakcja eliminacji najlepiej przebiegała w łagodnych warunkach, w obecności dość słabej zasady – 2,6-dimetylofenolanu sodu, w DMSO, w temperaturze pokojowej. Dobre wydajności osiągnęłam również z innymi fenolanami. Przetestowane mocne zasady (LDA, KHMDS, NaH) z wyjątkiem *t*-butanolanu potasu dawały znacznie gorsze rezultaty. Zaletą opracowanej reakcji eliminacji grupy sulfonowej i *O*-heteroarylowej z β -ketosulfonów jest możliwość otrzymania allenów w łagodnych warunkach bez konieczności stosowania metali przejściowych oraz z zastosowaniem nietoksycznego rozpuszczalnika. Ponadto produkty było łatwo wydzielić z mieszanin poreakcyjnych. Tak łagodne warunki prowadzenia eliminacji sugerują, że opracowana metoda znajdzie zastosowanie do substratów zawierających wrażliwe grupy funkcyjne.

Otrzymałam alleny zawierające podstawione grupy benzyłowe, w których do pierścienia aromatycznego przyłączone były podstawniki elektronoakceptorowe, elektronodonorowe,

atom bromu lub chloru. Ponadto otrzymany został allen zawierający siedmioczłonowy pierścień przyłączony bezpośrednio do węgla allenowego, oraz pochodna z grupą amidoestrową.

Próba syntezy optycznie czystego allenu zakończyła się sukcesem. Wychodząc z czystej enancjomerycznie fenyloetyloaminy przygotowałam diastereoizomeryczne β -ketosulfony o zdefiniowanej konfiguracji na czteropodstawionym atomie węgla. Reakcja eliminacji grup sulfonowej i *O*-heteroarylowej z tych związków okazała się stereospecyficzna i pozwoliła otrzymać chiralne alleny w sposób enancjoselektywny.

4. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

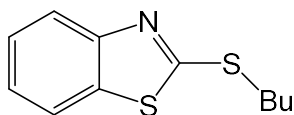
4.1. UWAGI OGÓLNE.

Wszystkie reagenty oraz rozpuszczalniki zostały zakupione u następujących dostawców: Sigma Aldrich, Alfa Aesar, Acros Organics, Fluorchem oraz Linegal Chemicals. Reakcje wymagające zastosowania warunków bezwodnych przeprowadzono w atmosferze argonu z użyciem mieszadła magnetycznego oraz naczyń Schlenka wysuszonych za pomocą opalarki. Bezwodny toluen otrzymano poprzez destylację z nad metalicznego sodu z dodatkiem benzofenonu. Bezwodny THF otrzymano poprzez destylację z nad metalicznego sodu i potasu z dodatkiem benzofenonu. 1M roztwór KHMDS w THF był otrzymany poprzez rozpuszczenie stałego KHMDS w suchym THF, w temperaturze 0 °C, w naczyniu Schlenka, w atmosferze argonu. Produkty reakcji oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej z użyciem żelu krzemionkowego o ziarnistości 230-400 mesh firmy Merck AG. Postęp reakcji monitorowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej TLC z użyciem aluminiowych płytek pokrytych żelazem krzemionkowym (grubość 0,20 mm), 60 F254 firmy Merck. Do chromatografii stosowane były następujące rozpuszczalniki: destylowany *n*-heksan, octan etylu, pentan cz.d.a. oraz eter dietylowy cz.d.a. Do wizualizacji stosowana była lampa UV oraz jod na żelu krzemionkowym. Do suszenia mieszanin poreakcyjnych wykorzystano Na₂SO₄. Widma ¹H NMR, ¹³C NMR oraz ¹⁹F NMR wykonano w temperaturze 298K w CDCl₃ na aparacie Bruker 400 MHz. Przesunięcia chemiczne ¹H i ¹³C NMR podano względem tetrametylosilanu (TMS) i względem CFC₃ dla widm ¹⁹F. Widma MS rejestrowane były na aparacie Synapt G2-SHDMS (Waters) metodą *electrospray* (ESI) lub AutoSpec Premier Spectrometer (Waters) metodą *electron impact* (EI). Pomiary spektroskopowe w podczerwieni IR wykonano za pomocą aparatu FT-IR-1600-Perkin Elmer, jako film z rozpuszczalnika.

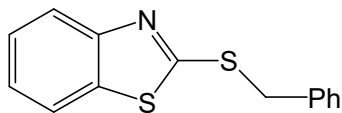
4.2. SYNTEZA SULFIDÓW ALKILOWYCH.

Ogólna procedura alkilowania heterocyklicznych tioli za pomocą halogenków alkilowych (P-1).

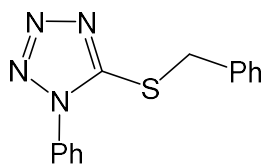
Tiol (50,0 mmoli), halogenek alkilowy (55,0 mmoli) i K_2CO_3 (75,0 mmoli, 10,35 g) mieszano energicznie w MeCN (125 mL), w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Dodano octan etylu (100 mL), osad nieorganiczny odsączono i dodano solankę (100 mL). Fazy rozdzielono, warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (2 x 100 mL). Połączone ekstrakty organiczne wysuszono (Na_2SO_4), przesączono i zatężono na wyparce obrotowej. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent heksan-AcOEt 2:1, 5:1 lub 10:1.



1-(Benzotiazolo-2-sulfanylo)-butan (259a) – otrzymano w oparciu o procedurę P-1, wychodząc z benzotiazol-2-tiolu (50,0 mmoli, 8,36 g) i jodku *n*-butylu (55,0 mmoli, 6,32 mL), jako jasnożółty olej, 10,26 g (92%). 1H NMR (400 MHz; $CDCl_3$; Me_4Si) δ (ppm) 7.97-7.80 (1H, m, H_{AR}), 7.78-7.65 (1H, m, H_{AR}), 7.47-7.33 (1H, m, H_{AR}), 7.33-7.16 (1H, m, H_{AR}), 3.34 (2H, t, $^3J = 7.2$ Hz, SCH_2), 1.80 (2H, p, $^3J = 7.3$ Hz, CH_2), 1.48 (2H, h, $^3J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3), 0.97 (3H, t, $^3J = 7.3$ Hz, CH_3).

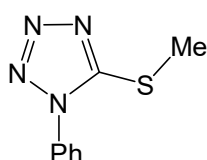


1-(Benzotiazolo-2-sulfanylo)-fenylometan (259b) – otrzymano w oparciu o procedurę P-1, wychodząc z benzotiazol-2-tiolu (50,0 mmoli, 8,36 g) i bromku benzylu (55,0 mmoli, 5,95 mL), jako białe krystaliczne ciało stałe, 7,97 g (62%). 1H NMR (400 MHz; $CDCl_3$; Me_4Si) δ (ppm) 7.93-7.88 (1H, m, H_{AR}), 7.78- 7.72 (1H, m, H_{AR}), 7.50-7.39 (3H, m, H_{AR}), 7.37-7.26 (4H, m, H_{AR}), 4.61 (2H, s, CH_2); ^{13}C NMR (101 MHz; $CDCl_3$; Me_4Si) δ (ppm) 166.4, 153.2, 136.2, 135.4, 129.2, 128.7, 127.8, 126.1, 124.3, 121.6, 121.0, 37.8.



(1-Fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-fenylometan (275a) – otrzymano w oparciu o procedurę P-1, wychodząc z 1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiolu (50,0 mmoli, 8,9 g) i bromku benzylu (55,0 mmoli, 5,95 mL), jako białe ciało stałe, 11,26 g (84%). 1H NMR (400 MHz; $CDCl_3$; Me_4Si)

δ (ppm) 7.54-7.48 (5H, m, H_{Ar}), 7.44-7.38 (2H, m, H_{Ar}), 7.35-7.27 (3H, m, H_{Ar}), 4.62 (2H, s, CH₂); ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 153.9, 135.3, 133.7, 130.1, 129.8, 129.2, 128.8, 128.2, 123.8, 37.7.

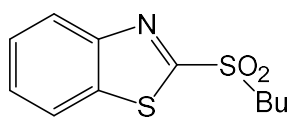


(1-Fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-metyl (275b) – otrzymano w oparciu o procedurę P-1, wychodząc z 1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiolu (50,0 mmoli, 8,9 g) i jodku metylu (55,0 mmoli, 3,11 mL), jako żółte ciało stałe, 8,74 g (91%). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.64-7.47 (5H, m, H_{Ar}), 2.83 (3H, s, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 154.9, 130.1, 129.8, 123.7, 15.4.

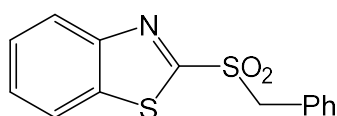
4.3. SYNTEZA SULFONÓW ALKILOWYCH.

Ogólna procedura utleniania sulfidów alkilowych do sulfonów alkilowych (P-2).

W kolbie okrągłodennej, w EtOH (20,0 mL) rozpuszczono sulfid alkilowy (10,0 mmoli). Dodano 30% H₂O₂ (aq) (20 mL) i (NH₄)₆Mo₇O₂₄ (1,0 mmol, 1,16 g). Mieszaninę reakcyjną energicznie mieszano przez 24 godziny. Następnie dodano AcOEt (80 mL) i solankę (80 mL). Fazę wodną oddzielono i przemyto AcOEt (2 x 80 mL). Fazy organiczne połączono, wysuszono (Na₂SO₄) i zatężono pod próżnią. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii na żelu krzemionkowym stosując jako eluent mieszaninę heksan-AcOEt 5:1.

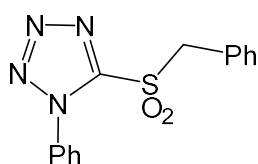


1-(Benzotiazolo-2-sulfonylo)-butan (260a) – otrzymano w oparciu o procedurę P-2, wychodząc z sulfidu alkilowego (**259a**) (10,0 mmoli, 2,23 g), jako białe krystaliczne ciało stałe, 2,29 g (90%). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 8.29-8.14 (1H, m, H_{AR}), 8.07-7.95 (1H, m, H_{AR}), 7.73-7.51 (2H, m, H_{AR}), 3.57-3.43 (2H, SO₂CH₂), 1.94-1.77 (2H, m, CH₂), 1.47 (2H, h, ³J = 7.4 Hz, CH₂CH₃), 0.93 (3H, t, ³J = 7.7 Hz, CH₃).

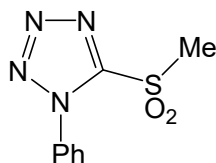


1-(Benzotiazolo-2-sulfonylo)-fenylometan (260b) – otrzymano w oparciu o procedurę P-2, wychodząc z sulfidu alkilowego (**259b**) (10,0 mmoli, 2,57 g), jako białe ciało stałe, 2,72 g (94%). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 8.26 (1H, dt, ³J = 8.3, ⁴J = 0.9 Hz, H_{AR}), 7.94

(1H, dt, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, H_{Ar}), 7.68-7.62 (1H, m, H_{Ar}), 7.61-7.54 (1H, m, H_{Ar}), 7.35-7.23 (6H, m, H_{Ar}), 4.75 (2H, s, CH₂); ^{13}C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 165.2, 152.6, 137.1, 131.1, 129.2, 128.9, 128.0, 127.7, 126.4, 125.5, 122.3, 61.0.



(1-Fenylotetrazolo-5-sulfonylo)-fenylometan (276a) – otrzymano w oparciu o procedurę P-2, wychodząc z sulfidu alkilowego (**275a**) (10,0 mmoli, 2,68 g), jako jasnożółte ciało stałe, 2,16g (72%). ^1H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.59-7.53 (1H, m, H_{Ar}), 7.51-7.44 (2H, m, H_{Ar}), 7.44-7.27 (7H, m, H_{Ar}), 4.92 (2H, s, CH₃); ^{13}C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 131.3, 129.8, 129.4, 129.1, 125.8, 124.8, 62.4.

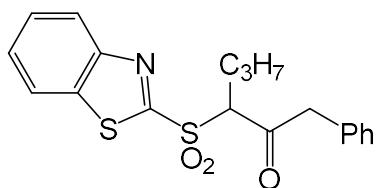


(1-Fenylotetrazolo-5-sulfonylo)-metan (276b) – otrzymano w oparciu o procedurę P-2, wychodząc z sulfidu alkilowego (**275b**) (10,0 mmoli, 1,92 g), jako białe ciało stałe, 2,17 g (97%). ^1H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.68 (2H, m, H_{Ar}), 7.63-7.56 (3H, m, H_{Ar}), 3.61 (3H s, CH₃).

4.4. SYNTEZA β -KETOSULFONÓW Z SULFONÓW ALKILOWYCH.

Ogólna procedura acylowania sulfonów alkilowych (P-3).

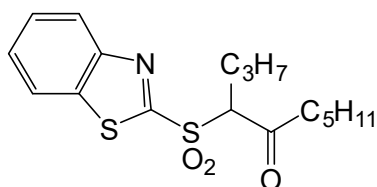
Sulfon alkilowy (5,0 mmoli) w bezwodnym THF (20 mL) mieszano w naczyniu Schlenka w atmosferze argonu i ochłodzono do temperatury -78 °C. Wkroplono LiHMDS (1M roztwór THF, 10 mmoli, 10 mL), a po 5 minutach dodano chlorek kwasowy (6,0 mmoli). Po 30 minutach mieszania rozpoczęto ogrzewanie mieszaniny. W ciągu godziny mieszanina osiągnęła temperaturę 0 °C. Mieszanie kontynuowano w tej temperaturze przez 30 min. Do mieszaniny reakcyjnej dodano NH₄Cl (50 mL) i octan etylu (50 mL), fazy rozdzielono i warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (2 x 50 mL). Połączone ekstrakty organiczne wysuszono (Na₂SO₄), przesączono i odparowano. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent heksan-AcOEt 5:1 lub 10:1.



3-(Benzotiazolo-2-sulfonylo)-1-fenylheksan-2-on (261a)

– otrzymano w oparciu o procedurę P-3, wychodząc z sulfonu alkilowego (260a) (5,0 mmoli, 1,28 g) i chlorku fenylacetyle (6,0 mmoli, 0,8 mL), jako białe ciało stałe,

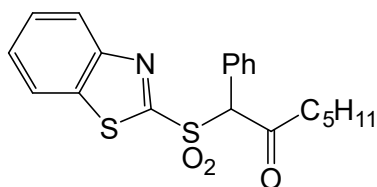
913 mg (49%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 8.30-8.17 (1H, m, H_{Ar}), 8.05-7.95 (1H, m, H_{Ar}), 7.69-7.54 (2H, m, H_{Ar}), 7.39-7.27 (3H, m, H_{Ar}), 7.25-7.18 (2H, m, H_{Ar}), 4.66 (1H, dd, $^3J = 10.8$ Hz, $^4J = 3.6$ Hz, CH-alifatyczne), 4.10 (2H, s, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$), 2.23-2.10 (1H, m, CH_2), 2.04-1.93 (1H, m, CH_2), 1.24-1.08 (1H, m, CH_2), 1.06-0.90 (1H, m, CH_2), 0.74 (3H, t, $^3J = 7.3$ Hz, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 198.0, 163.6, 152.6, 137.2, 132.2, 129.9, 128.9, 128.3, 127.8, 127.6, 125.8, 122.3, 72.6, 51.4, 28.5, 19.9, 13.4; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 396.0704, znalezione: 396.0690.



4-(Benzotiazolo-2-sulfonylo)-dekan-5-on (261b)

– otrzymano w oparciu o procedurę P-3, wychodząc z sulfonu alkilowego (260a) (5,0 mmoli, 1,28 g) i chlorku kaproilu (6,0 mmoli, 0,83 mL), jako białe ciało stałe, 913 mg (29%). ^1H

NMR (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 8.35-8.18 (1H, m, H_{Ar}), 8.08-7.91 (1H, m, H_{Ar}), 7.74-7.49 (2H, m, H_{Ar}), 4.53 (1H, dd, $^3J = 10.8$ Hz, $^4J = 3.8$ Hz, CH-alifatyczne), 2.88 (1H, dt, $^2J = 18.3$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, CH_2), 2.66 (1H, dt, $^2J = 18.2$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, CH_2), 2.30-2.13 (1H, m, CH_2), 2.13-1.95 (1H, m, CH_2), 1.70-1.43 (3H, m, CH_2 , CH_2), 1.45-1.16 (3H, m, CH_2 , CH_2), 0.99-0.74 (8H, m, CH_3 , CH_3 , CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 201.0, 128.2, 127.7, 125.7, 122.3, 74.2, 44.8, 31.0, 28.7, 22.8, 22.4, 20.3, 13.8, 13.6; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 376.1017, znalezione: 376.1014.



1-(Benzotiazolo-2-sulfonylo)-1-fenylheptan-2-on (261c)

– otrzymano w oparciu o procedurę P-3, wychodząc z sulfonu alkilowego (260b) (5,0 mmoli, 1,47 g) i chlorku kaproilu (6,0 mmoli, 0,83 mL), jako białe ciało stałe, 1,10 g (57%). ^1H

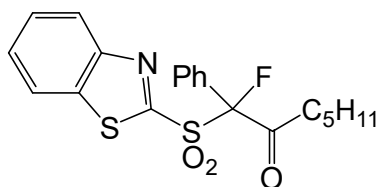
NMR (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 8.19 (1H, dt, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, H_{Ar}), 7.96-7.88 (1H, m, H_{Ar}), 7.67-7.51 (2H, m, H_{Ar}), 7.49-7.42 (2H, m, H_{Ar}), 7.40-7.29 (2H, m, H_{Ar}), 7.26 (1H, d, $^4J = 3.7$ Hz, H_{Ar}), 5.94 (1H, s, CH-alifatyczne), 2.72-2.60 (1H, m, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$), 2.59-2.47 (1H, m, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$), 1.62-1.44 (2H, m, CH_2), 1.31-1.02 (4H, m, CH_2 , CH_2), 0.78

(3H, t, $^3J = 7.1$ Hz, CH₃); **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: C₂₀H₂₁NO₃S₂Na([M+Na]⁺) 410.0861, znaleziony: 410.0845.

4.5. FLUOROWANIE β -KETOSULFONÓW.

Procedura fluorowania β -ketosulfonów (P-4).

β -Ketosulfon (**261c**) (2,0 mmole, 0,77 g) rozpuszczony w bezwodnym THF (12 mL) mieszano w naczyniu Schlenka, w atmosferze argonu i ochłodzono do -78 °C. Wkropiono KHMDS (1M roztwór THF, 2,0 mmole, 2 mL). Po 5 minutach dodano Selectfluor (3,0 mmole, 1,06 g). Mieszanie kontynuowano w temperaturze -78 °C przez 30 min., a następnie mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano jeszcze przez 2 godziny. Do mieszaniny reakcyjnej dodano solankę (40 mL) i octan etylu (40 mL). Fazy rozdzielono, warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (2 x 40 mL). Połączone ekstrakty organiczne wysuszono (Na₂SO₄), przesączono i odparowano. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent heksan-AcOEt 10:1.



1-(Benzotiazolo-2-sulfonylo)-1-fenyl-1-fluoroheptan-2-on

(**262**) – otrzymano w oparciu o procedurę P-4, jako białe ciało stałe, 453 mg (56%). **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 8.26-8.15 (1H, m, H_{Ar}), 8.02-7.91 (1H, m,

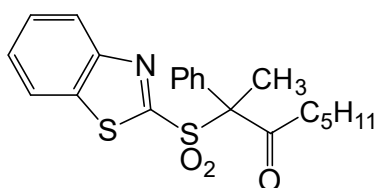
H_{Ar}), 7.78-7.69 (2H, m, H_{Ar}), 7.68-7.56 (2H, m, H_{Ar}), 7.51-7.45 (1H, m, H_{Ar}), 7.45-7.36 (2H, m, H_{Ar}), 2.85-2.70 (1H, m, C(O)CH₂), 2.68-2.51 (1H, m, C(O)CH₂), 1.67-1.46 (2H, m, CH₂), 1.30-1.05 (4H, m, CH₂, CH₂), 0.79 (3H, t, $^3J = 7.1$ Hz, CH₃); **¹⁹F NMR** (376 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) -156.00; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: C₂₀H₂₀NO₃S₂FNa ([M+Na]⁺): 428.0766, znaleziony: 428.0792.

4.6. ALKILOWANIE β -KETOSULFONÓW.

Procedura alkilowania β -ketosulfonów (P-5).

β -Ketosulfon (**261c**) (2,0 mmole, 0,77 g) rozpuszczony w bezwodnym toluenie (8 mL) mieszano w naczyniu Schlenka, w atmosferze argonu w temperaturze pokojowej. Wkropiono DBU (2,4 mmola, 0,36 mL), po minucie dodano jodek metylu (2,4 mmola, 0,15 mL).

Następnie mieszaninę ogrzano do temperatury 50 °C. Mieszanie kontynuowano przez 3 godziny. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej. Dodano solankę (40 mL) i octan etylu (40 mL), fazy rozdzielono i warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (2 x 40 mL). Połączone ekstrakty organiczne wysuszono (Na₂SO₄), przesączono i odparowano. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent heksan-AcOEt 10:1.



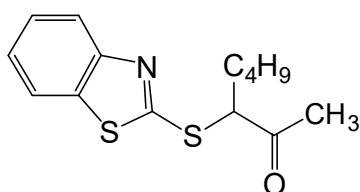
2-(Benzotiazolo-2-sulfonyl)-2-fenylheptan-3-on (263) –

otrzymano w oparciu o procedurę P-5, jako białe ciało stałe, 232 mg (29%). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.81-7.75 (1H, m, H_{Ar}), 7.75-7.69 (1H, m, H_{Ar}), 7.50-7.45 (5H, m, H_{Ar}), 7.45-7.39 (1H, m, H_{Ar}), 7.35-7.28 (1H, m, H_{Ar}), 3.01 (3H, s, CCH₃), 2.51 (2H, t, ³J = 7.4 Hz, C(O)CH₂), 1.55-1.44 (2H, m, CH₂), 1.22-1.08 (4H, m, CH₂, CH₂), 0.78 (3H, t, ³J = 7,18 Hz, CH₃); **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: C₂₁H₂₃NO₃S₂Na ([M+Na]⁺): 424.1017, znaleziony: 424.1016.

4.7. OTRZYMYWANIE β-KETOSULFIDÓW Z HALOGENOKETONÓW.

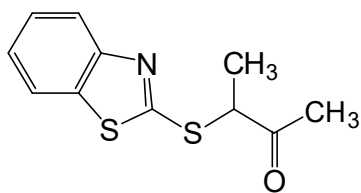
Ogólna procedura alkilowania heterocyklicznych tioli za pomocą halogenoketonów (P-6).

Tiol (50 mmoli), halogenoketon (55,0 mmoli) i K₂CO₃ (75,0 mmoli, 10,35 g) mieszano energicznie w MeCN (125 mL) w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Dodano octan etylu (100 mL), osad nieorganiczny odsączono i dodano solankę (100 mL). Fazy rozdzielono, warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (2 x 100 mL). Połączone ekstrakty organiczne, wysuszono (Na₂SO₄), przesączono i zateżono na wyparce obrotowej. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent heksan-AcOEt 2:1 lub 5:1.



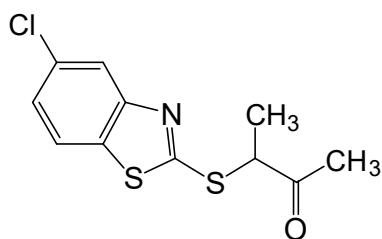
3-(Benzotiazolo-2-sulfonyl)-heptan-2-on (254a) – otrzymano w oparciu o procedurę P-6, wychodząc z benzotiazol-2-tioli (1,0 mmol, 167 mg), 3-bromo-heptan-2-onu (1,1 mmol, 0,17 mL) oraz K₂CO₃ (1,5 mmola, 207 mg), jako bezbarwny olej,

204 mg (73%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.90-7.80 (2H, m, H_{Ar}), 7.79-7.69 (1H, m, H_{Ar}), 7.46-7.36 (1H, m, H_{Ar}), 7.36-7.27 (1H, m, H_{Ar}), 4.69 (1H, t, $^3J = 7.4$ Hz, SCH), 2.85-2.71 (1H, m, CH-alifatyczne), 2.69-2.56 (1H, m, CH-alifatyczne), 2.18-2.01 (1H, m, CH-alifatyczne), 1.99-1.85 (1H, m, CH-alifatyczne), 1.66 (2H, h, $^3J = 7.3$ Hz, CH_2), 1.07 (3H, t, $^3J = 7.4$ Hz, CH_3), 0.92 (3H, t, $^3J = 7.5$ Hz, CH_3).



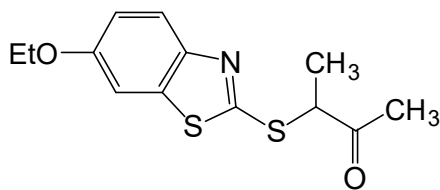
3-(Benzotiazolo-2-sulfanylo)-butan-2-on (254b) – otrzymano w oparciu o procedurę P-6, wychodząc z benzotiazol-2-tiolu (50,0 mmoli, 8,35 g) i 3-chlorobutan-2-onu (55,0 mmoli, 5,55 mL), jako jasnożółty olej, 11,37 g (96%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz;

CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.85-7.71 (1H, m, H_{Ar}), 7.70-7.54 (1H, m, H_{Ar}), 7.38-7.25 (1H, m, H_{Ar}), 7.24-7.13 (1H, m, H_{Ar}), 4.80-4.51 (1H, m, SCH), 2.48-2.08 (3H, m, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.66-1.27 (3H, m, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 204.7, 164.3, 152.9, 135.5, 126.1, 124.6, 121.6, 121.1, 51.2, 27.3, 16.5.



3-(5-Chlorobenzotiazolo-2-sulfanylo)-butan-2-on (265a) – otrzymano w oparciu o procedurę P-6, wychodząc z 5-chlorobenzotiazol-2-tiolu (25,0 mmoli, 5,03 g), 3-chlorobutan-2-onu (27,0 mmoli, 2,72 mL) oraz K_2CO_3 (37,0 mmoli, 5,1 g), jako bezbarwny olej, 5,42 g (80%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz;

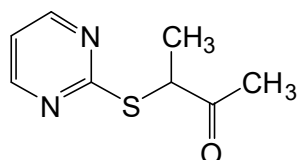
CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.81 (1H, d, $^4J = 1.7$ Hz, H_{Ar}), 7.68-7.55 (1H, m, H_{Ar}), 7.25 (1H, dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 4.74 (1H, q, $^3J = 7.2$ Hz, CH-alifatyczne), 2.37 (3H, s, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.59 (3H, d, $^3J = 7.2$ Hz, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 204.8, 166.8, 153.7, 133.8, 132.2, 124.9, 121.7, 121.5, 51.3, 27.4, 16.4.



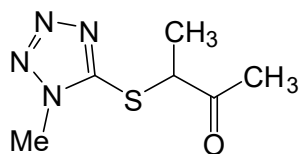
3-(6-Etoksybenzotiazolo-2-sulfanylo)-butan-2-on (265b) – otrzymano w oparciu o procedurę P-6, wychodząc z 6-etoksybenzotiazolo-2-tiolu (25,0 mmoli, 5,3 g), 3-chlorobutan-2-onu (27,0 mmoli, 2,72 mL) oraz

K_2CO_3 (37,0 mmoli, 5,1 g), jako bezbarwny olej, 3,94 g (56%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.73 (1H, d, $^3J = 8.9$ Hz, H_{Ar}), 7.21 (1H, dd, $^4J = 2.5$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, H_{Ar}),

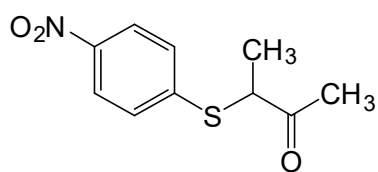
7.00 (1H, dd, $^3J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, H_{Ar}), 4.65 (1H, q, $^3J = 7.3$ Hz, CH-alifatyczne), 4.06 (2H, qd, $^3J = 7.0$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, CH₂), 2.37 (3H, s, C(O)CH₃), 1.58 (3H, d, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, CHCH₃), 1.43 (3H, td, $^3J = 7.0$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, CH₃CH₂); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 205.1, 156.7, 147.5, 137.1, 122.3, 115.5, 104.8, 64.2, 51.3, 27.3, 16.4, 14.8.



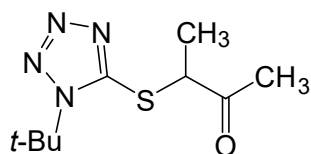
3-(Pirymidyno-2-sulfanylo)-butan-2-on (265c) – otrzymano w oparciu o procedurę P-6, wychodząc z pirymidyno-2-tiolu (25,0 mmoli, 2,8 g), 3-chlorobutan-2-onu (27,0 mmoli, 2,72 mL) oraz K₂CO₃ (37,0 mmoli, 5,1 g) jako pomarańczowy olej, 4,32 g (95%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 8.54-8.33 (2H, m, H_{Ar}), 7.05-6.83 (1H, m, H_{Ar}), 4.58-4.30 (1H, m, CH-alifatyczne), 2.35-2.14 (3H, m, C(O)CH₃), 1.56-1.36 (3H, m, CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 206.2, 170.9, 157.3, 116.9, 48.7, 27.2, 15.8.



3-(1-Metylotetrazolo-5-sulfanylo)-butan-2-on (265d) – otrzymano w oparciu o procedurę P-6, wychodząc z 1-metylo-1*H*-tetrazolo-5-tiolu (25,0 mmoli, 2,9 g), 3-chlorobutan-2-onu (27,0 mmoli, 2,72 mL) oraz K₂CO₃ (37,0 mmoli, 5,1 g), jako żółty olej, 3,95g (85%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 4.67 (1H, q, $^3J = 7.3$ Hz, CH), 3.92 (3H, s, CH₃), 2.34 (3H, s, CH₃), 1.61 (3H, d, $^3J = 7.3$ Hz, CHCH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 204.1, 152.8, 52.5, 33.5, 27.5, 17.1.

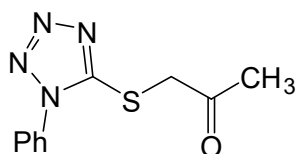


3-(4-Nitrobenzenosulfanylo)-butan-2-on (265e) – otrzymano w oparciu o procedurę P-6, wychodząc z 4-nitrobenzenotiolu (25,0 mmoli, 3,87 g), 3-chlorobutan-2-onu (27,0 mmoli, 2,72 mL) oraz K₂CO₃ (37,0 mmoli, 5,1 g), jako żółty olej, 5,29 g (94%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 8.10-8.01 (2H, m, H_{Ar}), 7.41-7.31 (2H, m, H_{Ar}), 3.95 (1H, q, $^3J = 7.2$ Hz, CH-alifatyczne), 2.24 (3H, s, C(O)CH₃), 1.49 (3H, dd, $^3J = 7.2$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz, CHCH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 205.0, 146.1, 144.0, 135.0, 128.9, 124.0, 50.8, 25.5, 16.1.



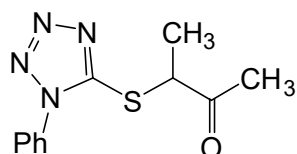
3-(1-*tert*-Butyltetrazolo-5-sulfanylo)-butan-2-on (270) –

otrzymano w oparciu o procedurę P-6, z 1-*tert*-butylo-1*H*-tetrazolo-5-tiolu^[221] (25,0 mmoli, 3,95 g), 3-chlorobutan-2-onu (27,0 mmoli, 2,72 mL) oraz K₂CO₃ (37,0 mmoli, 5,1 g), jako żółty olej, 3,99g (70%). **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 4.65 (1H, q, ³J = 7.4 Hz, H_{Ar}), 2.19 (3H, s, CH₃), 1.54 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.43 (3H, d, ³J = 7.3 Hz, CH₃); **¹³C NMR** (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 204.6, 151.4, 61.1, 52.4, 28.7, 27.6, 16.8.



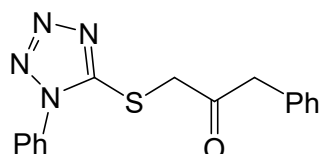
(1-Fenyltetrazolo-5-sulfanylo)-propan-2-on (280a) – otrzymano

w oparciu o procedurę P-6, wychodząc z 1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiolu (50,0 mmoli, 8,9 g) i 3-chloro-propan-2-onu (55,0 mmoli, 4,38 mL), jako białe ciało stałe, 10,89 g (93%). **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.68-7.47 (5H, m, H_{Ar}), 4.36 (2H, s, CH₂), 2.39 (3H, s, CH₃).



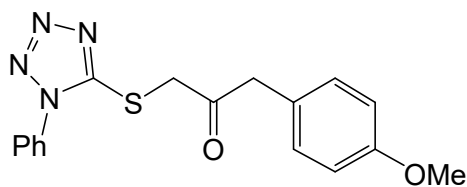
3-(1-Fenyltetrazolo-5-sulfanylo)-butan-2-on (280b) – otrzymano

w oparciu o procedurę P-6, wychodząc z 1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiolu (50,0 mmoli, 8,9 g) i 3-chloro-butan-2-onu (55,0 mmoli, 5,55 mL), jako żółty olej, 11,16 g (90%). **IR (DCM)** ν_{max}/cm⁻¹ 3066, 2979, 2932, 1717, 1596, 1499, 1452, 1389, 1279, 1240, 1158, 1078, 1014, 763, 692; **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.44-7.57 (5H, m, H_{Ar}), 4.79 (1H, q, ³J = 7.2 Hz, CHCH₃), 2.34 (3H, s, CH₃CO), 1.60 (3H, d, ³J = 7.2 Hz, CH₃CS); **¹³C NMR** (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 204.2, 153.1, 133.4, 130.3, 129.8, 123.8, 52.4, 27.5, 17.0; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: C₁₁H₁₂N₄OSNa ([M+Na]⁺): 271.0630, znaleziony: 271.0621.



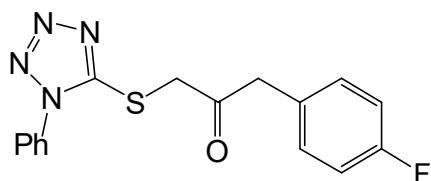
1-Fenyl-3-(1-fenyltetrazolo-5-sulfanylo)-propan-2-on (280g)

– otrzymano w oparciu o procedurę P-6, wychodząc z 1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiolu (25,0 mmoli, 4,45 g) i 3-chloro-1-fenylpropan-2-onu (27,0 mmoli, 3,97 mL) oraz K₂CO₃ (37,0 mmoli, 5,1 g), jako żółty olej, 7,36 g (95%). **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.57-7.41 (5H, m, H_{Ar}), 7.30-7.24 (2H, m, H_{Ar}), 7.25-7.21 (1H, m, H_{Ar}), 7.21-7.15 (2H, m, H_{Ar}), 4.28 (2H, s, CH₂), 3.88 (2H, s, CH₂); **¹³C NMR** (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 200.2, 153.3, 133.5, 132.8, 130.2, 129.9, 129.5, 129.0, 127.5, 123.7, 49.2, 42.7.



1-(1-Fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-3-(4-metoksyfenylo)-propan-2-on (280h) – otrzymano w

oparciu o procedurę P-6, wychodząc z 1-fenylo-1*H*-tetrazolo-5-tiolu (15,0 mmoli, 2,67 g), 1-chloro-3-(4-metoksy)acetonu^[213] (16,5 mmoli, 3,28 g) i K₂CO₃ (22,5 mmoli, 3,1 g), jako jasnożółty olej, 4,33 g (85%). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.49-7.60 (5H, m, H_{Ar}), 7.12-7.18 (2H, m, H_{Ar}), 6.84-6.89 (2H, m, H_{Ar}), 4.34 (2H, s, SCH₂), 3.87 (2H, s, CH₂), 3.77 (3H, s, OCH₃); ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 200.6, 159.0, 153.3, 133.4, 130.5, 130.2, 129.8, 124.8, 123.6, 114.4, 55.2, 48.3, 42.6; HRMS (ESI⁺): Obliczony dla: C₁₇H₁₆N₄O₂SNa ([M+Na]⁺): 363.0892, znalezione: 363.0897.



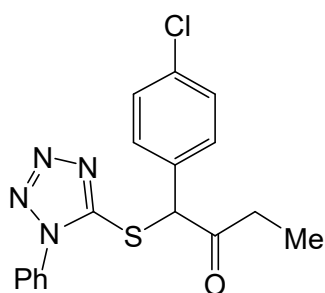
1-(1-Fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-3-(4-fluorofenylo)-propan-2-on (280m) – otrzymano w oparciu o procedurę

P-6, wychodząc z 1-fenylo-1*H*-tetrazolo-5-tiolu (15,0 mmoli, 2,67 g), 1-chloro-3-(4-fluorofenylo)-acetonu^[213] (16,5 mmoli, 2,87 g) i K₂CO₃ (22,5 mmol, 3,1 g), jako żółty olej, 3,50 g (72%). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.51-7.62 (5H, m, H_{Ar}), 7.19-7.25 (2H, m, H_{Ar}), 7.00-7.08 (2H, m, H_{Ar}), 4.34 (2H, s, CH₂), 3.95 (2H, s, CH₂); ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 200.0, 159.8 (d, ²J_{CF} = 237.6 Hz), 153.2, 133.4, 131.1 (d, ³J_{CF} = 8.1 Hz), 130.3, 129.9, 128.6, 123.7, 115.8 (d, ²J_{CF} = 21.5 Hz), 48.2, 42.5; HRMS (ESI⁺): Obliczony dla: C₁₆H₁₃FN₄OSNa ([M+Na]⁺): 351.0692, znalezione: 351.0700.

4.8. SYNTEZA KETOSULFIDU Z NITROEPOKSYDU.

Procedura otrzymywania β-ketosulfidów w reakcji heterocyklicznego tiolu z nitroepoksydem (P-7).

1-(4-Chlorofenylo)-2-nitro-1,2-epoksybutan^[214] (5,0 mmoli, 1,14 g) i 1-fenylo-1*H*-tetrazolo-5-tiol (8,0 mmoli, 1,42 g) rozpuszczono w *i*-PrOH (20 mL) i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia przez 48 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej osad odsączono i przemyto AcOEt (5 x 20 mL). Połączone fazy organiczne zatężono. Związek oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent, heksan-AcOEt 2:1.

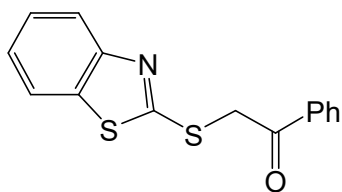


1-(4-Chlorofenyl)-1-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-butan-2-on (288) – otrzymano w oparciu o procedurę P-7, jako żółty olej, 477 mg (27%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3064, 2978, 2938, 1724, 1596, 1499, 1405, 1385, 1241, 1093, 1013, 831, 766, 693, 498; **^1H NMR** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.53 (5H, m, H_{Ar}), 7.37 (2H, dm, $^3J = 8.6$ Hz, H_{Ar}), 7.32 (2H, dm, $^3J = 8.6$ Hz, H_{Ar}), 5.94 (1H, s, CH), 2.70 (1H, dq, $^2J = 18.2$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 2.53 (1H, dq, $^2J = 18.2$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 1.06 (3H, t, $^3J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3); **^{13}C NMR** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 203.8, 152.8, 135.4, 133.4, 132.1, 130.3, 130.2, 129.8, 129.5, 123.7, 61.1, 34.3, 7.8; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{OSNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 381.0553, znaleziony: 381.0559.

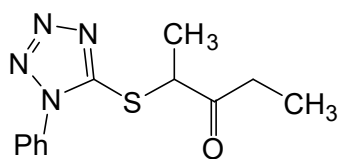
4.9. SYNTEZA β -KETOSULFIDÓW Z KETONÓW.

Ogólna procedura syntezy β -ketosulfidów z ketonów z użyciem *N*-chlorosukcynoimidu (P-8).

Keton (50,0 mmoli), *N*-chlorosukcynoimid (60,0 mmoli, 8,01 g) i TsOH (10,0 mmoli, 1,72 g) rozpuszczono w MeCN (125 mL), ogrzano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i mieszano przez 4 godziny. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, do mieszaniny reakcyjnej dodano solankę (100 mL) i eter dietylowy (100 mL). Fazy rozdzielono, warstwę wodną ekstrahowano eterem dietylowym (2 x 100 mL). Połączone ekstrakty organiczne wysuszono (Na_2SO_4), przesączono i odparowano. Następnie surowy chloroketon użyto bezpośrednio do alkilowania tiolu zgodnie z procedurą P-6.

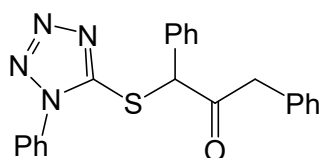


2-(Benzotiazolo-2-sulfanylo)-acetofenon (255) – otrzymano w oparciu o procedurę P-8, wychodząc z benzotiazolo-2-tiolu (50,0 mmoli, 8,35 g) i acetofenonu (50,0 mmoli, 5,84 mL), jako białe krystaliczne ciało stałe, 5,56 g (39%). **^1H NMR** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 8.12-8.04 (2H, m, H_{Ar}), 7.81 (1H, dt, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, H_{Ar}), 7.75 (1H, dt, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 0.7$ Hz, H_{Ar}), 7.66-7.59 (1H, m, H_{Ar}), 7.51 (2H, dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, H_{Ar}), 7.43-7.35 (1H, m, H_{Ar}), 7.34-7.23 (1H, m, H_{Ar}), 4.97 (2H, s, CH_2).



2-(1-Fenylotetrazolo-5-sulfanylo)pentan-3-on (280d) –

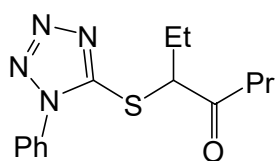
otrzymano w oparciu o procedurę P-8, wychodząc z pentan-3-onu (50,0 mmoli, 5,11 mL) i 1-fenylotetrazolo-5-tiolu (50,0 mmoli, 8,9 g), jako białe ciało stałe, 9,17 g (70%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2979, 2938, 2904, 2878, 1715, 1596, 1499, 1457, 1409, 1388, 1241, 1091, 1014, 977, 763, 692; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.39-7.60 (5H, m, H_{Ar}), 4.78 (1H, q, $^3J = 7.3$ Hz, CHCH_3), 2.56-2.84 (2H, m, CH_2), 1.57 (3H, d, $^3J = 7.3$ Hz, CH_3CS), 1.01-1.07 (3H, m, CH_3CH_2); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 207.3, 153.2, 133.4, 130.2, 129.8, 123.8, 51.5, 33.7, 17.4, 7.7; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OSNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 285.0786, znalezione: 285.0795.



1,3-Difenylo-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)propan-2-on

(280f) – otrzymano w oparciu o procedurę P-8, wychodząc z 1-fenylotetrazolo-5-tiolu (50,0 mmoli, 8,9 g) i 1,3-difenyloacetanu (50,0 mmoli, 9,82 mL), jako białe ciało stałe, 11,77 g (61%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.49-7.40 (5H, m, H_{Ar}), 7.32-7.24 (5H, m, H_{Ar}), 7.22-7.13 (3H, m, H_{Ar}), 7.03-6.97 (2H, m, H_{Ar}), 5.97 (1H, s, CH -alifatyczne), 3.94-3.71 (2H, m, CH_2); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 201.0, 153.1, 133.5, 132.9, 132.8, 130.1, 129.8, 129.7, 129.4, 129.3, 129.1, 128.6, 127.2, 123.7, 61.4, 47.8.

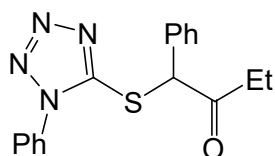


3-(1-Fenylotetrazolo-5-sulfanylo)heptan-4-on (280k) – otrzymano w

oparciu o procedurę P-8, wychodząc z heptan-4-onu (50,0 mmoli, 6,98 mL), jako bezbarwny olej, 8,7 g (60%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3065, 2967, 2934, 2875, 1714, 1597, 1499, 1459, 1386, 1279, 1244, 1090, 1014, 916, 762, 694, 554; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.46-7.63 (5H, m, H_{Ar}), 4.78 (1H, t, $^3J = 6.6$ Hz, CHCH_2), 2.49-2.66 (1H, m, CH_2), 2.03-2.17 (1H, m, CH_2), 1.82-2.00 (1H, m, CH_2), 1.58-1.69 (2H, m, CH_2CH_3), 1.01 (3H, t, $^3J = 7.4$ Hz, CH_3), 0.90 (3H, t, $^3J = 7.5$ Hz, CH_3); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 206.4, 153.4, 133.5, 130.2, 129.8, 123.8, 58.1, 43.1, 24.4, 16.9, 13.5, 11.1; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OSNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 313.1099, znalezione: 313.1092.

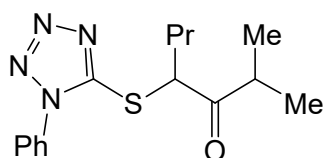
Ogólna procedura syntezy β -ketosulfidów z ketonów z użyciem bromu (P-9).

Keton (50,0 mmoli) rozpuszczono w Et₂O (150 mL). Następnie wkroplono brom (53,0 mmoli, 2,71 mL) i całość mieszano przez 3 godziny w temperaturze pokojowej. Mieszaninę przemyto nasyconym roztworem Na₂S₂O₃(aq) (150 mL) i nasyconym roztworem NaHCO₃(aq) (150 mL). Następnie dodano solankę (100 mL) i eter dietylowy (100 mL). Fazy rozdzielono, warstwę wodną ekstrahowano eterem dietylowym (2 x 100 mL). Połączone ekstrakty organiczne wysuszono (Na₂SO₄), przesączono i odparowano. Następnie surowy bromoketon użyto bezpośrednio do alkilowania 1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiolu zgodnie z procedurą P-6.



1-Fenyl-1-(1-fenyltetrazolo-5-sulfanylo)-butan-2-on (280c) –

otrzymano w oparciu o procedurę P-9, wychodząc z 1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiolu (50,0 mmoli, 8,9 g) i ketonu benzylo-etylowego (50,0 mmoli, 7,41 mL), jako żółty olej, 7,85 g (50%). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.56-7.49 (5H, m, H_{Ar}), 7.43-7.38 (2H, m, H_{Ar}), 7.37-7.31 (3H, m, H_{Ar}), 5.96 (1H, s, CH-alfatyczne), 2.80-2.65 (1H, m, CH₂), 2.63-2.46 (1H, m, CH₂), 1.05 (3H, t, ³J = 7.3 Hz, CH₃).

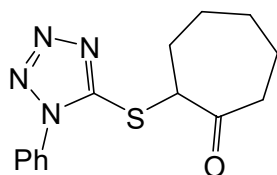


2-Metylo-4-(1-fenyltetrazolo-5-sulfanylo)-heptan-3-on (280l) –

otrzymano w oparciu o procedurę P-9, wychodząc z 2-metyloheptan-3-onu (10,0 mmoli, 1,57 mL), Et₂O (30 mL), Br₂ (11,0 mmoli, 0,56 mL) i 1-fenyl-1*H*-tetrazolu (9,0 mmoli, 1,6 g), jako jasnożółty olej, 880 mg (32%). IR (DCM) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3066, 2966, 2933, 2873, 1712, 1597, 1500, 1463, 1387, 1242, 1091, 1031, 762, 692; ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.50-7.61 (5H, m, H_{Ar}), 5.03 (1H, dd, ³J = 7.4 Hz, ³J = 6.2 Hz, CHCH₂), 2.98 (1H, sept, ³J = 6.7 Hz, CH(CH₃)₂), 1.97-2.08 (1H, m, CHCH₂), 1.79-1.90 (1H, m, CHCH₂), 1.36-1.48 (2H, m, CH₂CH₃), 1.16 (6H, t, ³J = 6.7 Hz, CH(CH₃)₂), 0.93 (3H, t, ³J = 7.3 Hz, CH₂CH₃); ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 210.1, 153.4, 133.5, 130.2, 129.8, 123.8, 55.1, 39.5, 33.5, 20.1, 18.6, 18.3, 13.7; HRMS (ESI⁺): Obliczony dla: C₁₅H₂₀N₄OSNa ([M+Na]⁺): 327.4018, znaleziony: 327.4021.

Ogólna procedura syntezy β -ketosulfidów z ketonów z użyciem *N*-bromosukcynoimidu (P-10).

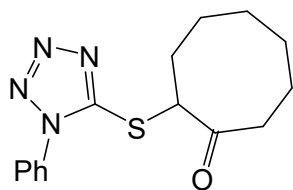
Keton (50,0 mmoli) rozpuszczono w MeOH (100 mL), dodano żel krzemionkowy (0,5 g) i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. *N*-Bromosukcynoimid (55,0 mmoli, 9,79 g) dodawano porcjami, w ciągu 3 godzin, mieszając. Mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej następnie dodano solankę (100 mL) i dichlorometan (100 mL). Fazy rozdzielono, warstwę wodną ekstrahowano dichlorometanem (2 x 100 mL). Połączone ekstrakty organiczne wysuszone (Na_2SO_4), przesączono i odparowano. Następnie surowy bromoketon użyto bezpośrednio do alkilowania 1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiolu zgodnie z procedurą P-6.



2-(1-Fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-cykloheptan-1-on (280i) –

otrzymano w oparciu o procedurę P-10, wychodząc z 1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiolu (50,0 mmoli, 8,9 g) i cyklooktanonu (50,0 mmoli, 5,89 mL), jako białe ciało stałe, 10,08 g (70%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.66-7.45 (5H, m, H_{Ar}), 5.13-5.01 (1H, m, CH-alifatyczne), 2.90-2.73 (1H, m, CH_2), 2.68-2.51 (1H, m, CH_2), 2.40-2.23 (1H, m, CH_2), 2.04-1.72 (5H, m, CH_2), 1.46-1.28 (2H, m, CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 208.3, 153.5, 133.6,

130.1, 129.8, 123.8, 59.1, 42.3, 32.7, 28.8, 28.5, 23.4.



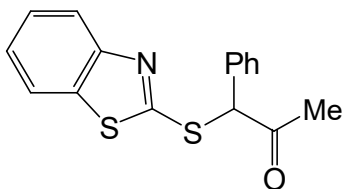
2-(1-Fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-cyklooktan-1-on (280j) –

otrzymano w oparciu o procedurę P-10, wychodząc z 1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiolu (50,0 mmoli, 8,9 g) i cyklooktanonu (50,0 mmoli, 6,57 mL), jako żółty olej, 6,19 g (41%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.57-7.35 (5H, m, H_{Ar}), 5.02-4.80 (1H, m, CH-alifatyczne), 3.64-3.45 (1H, m, CH_2), 2.93-2.71 (1H, m, CH_2), 2.39-2.21 (2H, m, CH_2), 2.12-1.99 (1H, m, CH_2), 1.98-1.81 (1H, m, CH_2), 1.83-1.54 (1H, m, CH_2), 1.52-1.34 (3H, m, CH_2), 1.06-0.86 (2H, m, CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 211.9, 153.4, 133.5, 130.1, 129.8, 123.7, 55.7, 42.9,

32.5, 27.4, 24.5, 24.4, 24.2.

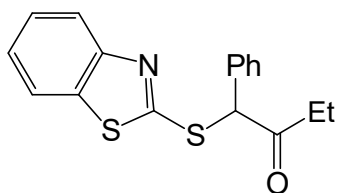
Ogólna procedura syntezy β -ketosulfidów z ketonów z użyciem LDA (P-11).

Keton (5,0 mmoli) rozpuszczony w bezwodnym THF (20 mL) mieszano w naczyniu Schlenka, w atmosferze argonu i ochłodzono do temperatury $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Wkropiono LDA (1M roztwór THF, 2,0 mmole, 5 mL). Po 5 minutach dodano 2,2'-ditiobis(benzotiazol) (5,0 mmoli, 835 mg). Mieszanie kontynuowano w temperaturze $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ przez 30 min. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano przez 24 godziny. Do mieszaniny reakcyjnej dodano solankę (50 mL) i octan etylu (50 mL). Fazy rozdzielono, warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (2 x 50 mL). Połączone ekstrakty organiczne wysuszono (Na_2SO_4), przesączono i odparowano. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent heksan-AcOEt 5:1.



3-(Benzotiazolo-2-sulfanylo)-3-fenylopropan-2-on (253a) –

otrzymano w oparciu o procedurę P-11, wychodząc z ketonu benzylo-metylowego (5,0 mmoli, 0,67 mL), jako pomarańczowy olej, 747 mg (50%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.84 (1H, dd, $^3J = 8.1\text{ Hz}$, $^4J = 1.0\text{ Hz}$, H_{Ar}), 7.73 (1H, dd, $^3J = 8.0\text{ Hz}$, $^4J = 1.4\text{ Hz}$, H_{Ar}), 7.49-7.44 (2H, m, H_{Ar}), 7.42-7.26 (3H, m, H_{Ar}), 5.96 (1H, s, SCH), 2.35 (3H, s, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 201.8, 164.9, 152.9, 135.6, 133.6, 129.3, 129.0, 128.9, 126.0, 124.5, 121.5, 121.1, 61.8, 28.3; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NOS}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 322.0336, znaleziony: 322.0331.

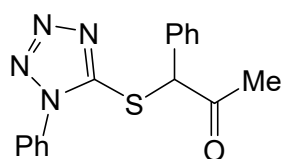


4-(Benzotiazolo-2-sulfanylo)-4-fenylobutan-3-on (253b) –

otrzymano w oparciu o procedurę P-11, wychodząc z ketonu benzylo-etylowego (5,0 mmoli, 0,74 mL), jako pomarańczowy olej, 469 mg (30%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.81-7.86 (2H, m, H_{Ar}), 7.71-7.76 (2H, m, H_{Ar}), 7.45-7.19 (5H, m, H_{Ar}), 5.97 (1H, s, SCH), 2.45 (3H, q, $^3J = 7.4\text{ Hz}$, CH_2), 1.03 (3H, t, $^3J = 8,0\text{ Hz}$, CH_3).

Ogólna procedura syntezy β -ketosulfidów z ketonów z użyciem bromu oraz trietyloaminy (P-12).

Keton benzylo-etylowy (60,0 mmoli, 8,03 mL) rozpuszczono w Et₂O (150 mL) i ochłodzono do temperatury 0 °C. Następnie dodano brom (63,0 mmoli, 3,21 mL) i całość mieszano przez 3 godziny. Mieszaninę przemyto nasyconym roztworem Na₂S₂O₃(aq) (150 mL) i nasyconym roztworem NaHCO₃(aq) (150 mL). Następnie dodano solankę (100 mL) i eter dietylowy (100 mL). Fazy rozdzielono, warstwę wodną ekstrahowano eterem dietylowym (2 x 100 mL). Połączone ekstrakty organiczne wysuszono (Na₂SO₄), przesączono i odparowano. Surowy produkt 1-bromo-1-fenylacetone rozpuszczono w CH₂Cl₂ (150 mL) i ochłodzono do temperatury 0 °C. Mieszając, wkroplono trietyloaminę (75 mmol, 7,58 g, 10,4 mL), a następnie dodano porcjami 1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiol (55,0 mmoli, 9,80 g). Po 2 godzinach, podczas których mieszaninę reakcyjną pozostawiono do osiągnięcia temperatury pokojowej, przeniesiono ją do rozdzielacza, przemyto wodą (150 mL), 1M HCl (aq) (2 x 100 mL) i solanką (150 mL). Następnie wysuszono (Na₂SO₄), przesączono przez żel krzemionkowy i zatężono.



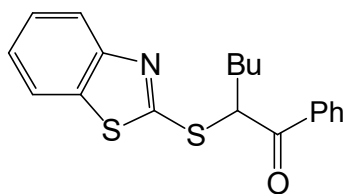
1-(1-Fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-1-fenylpropan-2-on (280e) – otrzymano w oparciu o procedurę P-12, jako żółty olej, 14,40 g (84%). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.40-7.47 (5H, m, H_{Ar}), 7.20-7.40 (5H, m, H_{Ar}), 5.94 (1H, s, CHPh), 2.25 (3H, s, COCH₃); ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 200.8, 152.9, 133.3, 132.8, 130.0, 129.6, 129.3, 129.2, 128.8, 123.5, 62.4, 28.0; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: C₁₆H₁₄N₄OSNa ([M+Na]⁺): 333.0786, znalezione: 333.0782.

4.10. REAKCJE ALKILOWANIA β -KETOSULFIDÓW.

Ogólna procedura A alkilowania β -ketosulfidów z użyciem KHMDS-u (P-13).

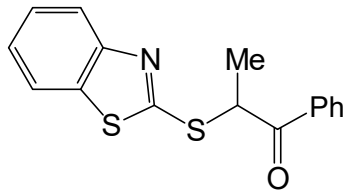
β -Ketosulfid (8,0 mmoli) rozpuszczono w bezwodnym THF-ie (32 mL), mieszano w naczyniu Schlenka, w atmosferze argonu i ochłodzono do temperatury -78 °C. Wkroplono KHMDS (1M roztwór THF, 8,8 mmoli, 8,8 mL). Po 5 minutach dodano halogenek alkilowy (8,8 mmoli). Mieszanie kontynuowano w temperaturze -78 °C przez 30 min. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano przez 24 godziny. Do mieszaniny reakcyjnej dodano solankę (50 mL) i octan etylu (50 mL). Fazy rozdzielono,

warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (2 x 50 mL). Połączone ekstrakty organiczne wysuszono (Na_2SO_4), przesączono i odparowano. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent heksan-AcOEt 10:1 lub 5:1.



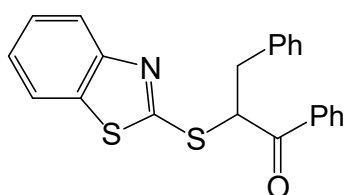
2-(Benzotiazolo-2-sulfanylo)-1-fenylheksan-1-on (256a) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**255**) (8,0 mmoli, 2,28 g) i jodku *n*-butylu (8,8 mmoli, 1,01 mL), jako bezbarwny olej, 1,23 g (45%). $^1\text{H NMR}$

(400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 8.17-8.07 (m, 2H, H_{Ar}), 7.80 (1H, dt, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, H_{Ar}), 7.77-7.71 (1H, m, H_{Ar}), 7.62-7.54 (1H, m, H_{Ar}), 7.52-7.44 (2H, m, H_{Ar}), 7.40 (1H, ddd, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, H_{Ar}), 7.29 (1H, ddd, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, H_{Ar}), 5.82 (1H, t, $^3J = 7.1$ Hz, CH-alifatyczne), 2.34-2.12 (1H, m, CHCH₂), 2.12-1.92 (1H, m, CHCH₂), 1.54-1.43 (2H, m, CH₂), 1.43-1.30 (2H, m, CH₂), 0.87 (3H, t, $^3J = 7.3$ Hz, CH₃).



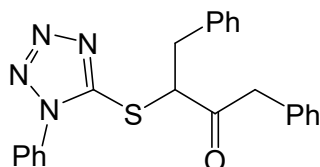
2-(Benzotiazolo-2-sulfanylo)-1-fenylpropan-1-on (256b) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**255**) (8,0 mmoli, 2,28 g) i jodku metylu (8,8 mmoli, 0,56 mL), jako bezbarwny olej, 700 mg (28%). $^1\text{H NMR}$ (400

MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 8.13-8.07 (2H, m, H_{Ar}), 7.83 (1H, ddd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, $^4J = 0.7$ Hz, H_{Ar}), 7.74 (1H, ddd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, $^4J = 0.7$ Hz, H_{Ar}), 7.62-7.55 (1H, m, H_{Ar}), 7.47 (2H, dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, H_{Ar}), 7.41 (1H, ddd, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, H_{Ar}), 7.30 (1H, ddd, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, H_{Ar}), 5.88 (1H, q, $^3J = 7.1$ Hz, CH-alifatyczne), 1.78 (3H, d, $^3J = 7.1$ Hz, CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 197.2, 164.7, 152.9, 135.7, 135.0, 133.6, 128.8, 128.7, 126.1, 124.5, 121.6, 121.1, 47.1, 18.3.

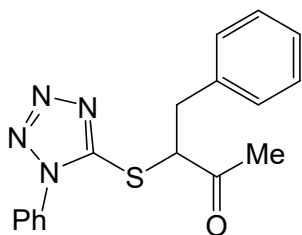


2-(Benzotiazolo-2-sulfanylo)-1,2-difenylpropan-1-on (256c) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**255**) (8,0 mmoli, 2,28 g) i bromku benzylu (8,8

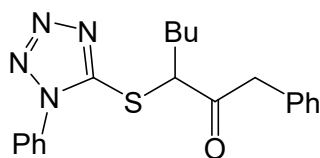
mmoli, 1,05 mL), jako bezbarwny olej, 1,20 g (40%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 8.02 (2H, dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, H_{Ar}), 7.88 (1H, dt, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, H_{Ar}), 7.79-7.71 (1H, m, H_{Ar}), 7.57-7.50 (1H, m, H_{Ar}), 7.48-7.37 (3H, m, H_{Ar}), 7.37-7.28 (3H, m, H_{Ar}), 7.28-7.21 (2H, m, H_{Ar}), 7.21-7.12 (1H, m, H_{Ar}), 6.17-6.01 (1H, m, CH-alifatyczne), 3.71-3.55 (1H, m, CH_2), 3.50-3.29 (1H, m, CH_2).



1,4-Difenylo-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-butan-2-on (286a) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**280g**) (8,0 mmoli, 2,48 g) i jodku butylu (8,8 mmoli, 1,05 mL), jako białe ciało stałe, 320 mg (10%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.58-7.51 (5H, m, H_{Ar}), 7.39-7.27 (5H, m, H_{Ar}), 7.23-7.12 (5H, m, H_{Ar}), 4.34 (1H, d, $^2J = 17.0$ Hz, CH_2), 4.21 (1H, t, $^3J = 7.4$ Hz, CH-alifatyczne), 4.13 (1H, d, $^2J = 17.4$ Hz, CH_2), 3.51-3.43 (1H, m, CH_2), 3.02-2.93 (1H, m, CH_2).

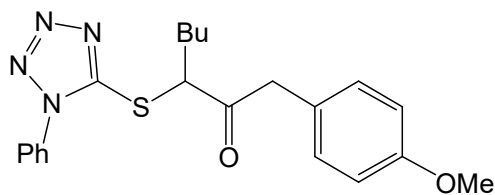


4-Fenylo-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-butan-2-on (289a) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**280a**) (8,0 mmoli, 1,87 g) i bromku benzyłu (8,8 mmoli, 1,05 mL), jako bezbarwny olej, 855 mg (33%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.62-7.46 (5H, m, H_{Ar}), 7.39-7.19 (5H, m, H_{Ar}), 5.04 (1H, t, $^3J = 8.3$ Hz, CH-alifatyczne), 3.33-3.24 (1H, m, CH_2), 3.23-3.15 (1H, m, CH_2), 2.21 (3H, s, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 204.4, 153.0, 136.4, 133.4, 130.3, 129.9, 129.1, 128.8, 127.4, 123.8, 57.5, 37.6, 29.9; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OSNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 347.0943, znaleziony: 347.0945.



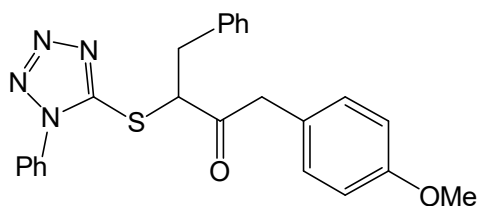
1-Fenylo-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-heptan-2-on (289b) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**280g**) (8,0 mmoli, 2,48 g) i jodku *n*-butylu (8,8 mmoli, 1,01 mL), jako bezbarwny olej, 585 mg (20%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.65-7.48 (5H, m, H_{Ar}), 7.37-7.32 (2H, m, H_{Ar}), 7.31-7.21 (3H, m, H_{Ar}), 4.45 (1H, d, $^2J = 17.1$ Hz, CH_2Ph), 4.13 (1H, d, $^2J = 17.1$ Hz, CH_2Ph), 3.94-3.82 (1H, m, CH-alifatyczne),

2.16-2.05 (1H, m, CH₂), 1.83-1.70 (1H, m, CH₂), 1.37-1.09 (4H, m, CH₂, CH₂), 0.85 (3H, t, ³J = 7.2 Hz, CH₃).



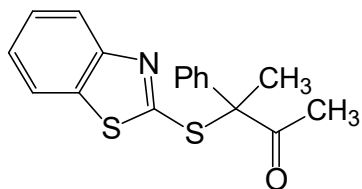
1-(4-Metoksyfenylo)-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-heptan-2-on (289c) – otrzymano w oparciu o procedurę **P-13**, wychodząc z β -ketosulfidu (**280h**) (8,0 mmoli, 2,72 g) i jodku *n*-butylu (8,8 mmoli, 1,01 mL), jako bezbarwny olej, 887 mg (28%).

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.63-7.47 (5H, m, H_{Ar}), 7.17-7.11 (2H, m, H_{Ar}), 6.90-6.82 (2H, m, H_{Ar}), 4.42 (1H, d, ²J = 17.2 Hz, C(O)CH₂), 4.14 (1H, d, ²J = 17.7 Hz, C(O)CH₂), 3.82 (1H, t, ³J = 8.5 Hz, CH-alifatyczne), 3.78 (3H, s, OCH₃), 2.12-1.99 (1H, m, CH₂), 1.78-1.65 (1H, m, CH₂), 1.34-1.23 (3H, m, CH₂, CH₂), 1.21-1.07 (1H, m, CH₂), 0.85 (3H, t, ³J = 7.1 Hz, CH₃).



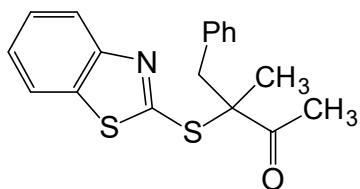
4-Fenyl-1-(4-metoksyfenylo)-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-butan-2-on (289d) – otrzymano w oparciu o procedurę **P-13**, wychodząc z β -ketosulfidu (**280h**) (8,0 mmoli, 2,72 g) i bromku benzylu (8,8 mmoli, 1,05 mL), jako bezbarwny olej, 1,27 g (37%).

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.61-7.46 (5H, m, H_{Ar}), 7.22-7.07 (5H, m, H_{Ar}), 7.06-7.00 (2H, m, H_{Ar}), 6.91-6.78 (2H, m, H_{Ar}), 4.33 (1H, d, ²J = 16.9 Hz, CH₂), 4.15 (1H, t, ³J = 7.9 Hz, CH-alifatyczne), 4.14 (2H, d, ²J = 17.3 Hz, CH₂), 3.78 (3H, s, OCH₃), 3.43 (1H, dd, ²J = 13.8 Hz, ³J = 7.2 Hz, CH₂), 2.95 (1H, dd, ²J = 13.8 Hz, ³J = 7.7 Hz, CH₂).



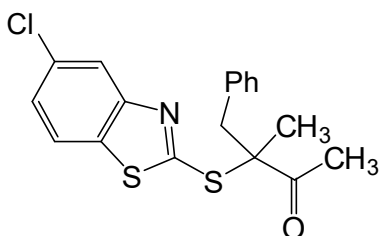
3-(Benzotiazolo-2-sulfanylo)-3-fenylbutan-2-on (257a) – otrzymano w oparciu o procedurę **P-13**, wychodząc z β -ketosulfidu (**253a**) (3,0 mmole, 897 mg), KHMDS (3,3 mmole, 3,3 mL) i jodku metylu (3,3 mmole, 0,21 mL), jako

pomarańczowy olej, 582 mg (62%). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.93 (2H, d, ³J = 8.6 Hz, H_{Ar}), 7.72 (2H, d, ³J = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.50-7.31 (5H, m, H_{Ar}), 2.27 (3H, s, CH₃), 2.13 (3H, s, CH₃).



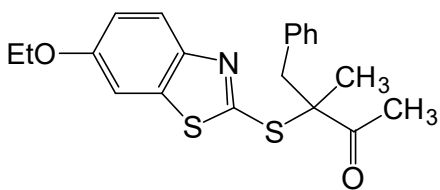
3-(Benzotiazolo-2-sulfonyl)-3-benzylbutan-2-on (257b) –

otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**254b**) (8,0 mmoli, 1,9 g) i bromku benzylu (8,8 mmoli, 1,05 mL), jako białe ciało stałe, 2,20 g (84%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.93 (1H, dq, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, H_{Ar}), 7.81-7.76 (1H, m, H_{Ar}), 7.48-7.41 (1H, m, H_{Ar}), 7.37-7.26 (4H, m, H_{Ar}), 7.25-7.18 (3H, m, H_{Ar}), 3.47-3.29 (2H, m, CH_2), 2.48 (3H, s, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.62 (3H, s, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 206.49, 162.2, 153.4, 135.9, 135.7, 130.9, 128.2, 127.2, 126.2, 125.0, 122.3, 121.1, 63.9, 42.4, 26.1, 22.3.



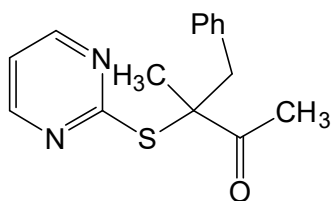
3-Benzyl-3-(5-chlorobenzotiazolo-2-sulfonyl)butan-2-on (266a) –

otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**265a**) (8,0 mmoli, 2,17 g) i bromku benzylu (8,8 mmoli, 1,05 mL), jako białe ciało stałe, 2,05 g (71%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.88 (1H, dd, $^4J = 2.0$ Hz, $^4J = 0.4$ Hz, H_{Ar}), 7.66 (1H, dd, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 0.5$ Hz, H_{Ar}), 7.37-7.23 (4H, m, H_{Ar}), 7.20-7.13 (2H, m, H_{Ar}), 3.33 (2H, d, $^4J = 2.4$ Hz, CH_2), 2.42 (3H, s, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.60 (3H, s, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 206.4, 164.8, 154.0, 135.5, 133.9, 132.3, 130.8, 128.2, 127.2, 125.3, 122.1, 121.6, 64.1, 42.4, 26.0, 22.3.



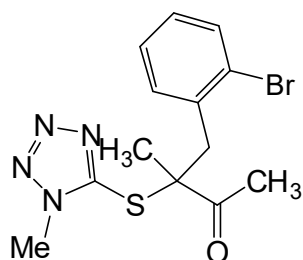
3-Benzyl-3-(6-etoksybenzotiazolo-2-sulfonyl)butan-2-on (266b) –

otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**265b**) (8,0 mmoli, 2,5 g) i bromku benzylu (8,8 mmoli, 1,05 mL), jako białe ciało stałe, 2,35g (73%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.80 (1H, d, $^3J = 8.9$ Hz, H_{Ar}), 7.32-7.24 (3H, m, H_{Ar}), 7.22 (1H, d, $^4J = 2.6$ Hz), 7.21-7.16 (2H, m, H_{Ar}), 7.02 (1H, dd, $^3J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, H_{Ar}), 4.06 (2H, q, $^3J = 7.0$ Hz, CH_2O), 3.39-3.24 (2H, m, CH_2), 2.45 (3H, s, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.53 (3H, s, CH_3), 1.44 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 206.4, 158.0, 157.1, 147.9, 137.7, 135.8, 130.8, 128.1, 127.1, 123.1, 115.9, 104.5, 64.2, 63.7, 42.3, 26.0, 22.2, 14.8.



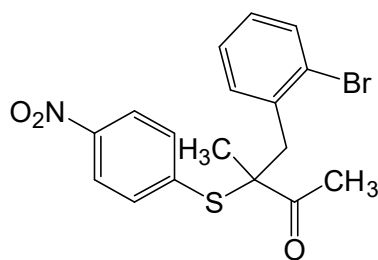
3-Benzyl-3-(pirymidyno-2-sulfanylo)-butan-2-on (266c) –

otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**265c**) (8,0 mmoli, 1,46 g) i bromku benzylu (8,8 mmoli, 1,05 mL), jako żółty olej, 1,48 g (68%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 8.46 (2H, dd, $^3J = 4.9$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, H_{Ar}), 7.31-7.20 (3H, m, H_{Ar}), 7.17-7.11 (2H, m, H_{Ar}), 6.97 (1H, td, $^3J = 4.9$ Hz, $^4J = 0.7$ Hz, H_{Ar}), 3.30-3.17 (2H, m, CH_2), 2.30 (3H, s, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.53 (3H, s, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 207.9, 180.4, 170.9, 157.2, 135.8, 131.0, 128.0, 127.0, 117.0, 61.0, 42.2, 25.7, 22.2.



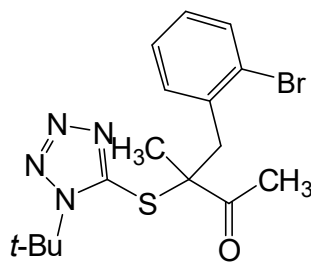
3-(2-Bromobenzyl)-3-(1-metylotetrazolo-5-sulfanylo)-butan-2-on (266d) –

otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**265d**) (8,0 mmoli, 1,49 g) i 1-bromo-2-bromometylobenzenu (8,8 mmoli, 2,2 g), jako białe ciało stałe, 1,93 g (68%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.55 (1H, dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, H_{Ar}), 7.28 (1H, dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 7.25-7.20 (1H, m, H_{Ar}), 7.10 (1H, td, $^3J = 7.4$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 3.93 (3H, s, CH_3), 3.65-3.48 (2H, m, CH_2), 2.38 (3H, s, CH_3), 1.64 (3H, s, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 205.1, 150.9, 135.0, 133.2, 132.4, 129.0, 127.3, 126.1, 64.7, 40.9, 33.9, 26.1, 22.5.



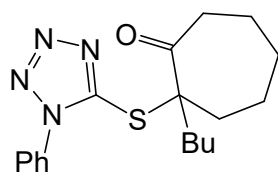
3-(2-Bromobenzyl)-3-(4-nitrobenzo-1-sulfanylo)-butan-2-on (266e) –

otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**265e**) (8,0 mmoli, 1,8 g) i 1-bromo-2-bromometylobenzenu (8,8 mmoli, 2,2 g), jako białe ciało stałe, 1,79 g (57%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 8.20-8.10 (2H, m, H_{Ar}), 7.55 (1H, dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, H_{Ar}), 7.52-7.43 (2H, m, H_{Ar}), 7.23-7.15 (2H, m, H_{Ar}), 7.12-7.04 (1H, m, H_{Ar}), 3.49 (1H, d, $^2J = 14.3$ Hz, CH_2), 3.36 (1H, d, $^2J = 14.4$ Hz, CH_2), 2.42 (3H, s, CH_3), 1.42 (3H, s, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 204.9, 147.7, 140.7, 135.9, 134.4, 133.2, 131.8, 128.7, 127.4, 126.3, 123.8, 61.6, 40.3, 25.2, 20.7.



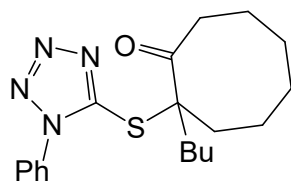
3-(1-*tert*-Butyltetrazolo-5-sulfanylo)-butan-2-on (271) –

otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**270**) (8,0 mmoli, 1,82 g) i 1-bromo-2-bromometylobenzenu (8,8 mmoli, 2,2 g), jako białe ciało stałe, 2,48 (78%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.48 (1H, dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, H_{Ar}), 7.16-7.11 (1H, m, H_{Ar}), 7.10-7.00 (2H, m, H_{Ar}), 3.57 (2H, s, CH_2), 2.32 (3H, s, CH_3), 1.65 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.59 (3H, s, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 205.6, 150.3, 135.4, 133.3, 132.7, 129.0, 127.1, 126.2, 64.9, 61.4, 40.8, 28.9, 26.3, 22.6.



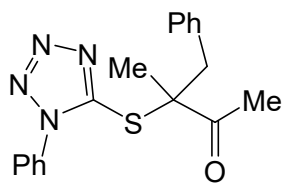
2-Butylo-2-(1-fenyltetrazolo-5-sulfanylo)-cykloheptan-1-on (294)

– otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**280i**) (8,0 mmoli, 2,3 g) i jodku *n*-butylu (8,8 mmoli, 1,01 mL), jako żółty olej, 1,04 g (39%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.60-7.50 (5H, m, H_{Ar}), 2.62-2.45 (3H, m, CH_2 , CH_2), 2.43-2.31 (1H, m, CH_2), 1.95-1.82 (3H, m, CH_2 , CH_2), 1.82-1.74 (1H, m, CH_2), 1.74-1.64 (2H, m, CH_2), 1.62-1.45 (2H, m, CH_2), 1.43-1.32 (1H, m, CH_2), 1.30-1.12 (3H, m, CH_2 , CH_2), 0.83 (3H, t, $^3J = 7.2$ Hz, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 210.1, 151.7, 133.6, 130.2, 129.6, 125.0, 73.5, 39.1, 36.0, 34.8, 30.0, 26.8, 26.7, 24.1, 22.5, 13.9.



2-Butylo-2-(1-fenyltetrazolo-5-sulfanylo)-cyklooktan-1-on (295)

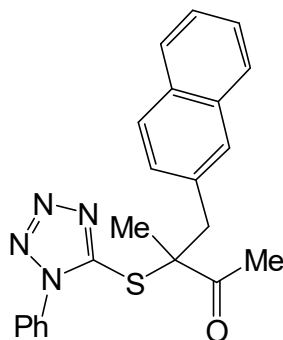
– otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**280j**) (8,0 mmoli, 2,42 g) i jodku *n*-butylu (8,8 mmoli, 1,01 mL), jako żółty olej, 1,08 g (38%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.67-7.38 (5H, m, H_{Ar}), 2.66-2.38 (2H, m, CH_2), 2.37-2.12 (2H, m, CH_2), 1.88-1.64 (2H, m, CH_2), 1.63-1.42 (2H, m, CH_2), 1.41-1.12 (6H, m, CH_2 , CH_2 , CH_2), 1.10-0.95 (2H, m, CH_2), 0.94-0.79 (2H, m, CH_2), 0.75 (3H, t, $^3J = 7.2$ Hz, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 212.9, 151.4, 133.6, 130.2, 129.6, 124.9, 73.5, 49.4, 36.4, 31.0, 30.2, 26.6, 25.5, 24.9, 23.9, 22.5, 13.8.



3-Metylo-3-(1-fenylotetrazol-5-sulfanylo)-4-fenylbutan-2-on

(296a) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**280b**) (8,0 mmoli, 1,98 g) i bromku benzylu (8,8 mmoli, 1,05 mL), jako białe ciało stałe, 2,16g (80%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$

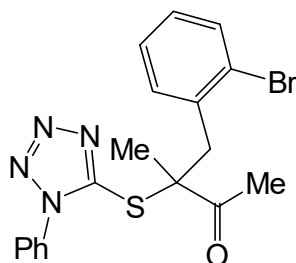
3062, 3030, 2932, 1712, 1596, 1497, 1454, 1389, 1355, 1237, 1214, 1087, 1014, 761, 700; **^1H NMR** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.49-7.59 (5H, m, H_{Ar}), 7.20-7.28 (3H, m, H_{Ar}), 7.03-7.09 (2H, m, H_{Ar}), 3.38 (1H, d_{AB} , $^2J = 13.9$ Hz, CH_2Ph), 3.29 (1H, d_{AB} , $^2J = 13.9$ Hz, CH_2Ph), 2.28 (3H, s, CH_3CO), 1.68 (3H, s, CH_3CS); **^{13}C NMR** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 205.7, 151.5, 135.0, 130.5, 130.3, 129.7, 128.3, 127.4, 124.4, 64.6, 43.0, 26.4, 22.9; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OSNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 361.1099, znalezione: 361.1088.



3-Metylo-4-(2-naftylo)-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-butan-2-on

(296b) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**280b**) (8,0 mmoli, 1,98 g) i bromku 2-naftyłu (8,8 mmoli, 1,94 g), jako bezbarwne ciało stałe, 1,68 g (54%). **IR (DCM)**

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3056, 2980, 2931, 1712, 1597, 1498, 1389, 1355, 1270, 1236, 1077, 1014, 822, 762, 692, 479; **^1H NMR** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.76-7.83 (1H, m, H_{Ar}), 7.68-7.75 (2H, m, H_{Ar}), 7.48-7.55 (6H, m, H_{Ar}), 7.41-7.48 (2H, m, H_{Ar}), 7.18 (1H, dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 3.41-3.65 (2H, m, CH_2), 2.31 (3H, s, CH_3CO), 1.72 (3H, s, CH_3CS); **^{13}C NMR** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 205.7, 151.5, 133.5, 133.2, 132.7, 132.5, 130.3, 129.7, 129.4, 128.4, 127.9, 127.7, 127.6, 126.2, 126.0, 124.4, 64.8, 42.9, 26.4, 23.0; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OSNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 411.1256, znalezione: 411.1267.

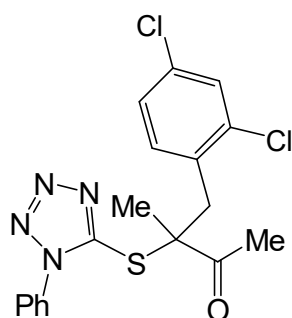


4-(2-Bromofenyl)-3-metylo-3-(1-fenylotetrazol-5-sulfanylo)-

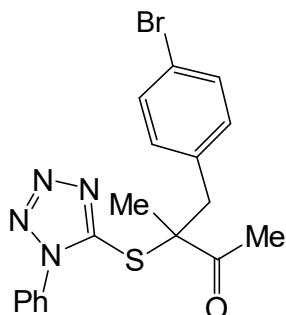
butan-2-on (296c) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**280b**) (8,0 mmoli, 1,98 g) i 2-bromo-1-bromometylobenzenu (8,8 mmoli, 2,2 g), jako białe ciało stałe, 2,40 g (72%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3062, 2981, 2934, 1712, 1595, 1498,

1389, 1239, 1211, 1076, 1023, 759, 691; **^1H NMR** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.44-7.53 (6H, m, H_{Ar}), 7.09-7.16 (2H, m, H_{Ar}), 7.00-7.06 (1H, m, H_{Ar}), 3.62-3.46 (2H, m, CH_2), 2.27 (3H, s, CH_3CO), 1.60 (3H, s, CH_3CS); **^{13}C NMR** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 205.0, 151.4, 135.2, 133.5, 133.3, 132.5, 130.3, 129.7, 129.0, 127.2, 126.2, 124.4, 64.7, 40.7,

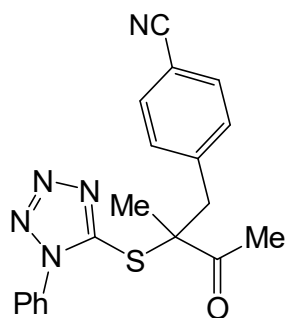
26.0, 22.4; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $C_{18}H_{17}N_4OSBrNa$ ($[M+Na]^+$): 439.0204, znalezione: 439.0219.



4-(2,4-Dichlorofenyl)-3-metylo-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)butan-2-on (296d) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**280b**) (8,0 mmoli, 1,98 g) i 1-bromometylo-2,4-dichlorobenzenu (8,8 mmoli, 1,73 g), jako białe ciało stałe, 2,31 g (71%). **IR (DCM)** ν_{max}/cm^{-1} 3066, 2981, 2935, 1713, 1590, 1498, 1473, 1387, 1355, 1239, 1211, 1106, 1076, 1050, 1014, 762, 734, 691; **1H NMR** (400 MHz; $CDCl_3$; Me_4Si) δ (ppm) 7.48-7.60 (5H, m, H_{Ar}), 7.34 (1H, d, $^4J = 2.1$ Hz, H_{Ar}), 7.07-7.18 (2H, m, H_{Ar}), 3.49-3.58 (2H, m, CH_2), 2.30 (3H, s, CH_3CO), 1.59 (3H, s, CH_3CS); **^{13}C NMR** (101 MHz; $CDCl_3$; Me_4Si) δ (ppm) 207.5, 154.0, 138.8, 136.7, 136.4, 136.3, 135.0, 133.29, 132.6, 132.4, 129.8, 127.3, 67.4, 40.4, 28.6, 25.1; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $C_{18}H_{16}N_4OSCl_2Na$ ($[M+Na]^+$): 429.0320, znalezione: 429.0317.

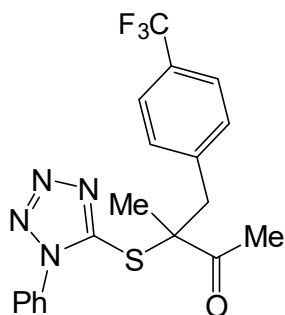


4-(4-Bromofenyl)-3-metylo-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)butan-2-on (296e) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**280b**) (8,0 mmoli, 1,98 g) i 4-bromo-1-bromometylobenzenu (8,8 mmoli, 2,2 g), jako białe ciało stałe, 1,93 g (58%). **IR (DCM)** ν_{max}/cm^{-1} 3063, 2979, 2932, 1712, 1594, 1496, 1389, 1214, 1073, 1012, 762, 691; **1H NMR** (400 MHz; $CDCl_3$; Me_4Si) δ (ppm) 7.54-7.60 (3H, m, H_{Ar}), 7.48-7.54 (2H, m, H_{Ar}), 7.36 (2H, d, $^3J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 6.94 (2H, d, $^3J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 3.25-3.39 (2H, m, CH_2), 2.28 (3H, s, CH_3CO), 1.62 (3H, s, CH_3CS); **^{13}C NMR** (101 MHz; $CDCl_3$; Me_4Si) δ (ppm) 204.9, 151.1, 134.1, 133.2, 132.1, 131.2, 130.3, 129.6, 124.3, 121.3, 64.2, 41.6, 25.9, 22.6; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $C_{18}H_{17}N_4OSBrNa$ ($[M+Na]^+$): 439.0204, znalezione: 439.0190.



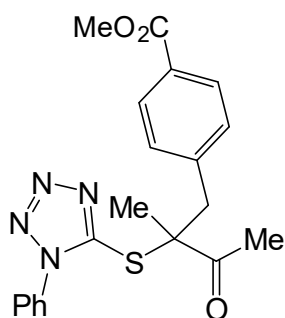
4-(4-Cyjanofenyl)-3-metylo-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)butan-2-on (296f) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**280b**) (8,0 mmoli, 1,98 g) i 1-bromometylo-4-cyjanobenzenu (8,8 mmoli, 1,72 g), jako białe ciało stałe, 2,32 g (80%). **IR (DCM)** ν_{max}/cm^{-1} 3062, 2981, 2933, 2228,

1713, 1608, 1498, 1389, 1215, 1088, 1014, 857, 764, 736, 694, 558; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.54-7.59 (3H, m, H_{Ar}), 7.47-7.54 (4H, m, H_{Ar}), 7.20 (2H, d, $^3J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 3.46 (2H, s, CH_2), 2.27 (3H, s, CH_3CO), 1.58 (3H, s, CH_3CS); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 204.4, 150.8, 141.1, 133.3, 131.9, 131.4, 130.6, 129.8, 124.4, 118.5, 111.3, 64.0, 41.9, 25.6, 22.7; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OSNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 386.1052, znalezione: 386.1045.

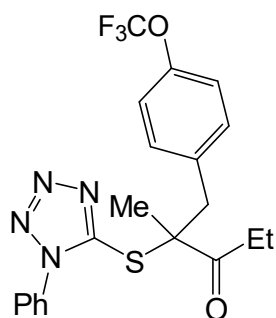


4-(4-Trifluorometylofenylo)-3-metylo-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-butan-2-on (296g) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**280b**) (8,0 mmoli, 1,98 g) i 1-bromometylo-4-trifluorometylobenzenu (8,8 mmoli, 2,1 g), jako białe ciało stałe, 2,43 g (75%). **IR (DCM)** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3068, 2982, 2936, 1714, 1619, 1498, 1417, 1389, 1326, 1165, 1115, 1067, 1018, 857,

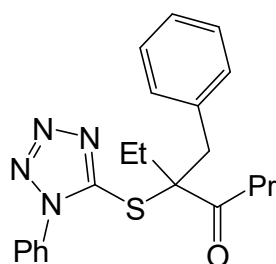
763, 690; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.52-7.59 (3H, m, H_{Ar}), 7.46-7.52 (4H, m, H_{Ar}), 7.19 (2H, d, $^3J = 8.0$ Hz, H_{Ar}), 3.44 (2H, d_{AB}, $^2J = 14.1$ Hz, CH_2Ph), 2.29 (3H, s, CH_3CO), 1.62 (3H, s, CH_3CS); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 204.8, 151.0, 139.5, 133.4, 130.9, 130.5, 129.8, 129.6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32.8$ Hz), 125.1 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz), 124.4, 124.0 (q, $^1J_{\text{CF}} = 271.8$ Hz), 64.2, 41.9, 25.8, 22.8; $^{19}\text{F CNMR}$ (376 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) -62.58 (s, CF_3). **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{OSNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 429.0973, znalezione: 429.0969.



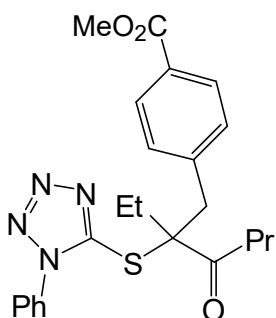
4-(4-Metoksykarbonylofenylo)-3-metylo-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-butan-2-on (296h) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**280b**) (8,0 mmoli, 1,98 g) i 4-(bromometylo)benzoesu metylu (8,8 mmoli, 2,01 g), jako białe ciało stałe, 2,28 g (72%). **IR (DCM)** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3062, 2994, 2952, 1717, 1611, 1498, 1435, 1389, 1282, 1182, 1108, 1016, 763, 694; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.90 (2H, d, $^3J = 8.0$ Hz, H_{Ar}), 7.54-7.60 (3H, m, H_{Ar}), 7.49-7.53 (2H, m, H_{Ar}), 7.14 (2H, d, $^3J = 8.0$ Hz, H_{Ar}), 3.89 (3H, s, OCH_3), 3.43 (2H, d_{AB}, $^2J = 13.9$ Hz, CH_2Ph), 2.29 (3H, s, CH_3CO), 1.63 (3H, s, CH_3CS); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 205.0, 166.7, 151.2, 140.5, 133.4, 130.6, 130.4, 129.7, 129.4, 129.2, 124.4, 64.2, 52.1, 42.3, 26.0, 22.8; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 419.1154, znalezione: 419.1156.



2-(4-Trifluorometoksybenzylo)-2-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-pentan-3-on (299a) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**280d**) (8,0 mmoli, 2,1 g) i 1-bromometylo-4-trifluorometoksybenzenu (8,8 mmoli, 1,41 g), jako białe ciało stałe, 2,69 g (77%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3070, 2980, 2940, 2879, 1714, 1596, 1508, 1499, 1388, 1262, 1224, 1201, 1166, 1016, 762, 689; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.52-7.78 (3H, m, H_{Ar}), 7.47-7.52 (2H, m, H_{Ar}), 7.04-7.09 (4H, m, H_{Ar}), 3.41 (1H, d_{AB} , $^2J = 14.0$ Hz, CH_2Ar), 3.34 (1H, d_{AB} , $^2J = 14.0$ Hz, CH_2Ar), 2.76 (1H, dq, $^2J = 18.5$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, CH_2), 2.50 (1H, dq, $^2J = 18.5$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 1.67 (3H, s, CH_3CS), 1.00 (3H, t, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3CH_2); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 208.1, 151.4, 148.5 (q, $^3J_{\text{CF}} = 2.0$ Hz), 134.0, 133.5, 131.8, 130.4, 129.8, 124.3, 123.0 (q, $^1J_{\text{CF}} = 265.0$ Hz), 120.6, 64.3, 42.3, 31.6, 22.9, 7.9; **$^{19}\text{F CNMR}$** (376 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) -57.87 (s, CF_3); **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_3\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 459.1079, znalezione: 459.1084.

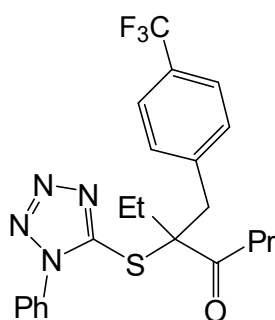


3-Benzylo-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-heptan-4-on (300a) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**280k**) (8,0 mmoli, 2,32 g) i bromku benzylo (8,8 mmoli, 1,05 ml), jako bezbarwny olej, 2,58 g (85%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3062, 3030, 2967, 2875, 1708, 1595, 1498, 1457, 1386, 1234, 1092, 1014, 761, 699; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.47-7.52 (3H, m, H_{Ar}), 7.44-7.47 (2H, m, H_{Ar}), 7.13-7.19 (3H, m, H_{Ar}), 6.91-6.96 (2H, m, H_{Ar}), 3.58 (1H, d_{AB} , $^2J = 14.6$ Hz, CH_2Ph), 3.47 (1H, d_{AB} , $^2J = 14.6$ Hz, CH_2Ph), 2.52-2.69 (2H, m, CH_2), 2.20-2.32 (1H, m, CH_2), 2.04-2.15 (1H, m, CH_2), 1.51-1.65 (2H, m, CH_2), 0.93 (3H, t, $^3J = 7.4$ Hz CH_3), 0.87 (3H, t, $^3J = 7.5$ Hz, CH_3); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 207.7, 152.0, 135.8, 133.5, 130.3, 130.1, 129.7, 128.2, 127.1, 124.4, 72.2, 40.2, 39.4, 27.9, 17.1, 13.7, 9.3; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OSNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 403.1569, znalezione: 403.1572.

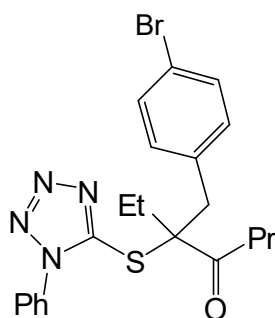


3-(4-Metoksykarbonylobenzylo)-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-heptan-4-on (300b) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**280k**) (8,0 mmoli, 2,32 g) i 4-bromometylobenzoesu metylo (8,8 mmoli, 2,01 g), jako bezbarwny olej, 2,27 g (65%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3063, 2965, 2876, 1719,

1611, 1499, 1435, 1386, 1281, 1182, 1108, 1017, 762, 692; ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.83-7.87 (2H, m, H_{Ar}), 7.51-7.57 (3H, m, H_{Ar}), 7.44-7.50 (2H, m, H_{Ar}), 7.04 (2H, d, ³J = 8.2 Hz, H_{Ar}), 3.89 (3H, s, OCH₃), 3.69 (1H, d_{AB}, ²J = 14.6 Hz, CH₂Ar), 3.57 (1H, d_{AB}, ²J = 14.6 Hz, CH₂Ar), 2.58-2.63 (2H, m, CH₂), 2.19-2.28 (1H, m, CH₂), 2.01-2.11 (1H, m, CH₂), 1.54-1.65 (2H, m, CH₂), 0.94 (3H, t, ³J = 7.4 Hz, CH₃), 0.90 (3H, t, ³J = 7.4 Hz, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 207.2, 166.8, 151.7, 141.3, 133.4, 130.4, 130.2, 129.8, 129.4, 129.0, 124.3, 71.8, 52.1, 40.1, 39.2, 28.2, 17.0, 13.6, 9.3; HRMS (ESI⁺): Obliczony dla: C₂₃H₂₆N₄O₃SNa ([M+Na]⁺): 461.1623, znaleziony: 461.1618.

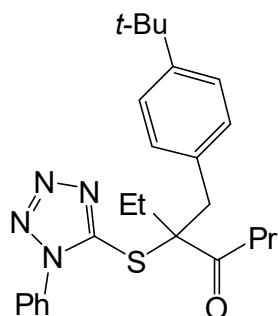


3-(4-Trifluorometylobenzylo)-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-heptan-4-on (300c) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β-ketosulfidu (**280k**) (8,0 mmoli, 2,32 g) i 1-bromometylo-4-trifluorometylobenzenu (8,8 mmoli, 2,1 g), jako bezbarwny olej, 1,79 g (50%). IR (DCM) ν_{max}/cm⁻¹ 3069, 2969, 2936, 2877, 1710, 1619, 1597, 1499, 1461, 1387, 1326, 1165, 1118, 1068, 762, 690; ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.50-7.58 (3H, m, H_{Ar}), 7.38-7.48 (4H, m, H_{Ar}), 7.08 (2H, d, ³J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 3.69 (1H, d_{AB}, ²J = 14.7 Hz, CH₂Ar), 3.59 (1H, d_{AB}, ²J = 14.7 Hz, CH₂Ar), 2.61 (2H, t, ³J = 7.4 Hz, CH₂), 2.19-2.31 (1H, m, CH₂), 1.97-2.10 (1H, m, CH₂), 1.53-1.67 (2H, m, CH₂), 0.94 (3H, t, ³J = 7.4 Hz, CH₃), 0.90 (3H, t, ³J = 7.4 Hz, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 207.1, 151.6, 140.2, 133.4, 130.4, 129.9, 129.4 (q, ²J_{CF} = 32.6 Hz), 125.0 (q, ³J_{CF} = 3.8 Hz), 124.3, 124.0 (q, ¹J_{CF} = 272.3 Hz), 123.8, 71.9, 39.9, 39.0, 28.4, 17.1, 13.6, 9.2; ¹⁹F CNMR (376 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) -62.60 (s, CF₃). HRMS (ESI⁺): Obliczony dla: C₂₂H₂₃N₄OSF₃Na ([M+Na]⁺): 471.1442, znaleziony: 471.1439.

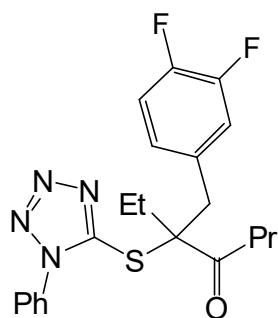


3-(4-Bromobenzylo)-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-heptan-4-on (300d) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β-ketosulfidu (**280k**) (8,0 mmoli, 2,32 g) i 1-bromometylo-4-bromobenzenu (8,8 mmoli, 2,2 g), jako białe ciało stałe, 1,83 g (50%). IR (DCM) ν_{max}/cm⁻¹ 2967, 2934, 2876, 1709, 1495, 1458, 1402, 1385, 1234, 1074, 1013, 762, 691; ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.50-7.60 (3H, m, H_{Ar}), 7.43-7.48 (2H, m, H_{Ar}), 7.27-7.32 (2H, m, H_{Ar}), 6.79-6.86 (2H, m, H_{Ar}), 3.57 (1H, d_{AB}, ²J = 14.8 Hz, CH₂), 3.46 (1H, d_{AB}, ²J = 14.8 Hz, CH₂), 2.52-2.66 (2H, m, CH₂), 2.16-2.28 (1H, m, CH₂), 1.98-2.12 (1H, m, CH₂), 1.53-1.69 (2H, m, CH₂), 0.86-0.96

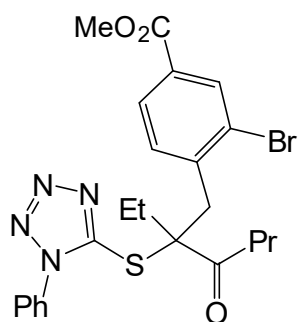
(6H, m, CH₃, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 207.3, 151.7, 134.9, 133.4, 131.8, 131.2, 130.4, 129.7, 124.4, 121.2, 72.0, 40.1, 38.8, 28.2, 17.1, 13.6, 9.3; HRMS (ESI⁺): Obliczony dla: C₂₁H₂₃N₄OSBrNa ([M+Na]⁺): 481.0674, znalezione: 481.0682.



3-(4-*tert*-Butylbenzyl)-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-heptan-4-on (300e) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β-ketosulfidu (**280k**) (8,0 mmoli, 2,32 g) i 1-bromometylo-4-*tert*-butylbenzenu (8,8 mmoli, 1,62 ml), jako bezbarwny olej, 2,69 g (77%). IR (DCM) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3057, 2963, 2874, 1709, 1595, 1499, 1460, 1387, 1364, 1271, 1109, 1016, 835, 762, 692, 555; ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.44-7.51 (3H, m, H_{Ar}), 7.38-7.44 (2H, m, H_{Ar}), 7.14-7.20 (2H, m, H_{Ar}), 6.84 (2H, d, ³J = 8.4 Hz, H_{Ar}), 3.52 (1H, d_{AB}, ²J = 14.7 Hz, CH₂Ar), 3.43 (1H, d_{AB}, ²J = 14.7 Hz, CH₂Ar), 2.52-2.71 (2H, m, CH₂), 2.25-2.39 (1H, m, CH₂), 2.06-2.18 (1H, m, CH₂), 1.52-1.67 (2H, m, CH₂), 1.24 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.94 (3H, t, ³J = 7.4 Hz, CH₃), 0.87 (3H, t, ³J = 7.4 Hz, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 207.9, 152.1, 149.9, 133.6, 132.8, 130.2, 129.64, 129.63, 125.1, 124.4, 72.4, 40.1, 39.0, 34.4, 31.3, 28.0, 17.1, 13.7, 9.3; HRMS (ESI⁺): Obliczony dla: C₂₅H₃₂N₄OSNa ([M+Na]⁺): 459.2195; znalezione: 459.2203.



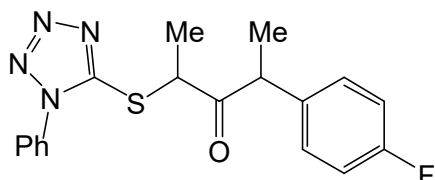
3-Benzyl-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)heptan-2-on (300f) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β-ketosulfidu (**280k**) (8,0 mmoli, 2,32 g) i 3,4-difluorobenzylu (8,8 mmoli, 1,13 mL), jako bezbarwny olej, 2,53 g (76%). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.59-7.51 (3H, m, H_{Ar}), 7.51-7.44 (2H, m, H_{Ar}), 6.94 (1H, m, H_{Ar}), 6.85-6.75 (1H, m, H_{Ar}), 6.73-6.66 (1H, m, H_{Ar}), 3.60-3.42 (2H, m, CH₂), 2.67-2.52 (2H, m, CH₂), 2.25-2.09 (1H, m, CH₂), 2.07-1.92 (1H, m, CH₂), 1.68-1.48 (2H, m, CH₂), 0.88 (6H, dt, ³J = 9.2 Hz, ³J = 7.4 Hz, CH₃, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 207.1, 151.6, 150.9 (q, ²J_{CF} = 12.4 Hz), 148.4 (q, ²J_{CF} = 13.0 Hz), 133.4, 132.9 (q, ³J_{CF} = 4.2 Hz), 130.5, 129.8, 126.2 (q, ³J_{CF} = 3.7 Hz), 124.4, 119.0 (d, ³J_{CF} = 17.2 Hz), 116.8 (d, ³J_{CF} = 16.9 Hz), 71.9, 40.0, 38.4, 28.1, 17.0, 13.6, 9.2; ¹⁹F NMR (376 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) -137.70, -139.86.



3-(2-Bromo-4-metoksykarbonylobenzyl)-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-heptan-4-on (300g) – otrzymano w oparciu o procedurę P-13, wychodząc z β -ketosulfidu (**280k**) (8,0 mmoli, 2,32 g) i 3-bromo-4-(bromometylo)-benzoesan metylu (8,8 mmoli, 2,7 g), jako bezbarwny olej, 1,86 g (45%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.46-7.34 (7H, m, H_{Ar}), 7.19 (1H, d, $^3J = 8.1$ Hz, H_{Ar}), 3.82-3.75 (3H, m, COOCH_3), 3.67 (2H, s, CH_2), 2.60-2.51 (2H, m, CH_2), 2.24 (1H, dp, $^2J = 14.9$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, CH_2), 2.08 (1H, dq, $^2J = 14.5$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, CH_2), 1.59-1.42 (2H, m, CH_2), 0.84 (3H, t, $^3J = 7.4$ Hz, CH_3), 0.78 (3H, t, $^3J = 7.4$ Hz, CH_3).

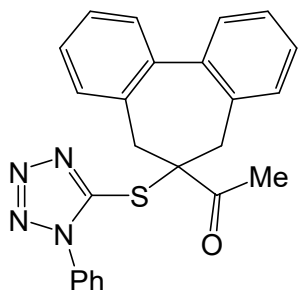
Ogólna procedura B alkilowania β -ketosulfidów z użyciem KHMDS-u (P-14).

KHMDS (5,5 mmoli, 5,5 mL 1M roztworu w THF) ochłodzono do temperatury -78 °C, w naczyniu Schlenka, w atmosferze argonu. Wkroplono roztwór β -ketosulfidu (5,0 mmoli) w bezwodnym THF-ie (5,0 mL), energicznie mieszając. Po 30 minutach wkroplono halogenek alkilu (6,0 mmoli). Mieszaninę reakcyjną pozostawiono do ogrzania do temperatury pokojowej. Po 20 godzinach energicznego mieszania dodano 2M HCl(aq) (3 mL), solankę (15 mL) i AcOEt (30 mL), a następnie po 5 min stały NaHCO_3 (1 – 1,5 g). Mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza, rozcieńczono dodatkowym AcOEt (20 mL) i przemyto solanką (3 x 100 mL). Fazę organiczną wysuszono nad Na_2SO_4 , zatężono i surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent heksan-AcOEt 2:1 lub 5:1.

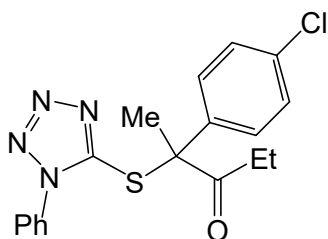


2-(1-Fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-4-(4-fluorofenyl)-pentan-3-on (289e) – otrzymano w oparciu o procedurę P-14, wychodząc z β -ketosulfidu (**280m**) (5,5 mmoli, 1,8 g), jodku metylu (12,1 mmola, 0,76 mL) i KHMDS (12,1 mmola, 12,1 mL), jako bezbarwny olej, 705 mg (36%), będący mieszaniną diastereoizomerów o stosunku 6,3:1. **IR (DCM)** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3070, 2979, 2932, 2871, 1715, 1599, 1507, 1453, 1389, 1226, 1160, 1013, 842, 762, 693, 545; **Główny diastereoizomer:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.51-7.60 (5H, m, H_{Ar}), 7.27-7.33 (2H, m, H_{Ar}),

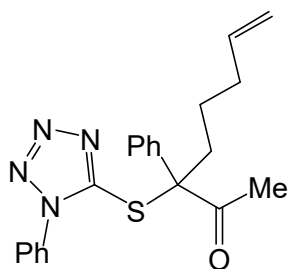
7.00-7.07 (2H, m, H_{Ar}), 4.83 (1H, q, ³J = 7.2 Hz, CHCH₃), 4.35 (1H, q, ³J = 6.9 Hz, CHCH₃), 1.42 (3H, d, ³J = 6.9 Hz, CHCH₃), 1.28 (3H, d, ³J = 7.2 Hz, CHCH₃); **Drugi diastereoizomer:** ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.51-7.60 (5H, m, H_{Ar}), 7.46-7.51 (2H, m, H_{Ar}), 7.16-7.21 (2H, m, H_{Ar}), 4.92 (1H, q, ³J = 7.2 Hz, CHCH₃), 4.12 (1H, q, ³J = 6.9 Hz, CHCH₃), 1.68 (3H, d, ³J = 7.2 Hz, CHCH₃), 1.44 (3H, d, ³J = 6.9 Hz, CHCH₃); **Dwa diastereoizomery:** ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 208.3, 206.9, 162.2 (d, ¹J_{CF} = 246.7 Hz), 153.1, 136.3, 135.0, 134.9, 133.4, 130.3, 130.2, 129.9, 129.8, 129.7, 129.3-129.6 (m), 123.7, 123.7, 115.9 (d, ²J_{CF} = 21.4 Hz), 115.8 (d, ²J_{CF} = 21.4 Hz), 51.4, 51.1, 49.5, 49.3, 18.0, 17.7; **HRMS (ESI+):** Obliczony dla: C₁₈H₁₇FN₄OSNa ([M+Na]⁺): 379.1005, znalezione: 379.0998.



Sulfid (290c) – otrzymano w oparciu o procedurę P-14, wychodząc z β-ketosulfidu (**280a**) (6,5 mmoli, 1,52 g), KHMDS-u (6,82 mmola, 6,82 mL 1M w THF), i bis(2-bromometylo)bifenylu (6,88 mmoli, 2,34 g) rozpuszczonego w DMF-ie (4.5 mL), jako bezbarwny olej, 1,13 g (42%). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.54-7.59 (5H, m, H_{Ar}), 7.36-7.45 (4H, m, H_{Ar}), 7.28 (2H, td, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, H_{Ar}), 7.17 (2H, d, ³J = 7.6 Hz, H_{Ar}), 3.25 (2H, d, ²J = 13.7 Hz, CH₂), 2.88 (2H, bs, CH₂), 2.32 (3H, s, COCH₃); ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 202.9, 150.7, 140.4, 134.2, 133.4, 130.4, 130.1, 129.7, 128.3, 128.1, 127.8, 124.6, 72.6, 38.7, 26.0; **HRMS (ESI+):** Obliczony dla: C₂₄H₂₀N₄OSNa ([M+Na]⁺): 435.1256, znalezione: 435.1255.

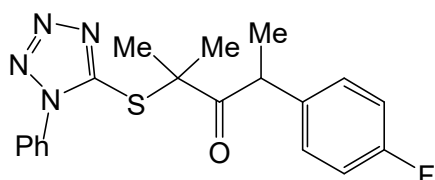


2-(4-Chlorofenilo)-2-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-pentan-3-on (299b) – otrzymano w oparciu o procedurę P-14, wychodząc z β-ketosulfidu (**288**) (1,27 mmoli, 455 mg) i jodku metylu (1,4 mmola, 0,09 mL), jako jasnożółty olej, 341 mg (72%). **IR (DCM)** ν_{max}/cm⁻¹ 3068, 2980, 2939, 2878, 1712, 1596, 1497, 1460, 1401, 1388, 1234, 1096, 1013, 969, 761, 689, 499; ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.49 (3H, m, H_{Ar}), 7.31 (2H, m, H_{Ar}), 7.13 (4H, m, H_{Ar}), 2.44 (1H, dq, ²J = 17.8 Hz, ³J = 7.2 Hz, CH₂CH₃), 2.33 (3H, s, CH₃CO), 2.24 (1H, dq, ²J = 17.8 Hz, ³J = 7.2 Hz, CH₂CH₃), 0.99 (3H, t, ³J = 7.2 Hz, CH₂CH₃); ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 206.8, 151.2, 136.1, 134.7, 133.4, 130.0, 129.4, 128.9, 128.3, 124.6, 70.0, 30.5, 23.2, 8.4; **HRMS (ESI+):** Obliczony dla: C₁₈H₁₇ClN₄OSNa ([M+Na]⁺): 395.0709, znalezione: 395.0702.



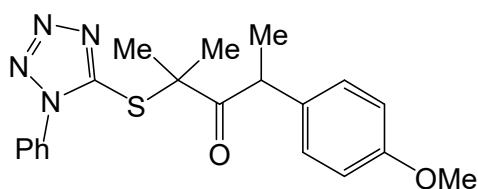
6-Fenyl-6-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-oktan-7-on-1-en (301)

– otrzymano w oparciu o procedurę P-14, wychodząc β -ketosulfidu (**280e**) (3,7 mmoli, 1,15 g), KHMDS-u (4,07 mmola, 4,07 mL, 1M w THF), 5-bromopent-1-enu (4,0 mmole, 596 mg) rozpuszczonego w DMF-ie (4,0 mL) i KI (0,4 mmoli, 66 mg), jako żółty olej, 560 mg (40%). **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.39-7.47 (3H, m, H_{Ar}), 7.11-7.19 (5H, m, H_{Ar}), 7.07-7.11 (2H, m, H_{Ar}), 5.03 (1H, dm, $^3J = 17.2$ Hz, $=\text{CH}_2$), 4.97 (1H, dm, $^3J = 10.4$ Hz, $=\text{CH}_2$), 3.06 (1H, ddd, $^2J = 14.6$ Hz, $^3J = 13.6$ Hz, 4.3 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.17-2.34 (2H, m, CH_2), 2.06-2.17 (1H, m, CH_2), 1.94 (3H, s), 1.83-1.97 (1H, m, CH_2), 1.14-1.27 (1H, m, CH_2); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 204.3, 150.6, 137.7, 137.6, 133.2, 129.9, 129.2, 128.6, 128.4, 126.8, 124.9, 115.3, 76.2, 33.3, 32.6, 25.0, 24.0.



2-Metylo-2-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-4-(4-fluorofenilo)-pentan-3-on (302a)

– otrzymano w oparciu o procedurę P-14, wychodząc z β -ketosulfidu (**289f**) (0,44 mmoli, 158 mg), KHMDS-u (0,53 mmola, 0,53 mL, 1M w THF), i jodku metylu (0,48 mmol, 0,03 mL), jako jasnożółty olej, 100 mg (61%). **IR (DCM)** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3070, 2979, 2933, 1711, 1599, 1505, 1459, 1389, 1224, 1160, 1014, 841, 762, 691, 550; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.49-7.62 (5H, m, H_{Ar}), 7.18-7.25 (2H, m, H_{Ar}), 6.91-6.97 (2H, m, H_{Ar}), 4.60 (1H, q, $^3J = 6.8$ Hz, CHCH_3), 1.68 (3H, s, CH_3), 1.53 (3H, s, CH_3), 1.41 (3H, d, $^3J = 6.8$ Hz, CHCH_3); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 208.4, 161.9 ($^1J_{\text{CF}} = 246.1$ Hz), 151.8, 136.3, 133.6, 130.2, 129.7, 129.4 ($^3J_{\text{CF}} = 8.0$ Hz), 124.1, 115.6 ($^2J_{\text{CF}} = 21.4$ Hz), 60.6, 46.6, 26.6, 25.8, 21.2, **$^{19}\text{F NMR}$** (376 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) -115.33 (m). **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{OSNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 393.1161, znalezione: 393.1169.



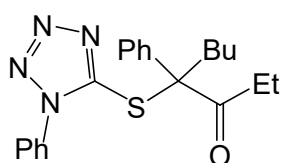
2-Metylo-2-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-4-(4-metoksyfenilo)-pentan-3-on (302b)

– otrzymano w oparciu o procedurę P-14, wychodząc z β -ketosulfidu (**289e**) (1,47 mmoli, 500 mg), KHMDS-u (3,7 mmol, 3,7 mL 1M roztwór THF) i MeI (5,0 mmoli, 0,31 mL). Surowy produkt częściowo oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, eluent: heksan-*t*-BuOMe-DCM 5:1:1) otrzymując mieszaninę zawierającą produkt alkilowania (**302b**): 1,3-

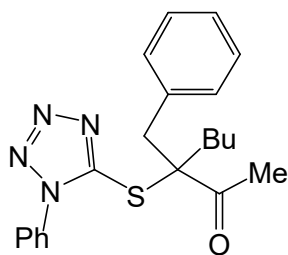
dimetylowania 2-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-4-(4-metoksyfenylo)pentan-3-on i substrat (**289e**) w stosunku 2:1. Mieszaninę poddano kolejnemu alkilowaniu w oparciu o procedurę P-14, z KHMDS (0,65 mmoli, 3,7 mL 1M roztwór THF) i MeI (0,7 mmoli, 0,04 mL). Po chromatografii (żel krzemionkowy, heksan – *t*-BuOMe – DCM 5:1:1) otrzymano produkt (**302b**), jako jasnożółty olej, 130 mg (23%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2975, 2933, 2836, 2222, 1709, 1609, 1510, 1462, 1389, 1247, 1178, 1029, 836, 762, 693; **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.52-7.59 (5H, m, H_{AR}), 7.15 (2H, dm, ³*J* = 8.8 Hz, H_{AR}), 6.79 (2H, dm, ³*J* = 8.8 Hz, H_{AR}), 4.53 (1H, q, ³*J* = 6.8 Hz, CHCH₃), 3.76 (3H, s, OCH₃), 1.69 (3H, s, CCH₃), 1.51 (3H, s, CCH₃), 1.39 (3H, d, ³*J* = 6.8 Hz, CHCH₃); **¹³C NMR** (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 208.7, 158.6, 152.0, 133.6, 132.4, 130.2, 129.7, 129.0, 124.1, 114.2, 60.7, 55.2, 46.7, 26.7, 25.9, 21.0; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: C₂₀H₂₂N₄O₂SNa ([M+Na]⁺): 405.1361, znalezione: 405.1354.

Ogólna procedura alkilowania β -ketosulfidów z użyciem *t*-BuOK (P-15).

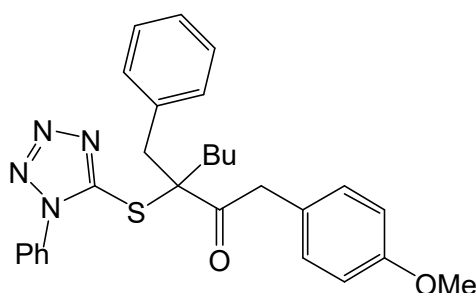
β -Ketosulfid (2,0 mmole) rozpuszczony w bezwodnym DMSO (8 mL) mieszano w naczyniu Schlenka, w atmosferze argonu. Dodano *t*-BuOK (2,2 mmole, 247 mg). Po 5 minutach dodano halogenek alkilowy (2,2 mmole). Mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej przez 5 godzin. Do mieszaniny reakcyjnej dodano solankę (40 mL) i octan etylu (40 mL). Fazy rozdzielono, warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (2 x 40 mL). Połączone ekstrakty organiczne wysuszono (Na₂SO₄), przesączono i odparowano. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent heksan-AcOEt 10:1.



4-Fenyl-4-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)oktan-3-on (291a**)** – otrzymano w oparciu o procedurę P-15, wychodząc z β -ketosulfidu (**280c**) (2,0 mmole, 648 mg) i jodku butylu (2,2 mmole, 0,25 mL), jako bezbarwny olej, 342 mg (45%). **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.59-7.46 (3H, m, H_{AR}), 7.45-7.36 (2H, m, H_{AR}), 7.18-7.01 (5H, m, H_{AR}), 3.41-3.32 (2H, m, CCH₂), 2.21 (2H, q, ³*J* = 7.2 Hz, C(O)CH₂), 1.83-1.71 (2H, m, CH₂), 1.51-1.34 (m, 2H, CH₂), 0.96-0.87 (6H, m, CH₃, CH₃).



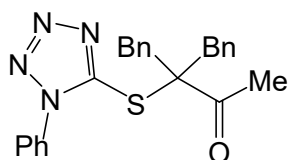
3-Benzylo-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-heptan-2-on (292b) – otrzymano w oparciu o procedurę P-15, wychodząc z β -ketosulfidu (**289a**) (2,0 mmole, 648 mg) i jodku butylu (2,2 mmole, 0,25 mL), jako bezbarwny olej, 387 mg (51%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.56-7.50 (3H, m, H_{Ar}), 7.49-7.42 (2H, m, H_{Ar}), 7.22-7.13 (3H, m, H_{Ar}), 7.00-6.88 (2H, m, H_{Ar}), 3.61 (1H, d, $^2J = 14.6$ Hz, CH_2Ph), 3.46 (1H, d, $^2J = 14.7$ Hz, CH_2Ph), 2.24-2.14 (1H, m, CH_2), 2.05-1.92 (1H, m, CH_2), 1.61-1.50 (2H, m, CH_2), 1.45-1.35 (2H, m, CH_2), 0.93 (3H, t, $^3J = 7.3$ Hz, CH_3), 0.89-0.78 (3H, m, CH_3).



3-Benzylo-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-1-(4-metoksyfenylo)-heptan-2-on (297b) – otrzymano w oparciu o procedurę P-15, wychodząc z β -ketosulfidu (**289d**) (2,0 mmole, 860 mg) i jodku butylu (2,2 mmole, 0,25 mL), jako bezbarwny olej, 49 mg (5%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.18-7.02 (5H, m, H_{Ar}), 6.91-6.84 (2H, m, H_{Ar}), 6.77-6.67 (2H, m, H_{Ar}), 4.49-4.38 (2H, m, CH_2), 3.74 (3H, s, CH_3), 3.19 (1H, dd, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, CH_2), 3.01 (1H, dd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 8.9$ Hz, CH_2), 2.17-1.96 (3H, m, CH_2 , CH_2), 1.82-1.69 (1H, m, CH_2), 1.11-0.77 (2H, m, CH_2), 0.59 (3H, t, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3).

Ogólna procedura dialkilowania β -ketosulfidów z użyciem wodoroku sodu (P-16).

β -Ketosulfid (8,0 mmoli) rozpuszczony w bezwodnym DMF-ie (32 mL) mieszano w naczyniu Schlenka, w atmosferze argonu. Dodano NaH (55% w oleju mineralnym, 16,8 mmoli, 733 mg). Po 5 minutach dodano halogenek alkilowy (16,8 mmoli). Mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Do mieszaniny reakcyjnej dodano solankę (50 mL) i octan etylu (50 mL). Fazy rozdzielono i warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (2 x 50 mL). Połączone ekstrakty organiczne wysuszone (Na_2SO_4), przesączono i odparowano. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent heksan-AcOEt 5:1.



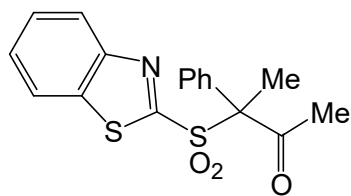
3-Benzyl-4-fenyl-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)butan-2-on

(292a) – otrzymano w oparciu o procedurę P-16, wychodząc z β -ketosulfidu (**280a**) (8,0 mmoli, 1,87 g) i bromku benzylu (16,8 mmoli, 2,0 mL), jako bezbarwny olej, 1,39 g (42%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.59-7.39 (3H, m, H_{Ar}), 7.35-7.29 (2H, m, H_{Ar}), 7.24-7.16 (5H, m, H_{Ar}), 7.06-6.94 (5H, m, H_{Ar}), 3.82-3.49 (4H, m, CH_2 , CH_2), 2.21 (3H, s, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 206.1, 152.2, 135.4, 134.0, 130.3, 130.1, 129.6, 128.3, 127.3, 124.4, 72.6, 42.0, 28.1; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OSNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 437.1412, znaleziony: 437.1406.

4.11. UTLENIANIE β -KETOSULFIDÓW DO β -KETOSULFONÓW.

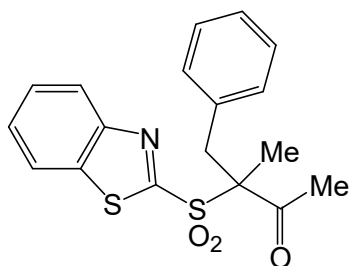
Ogólna procedura utleniania β -ketosulfidów do β -ketosulfonów z użyciem *m*-CPBA (P-17).

W kolbie okrągłodennej zawierającej DCM (15,0 mL) rozpuszczono β -ketosulfid (2,0 mmole). Dodawano porcjami *m*-CPBA (75%, 5,0 mmoli, 1,15 g) w przeciągu 2 godzin energicznie mieszając. Po dodaniu całości utleniacza mieszaninę reakcyjną energicznie mieszano jeszcze przez 2 godziny, w temperaturze pokojowej. Następnie dodano AcOEt (40 mL) i nasycony wodny roztwór $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ (40 mL). Fazę wodną oddzielono i ekstrahowano octanem etylu (2 x 40 mL). Fazy organiczne połączono, wysuszono (Na_2SO_4) i zateżono pod próżnią. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii na żelu krzemionkowym stosując jako eluent mieszaninę heksan-AcOEt 5:1.

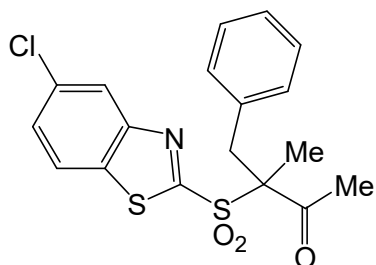


3-(Benzotiazolo-2-sulfonylo)-3-fenylbutan-2-on (**258a**)

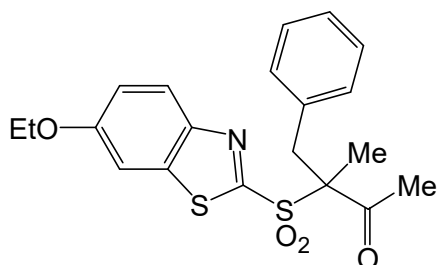
– otrzymano w oparciu o procedurę P-17, wychodząc z β -ketosulfidu (**257a**) (2,0 mmole, 626 mg), jako bezbarwny olej, 248 mg (36%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 8.15-8.20 (2H, m, H_{Ar}), 7.87-7.91 (2H, m, H_{Ar}), 7.62-7.26 (5H, m, H_{Ar}), 2.39 (3H, s, CH_3), 2.22 (3H, s, CH_3).



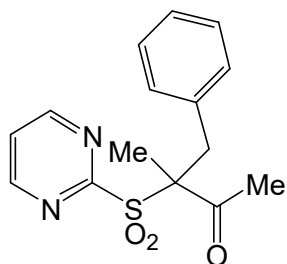
3-(Benzotiazolo-2-sulfonyl)-3-benzylbutan-2-on (258b) – otrzymano w oparciu o procedurę P-17, wychodząc z β -ketosulfidu (**257b**) (2,0 mmole, 654 mg), jako białe ciało stałe, 430 mg (60%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 8.31-8.18 (1H, m, H_{AR}), 8.06-7.97 (1H, m, H_{AR}), 7.71-7.54 (2H, m, H_{AR}), 7.30-7.20 (3H, m, H_{AR}), 7.09-7.02 (2H, m, H_{AR}), 3.94 (1H, d, $^2J = 13.6$ Hz, CH_2), 3.35 (1H, d, $^2J = 13.4$ Hz, CH_2), 2.42 (3H, s, CH_3), 1.66 (3H, s, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 202.0, 163.0, 152.7, 137.4, 133.7, 130.4, 128.7, 128.3, 127.7, 127.5, 125.9, 122.2, 78.3, 38.3, 29.2, 16.3; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 382.0548, znalezione: 382.0549.



3-Benzyl-3-(benzotiazolo-2-sulfonyl)-butan-2-on (267a) – otrzymano w oparciu o procedurę P-17, wychodząc z β -ketosulfidu (**266a**) (2,0 mmole, 541 mg) jako białe ciało stałe 296 mg (49%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 8.24 (1H, dd, $^4J = 2.1$ Hz, $^4J = 0.6$ Hz, H_{Ar}), 7.94 (1H, dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 0.6$ Hz, H_{Ar}), 7.30-7.20 (4H, m, H_{Ar}), 7.09-7.01 (2H, m, H_{Ar}), 3.92 (1H, d, $^2J = 13.7$ Hz, CH_2), 3.33 (1H, d, $^2J = 13.4$ Hz, CH_2), 2.39 (3H, s, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.66 (3H, s, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 202.0, 165.0, 153.4, 135.6, 134.0, 133.5, 130.4, 129.0, 128.7, 127.6, 125.4, 123.0, 78.4, 38.4, 29.2, 16.2; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}_2\text{ClNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 416.0158, znalezione: 416.0153.



3-Benzyl-3-(6-etoksybenzotiazolo-2-sulfonyl)-butan-2-on (267b) – otrzymano w oparciu o procedurę P-17, wychodząc z β -ketosulfidu (**266b**) (2,0 mmole, 742 mg), jako białe ciało stałe, 411 mg (51%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 8.07 (1H, dd, $^3J = 9.1$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 7.34 (1H, d, $^4J = 2.6$ Hz, H_{Ar}), 7.27-7.14 (4H, m, H_{Ar}), 7.03 (2H, dd, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, H_{Ar}), 4.10 (2H, qd, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, CH_2O), 3.91 (1H, d, $^2J = 13.4$ Hz, CH_2), 3.30 (1H, d, $^2J = 13.4$ Hz, CH_2), 2.40 (3H, s, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.62 (3H, s, CH_3), 1.45 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3CH_2).

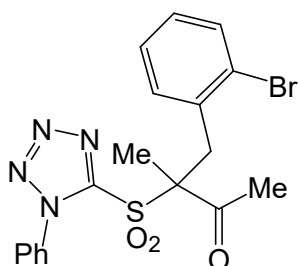


3-Benzyl-3-(pirymidyno-2-sulfonyl)-butan-2-on (267c) –

otrzymano w oparciu o procedurę P-17, wychodząc z β -ketosulfidu (266c) (2,0 mmole, 544 mg), jako białe ciało stałe, 182 mg (30%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 8.96 (2H, d, $^3J = 4.9$ Hz, H_{Ar}), 7.57 (1H, t, $^3J = 4.8$ Hz, H_{Ar}), 7.28-7.18 (3H, m, H_{Ar}), 7.10-7.01 (2H, m, H_{Ar}), 3.82 (1H, d, $^2J = 13.9$ Hz, CH_2), 3.34 (1H, d, $^2J = 13.4$ Hz, CH_2), 2.41 (3H, s, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.59 (3H, s, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 202.7, 163.8, 158.5, 133.8, 130.4, 128.6, 127.4, 124.1, 77.0, 38.1, 29.0, 16.0; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 327.0779, znaleziony: 327.0781.

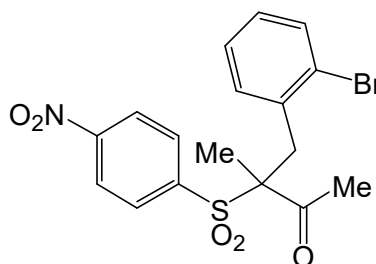
Ogólna procedura utleniania β -ketosulfidów do β -ketosulfonów z użyciem kwasu nadjodowego (P-18).

Ketosulfid (5,0 mmoli) rozpuszczono w MeCN (12,5 mL). Następnie do energicznie mieszającego się roztworu dodano H_5IO_6 (15,0 mmoli, 3,42 g), po 5 minutach dodano CrO_3 (0,5 mmola, 50 mg). Mieszanie kontynuowano przez 2-5 godzin w temperaturze pokojowej (monitorowanie za pomocą TLC). Dodano nasycony wodny roztwór NaHCO_3 (30 mL) i produkt ekstrahowano octanem etylu (3 x 30 mL). Połączone ekstrakty organiczne wysuszono (Na_2SO_4), przesączono i odparowano. Surowy sulfon oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent heksan-AcOEt 5:1 lub 10:1.



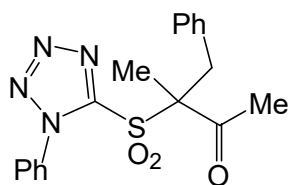
3-(2-Bromobenzyl)-3-(1-metylotetrazolo-5-sulfonyl)-butan-2-on (267d) –

otrzymano w oparciu o procedurę P-18, wychodząc z β -ketosulfidu (266d) (5,0 mmoli, 1,77 g), jako białe ciało stałe, 1,16 g (60%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.58 (1H, dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, H_{Ar}), 7.29-7.20 (1H, m, H_{Ar}), 7.15 (1H, td, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, H_{Ar}), 7.07 (1H, dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 4.31 (3H, s, CH_3), 3.81 (1H, d, $^2J = 14.0$ Hz, CH_2), 3.71 (1H, d, $^2J = 14.0$ Hz, CH_2), 2.18 (3H, s, CH_3), 1.83 (3H, s, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 204.9, 151.5, 133.7, 133.0, 132.0, 129.6, 127.9, 126.1, 78.9, 38.1, 36.6, 29.5, 22.6; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3\text{NaSBr}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 408.9946, znaleziony: 408.9936.



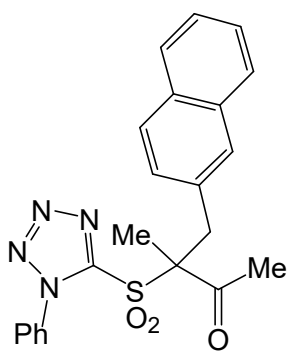
3-(2-Bromobenzyl)-3-(4-nitrobenzyl)-2-butanon (267e) – otrzymano w oparciu o procedurę P-18,

wychodząc z β -ketosulfidu (266e) (5,0 mmoli, 1,97 g), jako białe ciało stałe, 1,32 g (62%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 8.44-8.38 (2H, m, H_{Ar}), 8.07-8.02 (2H, m, H_{Ar}), 7.54 (1H, dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H_{Ar}), 7.15 (1H, td, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H_{Ar}), 7.08 (1H, td, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 6.87 (1H, dd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 3.55 (1H, d, $^2J = 13.6$ Hz, CH_2), 3.46 (1H, d, $^2J = 13.4$ Hz, CH_2), 2.39 (3H, s, CH_3), 1.67 (3H, s, CH_3).



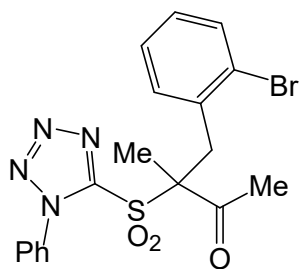
3-Metylo-4-fenyl-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfonyl)-butan-2-on (304a) – otrzymano w oparciu o procedurę P-18, wychodząc z β -

ketosulfidu (296a) (5,0 mmoli, 1,69 g), jako białe ciało stałe, 1,24 g (67%). **IR (DCM)** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3064, 3032, 3006, 2942, 1710, 1596, 1496, 1458, 1348, 1154, 1080, 1014, 763, 689, 619; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.50-7.66 (5H, m, H_{Ar}), 7.26-7.31 (3H, m, H_{Ar}), 7.02-7.08 (2H, m, H_{Ar}), 3.80 (1H, d_{AB} , $^2J = 13.3$ Hz, CH_2Ph), 3.25 (1H, d_{AB} , $^2J = 13.3$ Hz, CH_2Ph), 2.00 (3H, s, CH_3CO), 1.74 (3H, s, CH_3CS); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 203.0, 151.9, 133.2, 132.7, 131.4, 130.5, 129.1, 128.8, 127.9, 126.5, 79.3, 39.1, 29.4, 15.7; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 393.0997, znaleziony 393.0990.

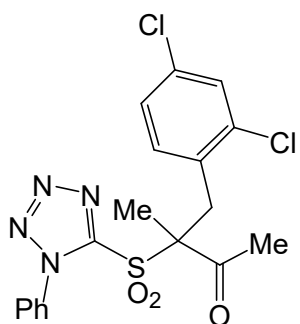


3-Metylo-4-(2-naftylo)-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfonyl)-butan-2-on (304b) – otrzymano w oparciu o procedurę P-18, wychodząc z β -

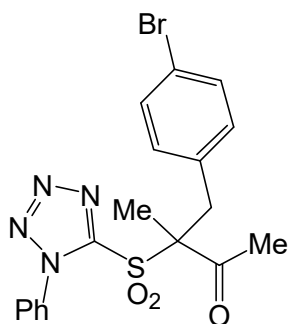
ketosulfidu (296b) (5,0 mmoli, 1,94 g), jako bezbarwne, krystaliczne ciało stałe, 630 mg (30%). **IR (DCM)** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3059, 2926, 1710, 1597, 1496, 1460, 1348, 1268, 1155, 1077, 1014, 823, 764, 688, 644, 607, 544, 480; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.70-7.86 (3H, m, H_{Ar}), 7.52-7.66 (6H, m, H_{Ar}), 7.45-7.51 (2H, m, H_{Ar}), 7.13 (1H, dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 3.98 (1H, d_{AB} , $^2J = 13.3$ Hz, CH_2Nph), 3.43 (1H, d_{AB} , $^2J = 13.3$ Hz, CH_2Nph), 2.00 (3H, s, CH_3CO), 1.79 (3H, s, CH_3CS); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 203.2, 151.8, 133.3, 133.2, 132.6, 131.4, 130.2, 129.7, 129.1, 128.5, 128.0, 127.7, 127.6, 126.6, 126.5, 126.4, 79.3, 39.3, 29.5, 15.8; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 443.1154, znaleziony 443.1153.



4-(2-Bromofenilo)-3-metylo-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfonyl)-butan-2-on (304c) – otrzymano w oparciu o procedurę P-18, wychodząc z β -ketosulfidu (**296c**) (5,0 mmoli, 2,08 g), jako białe ciało stałe, 1,21 g (54%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3066, 2996, 2945, 1711, 1594, 1496, 1461, 1349, 1155, 1076, 1025, 762, 690, 618; **^1H NMR** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.49-7.63 (6H, m, H_{Ar}), 7.16-7.21 (1H, m, H_{Ar}), 7.11 (1H, td, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 7.03 (1H, dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 3.74-3.83 (2H, m, CH_2), 2.11 (3H, s, CH_3CO), 1.73 (3H, s, CH_3CS); **^{13}C NMR** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 203.2, 151.8, 133.6, 133.2, 132.0, 131.4, 129.6, 129.1, 127.8, 126.5, 126.2, 79.6, 37.3, 29.2, 14.9; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3\text{SBrNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 471.0102, znalezione: 471.0094.

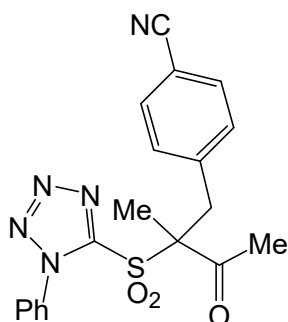


4-(2,4-Dichlorofenilo)-3-metylo-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfonyl)-butan-2-on (304d) – otrzymano w oparciu o procedurę P-18, wychodząc z β -ketosulfidu (**296d**) (5,0 mmoli, 2,03 g), jako białe ciało stałe, 1,27 g (58%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3071, 2999, 1712, 1588, 1496, 1474, 1350, 1156, 1107, 764, 690, 613, 541; **^1H NMR** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.59-7.65 (1H, m, H_{Ar}), 7.57 (4H, m, H_{Ar}), 7.41 (1H, d, $^4J = 2.2$ Hz, H_{Ar}), 7.17 (1H, dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, H_{Ar}), 7.04 (1H, d, $^3J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 3.70-3.79 (2H, m, CH_2), 2.15 (3H, s, CH_3CO), 1.73 (3H, s, CH_3CS); **^{13}C NMR** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 202.8, 151.7, 136.0, 134.6, 133.1, 131.5, 130.04, 129.95, 129.1, 127.6, 126.5, 79.3, 34.4, 29.0, 14.8; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{SCl}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 461.0218, znalezione: 461.0230.

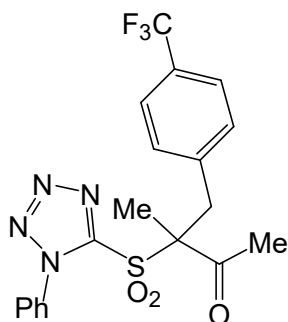


4-(4-Bromofenilo)-3-metylo-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfonyl)-butan-2-on (304e) – otrzymano w oparciu o procedurę P-18, wychodząc z β -ketosulfidu (**296e**) (5,0 mmoli, 2,08 g), jako białe ciało stałe, 1,55 g (69%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3066, 2994, 2933, 1912, 1711, 1593, 1493, 1460, 1348, 1155, 1074, 1012, 764, 690; **^1H NMR** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.58-7.65 (1H, m, H_{Ar}), 7.54-7.57 (4H, m, H_{Ar}), 7.38-7.44 (2H, m, H_{Ar}), 6.93 (2H, d, $^3J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 3.74 (1H, d_{AB} , $^2J = 13.4$ Hz, CH_2), 3.23 (1H, d_{AB} , $^2J = 13.4$ Hz, CH_2), 2.04 (3H, s, CH_3CO), 1.73 (3H, s, CH_3CS); **^{13}C NMR** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 202.7; 151.6, 133.1, 132.2, 132.0,

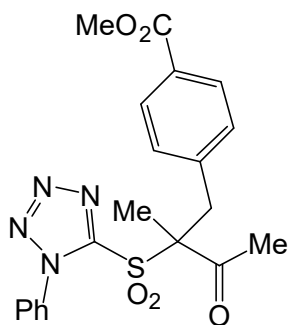
131.8, 131.5, 129.1, 126.5, 122.1, 78.9, 38.4, 29.4, 15.6; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $C_{18}H_{17}N_4O_3SBrNa$ ($[M+Na]^+$): 471.0102, znalezione: 471.0093.



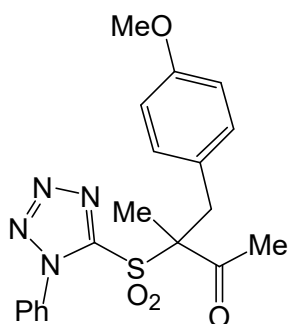
4-(4-Cyjanofenyl)-3-metylo-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfonyl)-butan-2-on (304f) – otrzymano w oparciu o procedurę P-18, wychodząc z β -ketosulfidu (**296f**) (5,0 mmoli, 1,81 g), jako białe ciało stałe, 710 mg (36%). **IR (DCM)** ν_{max}/cm^{-1} 3068, 3002, 2926, 2229, 1711, 1608, 1497, 1460, 1417, 1350, 1156, 1078, 1014, 857, 824, 766, 732, 690, 616, 559; **1H NMR** (400 MHz; $CDCl_3$; Me_4Si) δ (ppm) 7.51-7.66 (7H, m, H_{Ar}), 7.20 (2H, d, $^3J = 8.2$ Hz, H_{Ar}), 3.80 (1H, d_{AB} , $^2J = 13.4$ Hz, CH_2), 3.35 (1H, d_{AB} , $^2J = 13.4$ Hz, CH_2), 2.06 (3H, s, CH_3CO), 1.71 (3H, s, CH_3CS); **^{13}C NMR** (101 MHz; $CDCl_3$; Me_4Si) δ (ppm) 202.1, 151.4, 138.5, 133.0, 132.4, 131.6, 131.5, 129.2, 126.4, 118.2, 112.1, 78.7, 38.7, 29.1, 15.6; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $C_{19}H_{17}N_5O_3SNa$ ($[M+Na]^+$): 418.0950, znalezione: 418.0953.



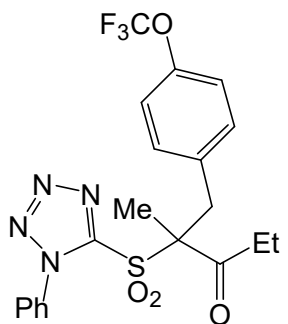
4-(4-Trifluorometylofenyl)-3-metylo-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfonyl)-butan-2-on (304g) – otrzymano w oparciu o procedurę P-18, wychodząc z β -ketosulfidu (**296g**) (5,0 mmoli, 2,03 g), jako białe ciało stałe, 1,47 g (67%). **IR (DCM)** ν_{max}/cm^{-1} 3070, 2997, 2941, 1711, 1619, 1497, 1461, 1419, 1351, 1326, 1157, 1117, 1068, 1019, 857, 826, 764, 737, 689, 631, 596, 543; **1H NMR** (400 MHz; $CDCl_3$; Me_4Si) δ (ppm) 7.58-7.65 (1H, m, H_{Ar}), 7.51-7.58 (6H, m, H_{Ar}), 7.19 (2H, d, $^3J = 8.2$ Hz, H_{Ar}), 3.83 (1H, d_{AB} , $^2J = 13.4$ Hz, CH_2), 3.34 (1H, d_{AB} , $^2J = 13.4$ Hz, CH_2), 2.05 (3H, s, CH_3CO), 1.73 (3H, s, CH_3CS); **^{13}C NMR** (101 MHz; $CDCl_3$; Me_4Si) δ (ppm) 202.4, 151.5, 137.1, 133.0, 131.5, 130.9, 130.2 (q, $^2J_{CF} = 32.8$ Hz), 129.2, 126.5 (q, $^1J_{CF} = 272.7$ Hz), 126.5, 125.7 (q, $^3J_{CF} = 3.7$ Hz), 78.9, 38.6, 29.2, 15.5; **^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$; Me_4Si) δ (ppm)** -62.74 (s, CF_3); **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $C_{19}H_{17}F_3N_4O_3SNa$ ($[M+Na]^+$): 461.0871, znalezione: 461.0868.



4-(4-Metoksykarbonylofenylo)-3-metylo-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfonylo)-butan-2-on (304h) – otrzymano w oparciu o procedurę P-18, wychodząc z β -ketosulfidu (**296h**) (5,0 mmoli, 1,98 g), jako białe ciało stałe, 1,50 g (70%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3073, 2993, 2950, 1717, 1610, 1495, 1461, 1416, 1347, 1277, 1152, 1109, 1016, 764, 689, 612, 542; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.93 (2H, d, $^3J = 8.5$ Hz, H_{Ar}), 7.55-7.59 (5H, m, H_{Ar}), 7.12 (2H, d, $^3J = 8.5$ Hz, H_{Ar}), 3.88 (3H, s, OCH_3), 3.82 (1H, d_{AB} , $^2J = 13.2$ Hz, CH_2), 3.31 (1H, d_{AB} , $^2J = 13.2$ Hz, CH_2), 2.01 (3H, s, CH_3CO), 1.71 (3H, s, CH_3CS); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 202.6, 166.5, 151.6, 138.0, 133.1, 131.5, 130.6, 130.0, 129.1, 126.5, 121.2, 78.9, 52.2, 38.9, 29.3, 15.6; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 451.1052, znaleziony: 451.1055.

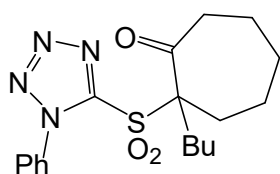


4-(4-Metoksyfenylo)-3-metylo-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfonylo)-butan-2-on (304i) – zgodnie z procedurą P-13 otrzymano produkt alkilowania (**302b**) wychodząc z ketosulfidu (**289e**) (3,0 mmole, 0,745 g) i bromku 4-metoksybenzylu (7,7 mmoli, 1,84 g), jako bezbarwny olej, 310mg (28%), oraz odzyskano nieprzereagowany substrat (**289e**), 268 mg (36%). Otrzymanego produktu alkilowania (**302b**) nie można było całkowicie oddzielić od nieprzereagowanego substratu (**289e**). Mieszaninę utleniono zgodnie z procedurą P-18, uzyskując β -ketosulfon (**304i**), jako bezbarwny olej, 188 mg (56%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3066, 3001, 2936, 2838, 1710, 1610, 1514, 1461, 1347, 1249, 1155, 1033, 765, 731, 689, 615; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.51-7.63 (5H, m, H_{Ar}), 6.92-6.97 (2H, m, H_{Ar}), 6.76-6.82 (2H, m, H_{Ar}), 3.76 (3H, s, OCH_3), 3.73 (1H, d, $^2J = 13.5$ Hz, CH_2), 3.18 (1H, d, $^2J = 13.5$ Hz, CH_2), 2.00 (3H, s, CH_3), 1.73 (3H, s, CH_3); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 203.1, 159.2, 151.9, 133.1, 131.5, 131.3, 129.1, 126.4, 124.3, 114.2, 79.3, 55.2, 38.3, 29.4, 15.7; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 423.1103, znaleziony: 423.1110.



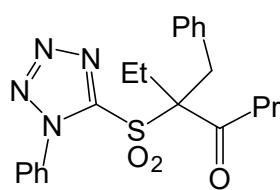
2-(4-Trifluorometoksybenzylo)-2-(1-fenylotetrazolo-5-sulfonylo)-pentan-3-on (305a) – otrzymano w oparciu o procedurę P-18, wychodząc z β -ketosulfidu (**299a**) (5,0 mmoli, 2,18 g), jako białe ciało stałe, 1,61 g (69%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3075, 2984, 2943, 2907, 2883, 1709, 1595, 1509, 1497, 1460, 1350, 1263, 1224, 1201,

1156, 764, 689, 628, 552; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.51-7.64 (5H, m, H_{Ar}), 7.12 (2H, d, $^3J = 8.6$ Hz, H_{Ar}), 7.01-7.06 (2H, m, H_{Ar}), 3.80 (1H, AB, $^2J = 13.3$ Hz, CH_2Ph), 3.25 (1H, AB, $^2J = 13.3$ Hz, CH_2Ph), 2.53 (1H, dq, $^2J = 19.6$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, CH_2), 1.96 (1H, dq, $^2J = 19.6$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, CH_2), 1.75 (3H, s, CH_3), 0.98 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 205.6, 151.6, 148.9 (q, $^3J_{\text{CF}} = 1.6$ Hz), 133.2, 131.8, 131.6, 131.4, 129.0, 126.6, 122.5 (q, $^1J_{\text{CF}} = 265.7$ Hz), 121.1, 78.7, 39.0, 35.0, 14.8, 6.9; $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) -57.91 (s, CF_3); **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_3\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 491.0977, znalezione: 491.0991.



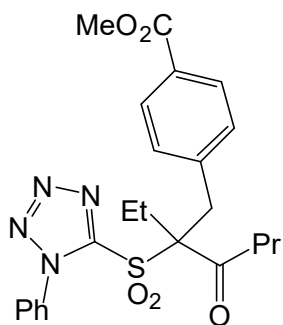
2-Butyl-2-(1-fenylotetrazolo-5-sulfonyl)-cykloheptan-1-on (307)

– otrzymano w oparciu o procedurę P-18, wychodząc z β -ketosulfidu (**294**) (5,0 mmoli, 1,70 g), jako żółty olej, 940 mg (50%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.54-7.41 (5H, m, H_{Ar}), 2.65-2.56 (1H, m, CH_2), 2.55-2.46 (1H, m, CH_2), 2.33-2.20 (2H, m, CH_2), 2.15-2.06 (1H, m, CH_2), 2.06-1.95 (1H, m, CH_2), 1.89-1.79 (2H, m, CH_2), 1.71-1.58 (2H, m, CH_2), 1.57-1.43 (2H, m, CH_2), 1.43-1.33 (1H, m, CH_2), 1.32-1.10 (3H, m, CH_2 , CH_2), 0.83 (3H, d, $^3J = 7.3$ Hz, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 210.1, 155.1, 136.3, 134.0, 131.7, 129.7, 85.4, 46.6, 36.3, 33.2, 29.9, 28.5, 28.0, 27.4, 25.9, 16.6; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 399.1467, znalezione: 399.1460.



3-Benzyl-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfonyl)-heptan-4-on (308a)

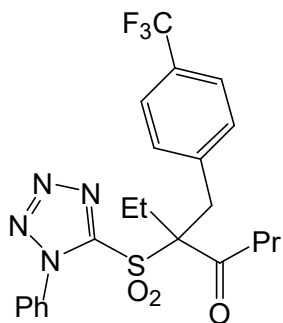
– otrzymano w oparciu o procedurę P-18, wychodząc z β -ketosulfidu (**300a**) (5,0 mmoli, 1,90 g), jako jasnożółty olej, 1,07 g (52%). **IR (DCM)** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3064, 3033, 2967, 2877, 1704, 1596, 1496, 1459, 1348, 1152, 1035, 763, 690, 643; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.56-7.62 (1H, m, H_{Ar}), 7.50-7.55 (4H, m, H_{Ar}), 7.16-7.24 (3H, m, H_{Ar}), 6.99-7.05 (2H, m, H_{Ar}), 3.64 (1H, d_{AB} , $^2J = 13.8$ Hz, CH_2Ph), 3.56 (1H, d_{AB} , $^2J = 13.8$ Hz, CH_2Ph), 2.35-2.53 (2H, m, CH_2), 2.15-2.27 (1H, m, CH_2), 2.02-2.12 (1H, m, CH_2), 1.31-1.41 (2H, m, CH_2), 1.19 (3H, t, $^3J = 7.5$ Hz, CH_3), 0.73 (3H, t, $^3J = 7.4$ Hz, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 204.9, 152.8, 133.4, 133.2, 131.2, 130.5, 129.0, 128.6, 127.6, 126.6, 83.6, 43.0, 37.0, 23.1, 16.4, 13.2, 9.1; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 435.1467, znalezione: 435.1473.



3-Metoksykarbonylobenzylo-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfonylo)-heptan-4-on (308b)

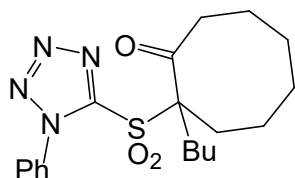
– otrzymano w oparciu o procedurę P-18, wychodząc z β -ketosulfidu (**300b**) (5,0 mmoli, 2,19 g), jako białe ciało stałe, 705 mg (30%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3066, 2962, 2878, 1720, 1611, 1497, 1437, 1349, 1282, 1152, 1110, 1019, 764, 690, 634, 548; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.86 (2H, d, $^3J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 7.53-7.62 (1H, m, H_{Ar}), 7.47-7.55 (4H, m, H_{Ar}), 7.12 (2H, d, $^3J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 3.88 (3H, s, OCH_3), 3.63 (2H, s, CH_2Ar), 2.45-2.59 (1H, m, CH_2), 2.33-2.45 (1H, m, CH_2), 2.10-2.55 (2H, m, CH_2), 1.32-1.46 (2H, m, CH_2), 1.16 (3H, t, $^3J = 7.4$ Hz, CH_3), 0.75 (3H, t, $^3J = 7.5$ Hz, CH_3); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 204.3, 166.5, 152.4, 138.7, 133.2, 131.3, 130.6, 129.6, 129.5, 129.0, 126.5, 83.5, 52.2, 43.0, 36.7, 23.3, 16.5, 13.2, 9.0;

HRMS (ESI+): Obliczony dla: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 493.1522, znaleziony: 493.1505.

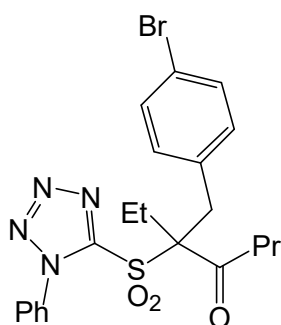


3-(4-Trifluorometylobenzylo)-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfonylo)-heptan-4-on (308c)

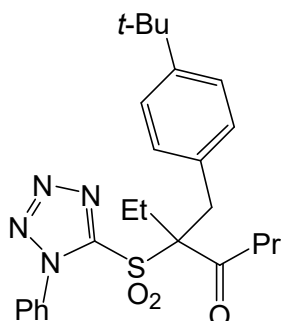
– otrzymano w oparciu o procedurę P-18, wychodząc z β -ketosulfidu (**300c**) (5,0 mmoli, 2,24 g), jako bezbarwny olej, 479 mg (20%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2970, 2940, 2880, 1707, 1618, 1497, 1462, 1350, 1327, 1161, 1121, 1069, 1018, 764, 691, 629; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.47-7.62 (5H, m, H_{Ar}), 7.45 (2H, d, $^3J = 8.1$ Hz, H_{Ar}), 7.18 (2H, d, $^3J = 8.1$ Hz, H_{Ar}), 3.68 (1H, d_{AB} , $^2J = 14.0$ Hz, CH_2Ar), 3.58 (1H, d_{AB} , $^2J = 14.0$ Hz, CH_2Ar), 2.51-2.63 (1H, m, CH_2), 2.33-2.48 (1H, m, CH_2), 2.16-2.30 (2H, m, CH_2), 1.34-1.50 (2H, m, CH_2), 1.15 (3H, t, $^3J = 7.4$ Hz, CH_3), 0.77 (3H, t, $^3J = 7.4$ Hz, CH_3); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 203.9, 152.3, 137.6, 133.1, 131.3, 131.0, 129.2 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32.6$ Hz), 129.0, 126.3, 125.2 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz), 124.1 (q, $^1J_{\text{CF}} = 272.6$ Hz), 83.5, 42.8, 36.3, 23.4, 16.5, 13.2, 8.8; **$^{19}\text{F NMR}$** (376 MHz, CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) -62.73 (s, CF_3); **HRMS (ESI+):** Obliczony dla: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3\text{SF}_3\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 503.1341, znaleziony: 503.1361.



2-Butyl-2-(1-fenyltetrazolo-5-sulfanylo)-cyklootan-1-on (309) – otrzymano w oparciu o procedurę P-18, wychodząc z β -ketosulfidu (**295**) (5,0 mmoli, 1,79 g), jako bezbarwny olej, 448 mg (23%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.72-7.50 (5H, m, H_{Ar}), 2.93-2.82 (2H, m, CH_2), 2.57-2.31 (2H, m, CH_2), 2.07-1.87 (2H, m, CH_2), 1.85-1.71 (2H, m, CH_2), 1.70-1.47 (4H, m, CH_2 , CH_2), 1.35-1.17 (4H, m, CH_2 , CH_2), 1.02-0.91 (2H, m, CH_2), 0.88 (3H, t, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3); **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 413.1623, znaleziony: 413.1616.



3-(4-Bromobenzyl)-3-(1-fenyltetrazolo-5-sulfonyl)heptan-4-on (308d) – otrzymano w oparciu o procedurę P-18, wychodząc z β -ketosulfidu (**300d**) (5,0 mmoli, 2,29 g), jako białe ciało stałe, 1,00 g (41%). **IR (DCM)** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3066, 2966, 2876, 1704, 1594, 1491, 1461, 1349, 1152, 1074, 1012, 821, 763, 689, 628, 547; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.55-7.60 (1H, m, H_{Ar}), 7.47-7.54 (4H, m, H_{Ar}), 7.30 (2H, d, $^3J = 8.5$ Hz, H_{Ar}), 6.90 (2H, d, $^3J = 8.5$ Hz, H_{Ar}), 3.55 (1H, d_{AB} , $^2J = 14.0$ Hz, CH_2Ar), 3.48 (1H, d_{AB} , $^2J = 14.0$ Hz, CH_2Ar), 2.54 (1H, ddd, $^2J = 19.0$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, CH_2CH_3), 2.33-2.43 (1H, m, CH_2CH_3), 2.12-2.23 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.35-1.44 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.14 (3H, t, $^3J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3), 0.76 (3H, t, $^3J = 7.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 204.2, 152.4, 133.1, 132.2, 131.5, 131.2, 128.9, 126.4, 121.6, 83.4, 42.8, 36.1, 23.2, 16.4, 13.2, 8.9; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{SBr}$ ($[\text{M}-\text{H}]^-$): 489.0596, znaleziony: 489.0593.

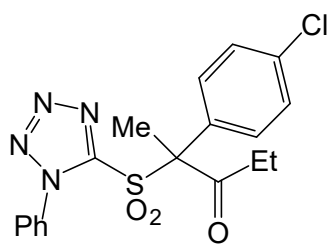


3-(4-tert-Butylbenzyl)-3-(1-fenyltetrazolo-5-sulfonyl)-heptan-4-on (308e) – otrzymano w oparciu o procedurę P-18, wychodząc z β -ketosulfidu (**300e**) (5,0 mmoli, 2,18 g), jako jasnożółte ciało stałe, 725 mg (31%). **IR (DCM)** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2963, 2907, 2874, 1705, 1497, 1462, 1346, 1153, 764, 691, 554; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.55-7.63 (1H, m, H_{Ar}), 7.51-7.56 (4H, m, H_{Ar}), 7.19-7.25 (2H, m, H_{Ar}), 6.95 (2H, d, $^3J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 3.50-3.64 (2H, m, CH_2Ar), 2.24 (1H, m, CH_2), 2.36-2.55 (2H, m, CH_2), 2.01-2.13 (1H, m, CH_2), 1.33-1.44 (2H, m, CH_2), 1.27 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.20 (3H, t, $^3J = 7.4$ Hz, CH_3), 0.73 (3H, t, $^3J = 7.4$ Hz, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 204.8, 152.6, 150.6, 133.4, 131.2, 130.2, 130.0, 129.0, 126.6, 125.4, 83.8,

43.1, 36.5, 34.4, 31.2, 23.3, 16.4, 13.2, 9.1; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: C₂₅H₃₂N₄O₃SNa ([M+Na]⁺): 491.2003, znalezione: 491.2006.

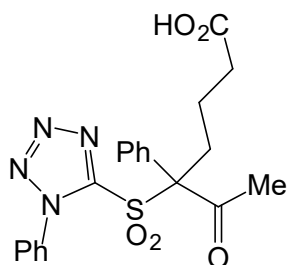
Ogólna procedura utleniania β -ketosulfidów do β -ketosulfonów z użyciem nadjodanu sodu i katalizowana chlorkiem rutenu (P-19).

Ketosulfid (1,0 mmol) rozpuszczono w mieszaninie CH₂Cl₂ (3 mL) i MeCN (3 mL). Dodano wodę (3 mL), NaIO₄ (3,0 mmole, 0,64 mg) i RuCl₃·3H₂O (0,02 mmola, 5 mg). Mieszaninę energicznie mieszano w temperaturze pokojowej przez 1,5 – 16 godzin (monitorowanie za pomocą TLC). Po zakończeniu reakcji dodano solankę (30 mL), warstwę wodną ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 30 mL). Połączone ekstrakty organiczne wysuszono (Na₂SO₄), przesączono i odparowano. Surowy sulfon oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent heksan-AcOEt 10:1, 5:1 lub 2:1.



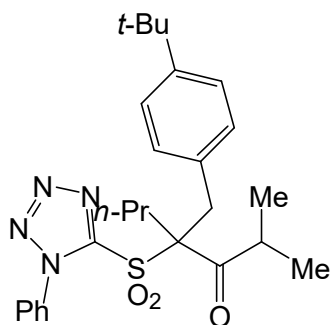
2-(4-Chlorofenyl)-2-(1-fenyltetrazolo-5-sulfonyl)pentan-3-on (305b) – otrzymano w oparciu o procedurę P-19, wychodząc z β -ketosulfidu (**299b**) (0,72 mmola, 268 mg), jako jasnożółty olej, 253 mg (87%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3069, 2983, 2941, 1718, 1593, 1495, 1461, 1345, 1156, 1096, 1013, 970, 841, 764, 690,

607, 546; **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.56-7.53 (1H, m, H_{Ar}), 7.51-7.49 (4H, m, H_{Ar}), 7.35 (2H, dm, ³J = 8.9 Hz, H_{Ar}), 7.27 (2H, dm, ³J = 8.9 Hz, H_{Ar}), 2.49 (3H, s, CH₃CO), 2.43 (1H, dq, ²J = 18.2 Hz, ³J = 7.2 Hz, CH₂CH₃), 2.32 (1H, dq, ²J = 18.2 Hz, ³J = 7.2 Hz, CH₂CH₃), 0.99 (3H, t, ³J = 7.2 Hz, CH₂CH₃); **¹³C NMR** (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 204.3, 153.2, 137.2, 133.3, 131.2, 131.1, 129.3, 128.9, 126.8, 126.2, 83.1, 32.1, 18.6, 7.8; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: C₁₈H₁₇ClN₄O₃SNa ([M+Na]⁺): 427.0608, znalezione: 427.0613.

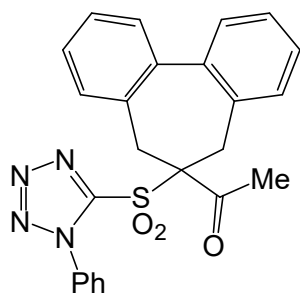


Sulfon (310) – otrzymano w oparciu o procedurę P-19, wychodząc z β -ketosulfidu (**301**) (1,32 mmoli, 499 mg), jako bezbarwny olej, 191 mg (44%). Procedurę zmodyfikowano poprzez dodanie po 24 godzinach kolejnej porcji NaIO₄ (3,96 mmol, 0,82 g) i dalsze mieszanie przez 24 godziny. **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 10.23 (1H, bs, CO₂H), 7.47-7.53 (1H, m, H_{Ar}), 7.34-7.42 (3H, m, H_{Ar}), 7.24-7.31 (2H,

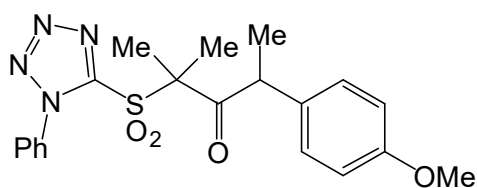
m, H_{Ar}), 7.10-7.15 (2H, m, H_{Ar}), 6.91-6.97 (2H, m, H_{Ar}), 3.10-3.23 (1H, m, CH₂CSO₂), 2.78-2.92 (1H, m, CH₂CSO₂), 2.44-2.69 (2H, m, CH₂CO₂H), 2.31 (3H, s, COCH₃), 1.91-2.06 (1H, m, CH₂CH₂CH₂), 1.64-1.79 (1H, m, CH₂CH₂CH₂); ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 199.9, 178.2, 151.9, 132.7, 131.1, 130.6, 130.2, 129.0, 128.9, 128.6, 126.3, 87.6, 33.3, 30.6, 28.8, 19.5; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: C₂₀H₁₉N₄O₅S ([M-H]⁻): 427.1076, znalezione: 427.1071.



Sulfon (311) – otrzymano w oparciu o procedurę alkilowania P-14, i następnie procedurę utleniania P-19, wychodząc z β-ketosulfidu (**280I**) (1,94 mmole, 590 mg), jako bezbarwny olej, 266 mg (28%-wydajność z dwóch etapów). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2966, 2873, 1700, 1596, 1497, 1464, 1348, 1269, 1149, 1044, 837, 763, 689, 642, 538; ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.46-7.59 (5H, m, H_{Ar}), 7.20-7.24 (2H, m, H_{Ar}), 6.86-6.91 (2H, m, H_{Ar}), 3.55 (2H, AB, ²J = 13.7 Hz, CH₂Ar), 2.76 (1H, sept, ³J = 6.7 Hz, CH(CH₃)₂), 2.44 (1H, ddd, ²J = 14.6 Hz, ³J = 12.4 Hz, ⁴J = 4.8 Hz, CH₂CH₂CH₃), 2.13 (1H, ddd, ²J = 14.6 Hz, ³J = 12.4 Hz, ⁴J = 3.9 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.80-1.94 (1H, m, CH₂CH₃), 1.65-1.80 (1H, m, CH₂CH₃), 1.26 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.99 (3H, t, ³J = 7.3 Hz, CH₂CH₃), 0.71 (3H, d, ³J = 6.7 Hz, CH(CH₃)₂), 0.55 (3H, d, ³J = 6.7 Hz, CH(CH₃)₂); ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 209.9, 152.7, 150.7, 133.4, 131.1, 130.4, 130.0, 128.7, 127.0, 125.4, 84.2, 37.0, 36.5, 34.4, 31.5, 31.2, 19.1, 18.4, 17.7, 14.6; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: C₂₆H₃₄N₄O₃SNa ([M+Na]⁺): 505.2249, znalezione: 505.2238.

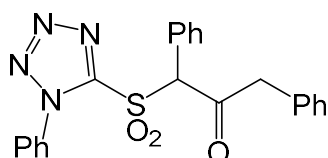


Sulfon (312) – otrzymano w oparciu o procedurę P-19, wychodząc z β-ketosulfidu (**290c**) (1,0 mmol, 412 mg), jako bezbarwny olej, krystalizujący po odstawieniu, 271 mg (61%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3062, 1702, 1465, 1439, 1348, 1146, 1043, 753, 732, 688, 632, 607, 523; ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.48-7.64 (5H, m, H_{Ar}); 7.37-7.44 (4H, m, H_{Ar}), 7.20-7.33 (4H, m, H_{Ar}), 3.38-3.85 (2H, m, CH₂), 2.89-3.38 (2H, m, CH₂), 2.19 (3H, s, COCH₃); ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 201.0, 151.8, 140.0, 132.9, 132.2, 131.4, 130.7, 129.1, 128.5, 128.4, 128.0, 126.6, 88.2, 33.8, 28.5; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: C₂₄H₂₀N₄O₃SNa ([M+Na]⁺): 467.1154, znalezione: 467.1149.



2-Metylo-2-(1-fenylotetrazolo-5-sulfonylo)-4-(4-metoksyfenylo)-pentan-3-on (313b) – otrzymano w

oparciu o procedurę P-19, wychodząc z β -ketosulfidu (302b) (1,0 mmol, 382 mg), jako bezbarwny olej, 231 mg (56%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2979, 2934, 2838, 2223, 1704, 1609, 1511, 1462, 1345, 1256, 1178, 1029, 837, 765, 689, 626, 553; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.55-7.65 (5H, m, H_{Ar}), 6.99 (2H, dm, $^3J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 6.80 (2H, dm, $^3J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 4.21 (1H, q, $^3J = 6.8$ Hz, CHCH_3), 3.76 (3H, s, OCH_3), 1.78 (3H, s, CCH_3), 1.51 (3H, s, CCH_3), 1.18 (3H, d, $^3J = 6.8$ Hz, CHCH_3); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 205.6, 159.2, 152.3, 133.5, 131.6, 130.9, 129.3, 129.1, 126.7, 114.9, 76.8, 55.5, 48.9, 21.8, 20.4, 19.1; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 437.1259, znaleziony: 437.1255.

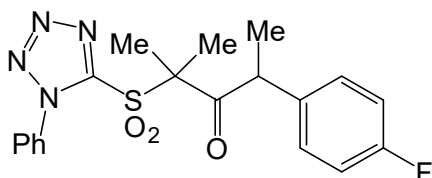


1,4-Difenylo-3-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-butan-2-on (314)

– otrzymano w oparciu o procedurę P-19, wychodząc z β -ketosulfidu (280f) (1,0 mmol, 400 mg), jako bezbarwny olej, 69 mg (16%). **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.53-7.49 (5H, m, H_{Ar}), 7.41-7.36 (2H, m, H_{Ar}), 7.35-7.31 (3H, m, H_{Ar}), 7.30-7.26 (3H, m, H_{Ar}), 7.05-6.99 (2H, m, H_{Ar}), 6.11 (1H, s, CH-alifatyczne), 3.84 (2H, s, CH_2).

Ogólna procedura utleniania β -ketosulfidów do β -ketosulfonów z użyciem nadtlenu wodoru (P-20).

W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 ml ketosulfid (1,0 mmol) rozpuszczono w CH_2Cl_2 (5,0 mL). Dodano 60% $\text{H}_2\text{O}_2(\text{aq})$, następnie dodano $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,2 mmola, 66 mg) i chlorek *tetra-n*-butyloamoniowy (30 mg). Mieszaninę reakcyjną energicznie mieszano przez 20 godzin. Dodano solankę (30 mL) i warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (3 x 30 mL). Połączone ekstrakty organiczne wysuszono (Na_2SO_4), przesączono i odparowano. Surowy sulfon oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent heksan-AcOEt 5:1 lub 2:1.



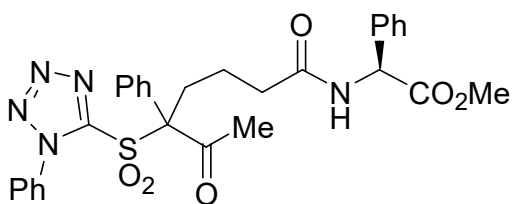
2-Metylo-2-(1-fenylotetrazolo-5-sulfonylo)-4-(4-fluorofenilo)-pentan-3-on (313a) – otrzymano w oparciu o procedurę P-20, wychodząc z β -ketosulfidu (**302a**) (1,0 mmol, 370 mg), jako bezbarwny olej, 203 mg

(50%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.52-7.65 (5H, m, H_{Ar}), 7.05-7.12 (2H, m, H_{Ar}), 6.94-7.02 (2H, m, H_{Ar}), 4.32 (1H, q, $^3J = 6.8$ Hz, CHCH_3), 1.78 (3H, s, CH_3), 1.54 (3H, s, CH_3), 1.24 (3H, d, $^3J = 6.8$ Hz, CHCH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 204.9, 162.2 (d, $^1J_{\text{CF}} = 247.1$ Hz), 152.1, 134.8, 131.3, 129.4 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.2$ Hz), 129.18, 129.15, 126.3, 116.1 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.4$ Hz), 76.6, 48.6, 21.1, 20.5, 19.3; $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) -114.33 (m); **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 425.1060, znaleziony: 425.1051.

4.12. SYNTEZA β -KETOSULFONÓW Z GRUPĄ AMIDOESTROWĄ.

Procedura amidowania kwasu karboksylowego (P-21).

β -Ketosulfon (**311**) (0,29 mmoli, 124 mg), DCC (0,34 mmola, 70 mg) i *i*- Pr_2NEt (0,32 mmola, 41 mg, 56 μL) dodano do CH_2Cl_2 (1 mL) w 0 °C. Następnie po 10 minutach dodano ester metylowy *S*-(-)-fenyloglicyny (0,32 mmola, 65 mg). Łażnię chłodzącą usunięto i mieszaninę reakcyjną mieszano przez 20 godzin. Osad odsączono, CH_2Cl_2 odparowano. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent heksan-AcOEt 2:1.



Sulfon (315) – otrzymano w oparciu o procedurę P-21, jako jasnożółty olej, 105 mg (60%), będący mieszaniną diastereoizomerów w stosunku 1:0,9.

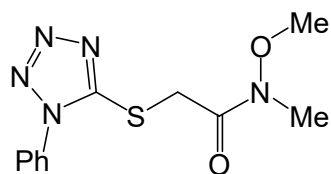
IR (DCM) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2959, 2870, 1730, 1497, 1462, 1415, 1359, 1165, 835, 764, 689; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.46-7.51 (1H, m, H_{Ar}), 7.22-7.42 (9H, m, H_{Ar}), 7.15-7.19 (1H, m, H_{Ar}), 7.07-7.11 (1H, m, H_{Ar}), 6.92-6.97 (2H, m, H_{Ar}), 6.74 (1H, t, $^3J = 6.6$ Hz, H_{Ar}), 5.58 (1H, s, CHPh), 5.56 (1H, s, CHPh), 3.71 (3H, s, OCH_3), 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.08-3.27 (1H, m, CH_2), 2.69-2.91 (1H, m, CH_2), 2.48-2.56 (1H, m, CH_2), 2.37-2.45 (1H, m, CH_2), 2.21 (3H, s, COCH_3), 2.19 (3H, s, COCH_3), 1.99-2.13 (1H, m, CH_2), 1.71-1.85 (1H, m, CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm)

200.2, 171.3, 171.2, 171.1, 171.0, 152.03, 151.98, 136.4, 136.3, 132.9, 131.0, 130.7, 130.6, 130.2, 129.2, 129.14, 129.05, 129.03, 129.0, 128.90, 128.6, 128.54, 128.52, 127.3, 126.3, 87.7, 56.5, 52.81, 52.77, 35.3, 35.2, 33.7, 30.7, 28.7, 28.6, 25.5, 24.8, 20.1, 20.06; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: C₂₉H₂₉N₅O₆SNa ([M+Na]⁺): 598.1736, znaleziony: 598.1725.

4.13. SYNTEZA AMIODOSULFIDÓW.

Procedura alkilowania heterocyklicznych tioli za pomocą 2-chloro-*N*-metoksy-*N*-metyloacetamidu (P-22).

1-Fenyl-1*H*-tertrazol-5-tiol (50,0 mmoli, 8,9 g), 2-chloro-*N*-metoksy-*N*-metyloacetamid (55,0 mmoli, 7,56 g) i K₂CO₃ (75,0 mmoli, 10,35 g) mieszano energicznie w MeCN (125 mL), w temperaturze pokojowej, przez 24 godziny. Dodano octan etylu (100 mL), osad nieorganiczny odsączono i dodano solankę (100 mL). Fazy rozdzielono, warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (2 x 100 mL). Połączone ekstrakty organiczne, wysuszono (Na₂SO₄), przesączono i zateżono na wyparce obrotowej. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent heksan-AcOEt 2:1.



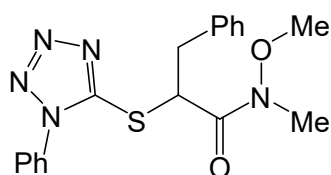
2-(1-Fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-*N*-metoksy-*N*-metyloacetamid (274) – otrzymano w oparciu o procedurę P-22, jako białe ciało stałe, 13,39 g (96%). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.64-7.59 (2H, m, H_{Ar}), 7.59-7.50 (3H, m, H_{Ar}), 4.51 (2H, s, CH₂), 3.83 (3H, s, CH₃), 3.24 (3H, s, CH₃).

4.14. REAKCJE ALKILOWANIA AMIDOSULFIDÓW.

Procedura alkilowania amidosulfidów z użyciem KHMDS-u (P-23).

Amidosulfid (**274**) (5,0 mmoli, 1,4 g) rozpuszczono w bezwodnym THF-ie (20 mL), mieszano w naczyniu Schlenka, w atmosferze argonu i ochłodzono do temperatury -78 °C. Wkropiono KHMDS (1M roztwór THF, 5,5 mmoli, 5,5 mL), po 5 minutach dodano bromek benzylu (5,5 mmoli, 0,65 mL). Mieszanie kontynuowano w temperaturze -78 °C przez 30 min., następnie mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano jeszcze

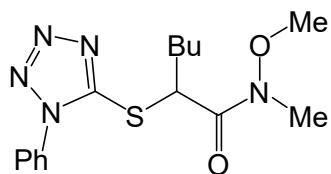
przez 24 godziny. Do mieszaniny reakcyjnej dodano solankę (40 mL) i octan etylu (40 mL). Fazy rozdzielono, warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (2 x 40 mL). Połączone ekstrakty organiczne wysuszono (Na_2SO_4), przesączono i odparowano. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent heksan-AcOEt 2:1.



2-Benzylo-2-(1-fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-N-metoksy-N-metyloacetamid (281a) – otrzymano w oparciu o procedurę P-23, jako żółty olej, 646 mg (35%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.62-7.44 (5H, m, H_{Ar}), 7.35-7.15 (5H, m, H_{Ar}), 5.54-5.40 (1H, m, H_{Ar}), 3.52 (3H, s, CH_3), 3.45-3.36 (1H, m, CH_2), 3.29-3.20 (1H, m, CH_2), 3.13 (3H, s, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 169.8, 153.3, 136.9, 133.5, 130.2, 129.8, 129.4, 128.5, 127.2, 123.9, 61.6, 49.2, 39.0, 32.3.

Procedura alkilowania amidosulfidów z użyciem *tert*-butanolanu potasu (P-24).

Amidosulfid (**274**) (2,0 mmole, 558 mg) rozpuszczono w bezwodnym DMSO (8 mL) i mieszano w naczyniu Schlenka, w atmosferze argonu. Dodano *t*-BuOK (2,2 mmole, 247 mg), po 5 minutach dodano jodek butylu (2,2 mmole, 0,25 mL). Mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej przez 5 godzin. Do mieszaniny reakcyjnej dodano solankę (40 mL) i octan etylu (40 mL). Fazy rozdzielono, warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (2 x 40 mL). Połączone ekstrakty organiczne wysuszono (Na_2SO_4), przesączono i odparowano. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent heksan-AcOEt 2:1.

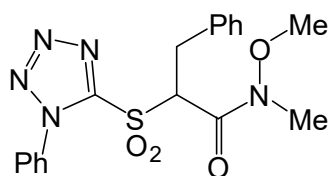


2-(1-Fenylotetrazolo-5-sulfanylo)-N-metoksy-N-metyloheksanoamid (281b) – otrzymano w oparciu o procedurę P-24, jako żółty olej, 134 mg (20%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.65-7.41 (5H, m, H_{Ar}), 5.32-5.14 (1H, m, $\text{CH}_{\text{alifatyczne}}$), 3.86 (3H, s, CH_3), 3.22 (3H, s, CH_3), 2.09-1.99 (1H, m, CH_2), 1.99-1.88 (1H, m, CH_2), 1.54-1.27 (4H, m, CH_2 , CH_2), 0.88 (3H, t, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3).

4.15. SYNTEZA AMIDOSULFONÓW.

Procedura utleniania amidosulfidów do amidosulfonów (P-25).

Amidosulfid (**281a**) (1,0 mmol, 369 mg) rozpuszczono w MeCN (2,5 mL). Następnie do energicznie mieszającego się roztworu dodano H₅IO₆ (3.0 mmole, 683 mg), a po 5 minutach CrO₃ (0.2 mmol, 20 mg). Mieszanie kontynuowano przez 3 godziny w temperaturze pokojowej (monitorowanie za pomocą TLC). Dodano nasycony wodny roztwór NaHCO₃ (20 mL) i octan etylu (20 mL). Fazy rozdzielono, warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (2 x 20 mL). Połączone ekstrakty organiczne wysuszono (Na₂SO₄), przesączono i odparowano. Surowy sulfon oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent heksan-AcOEt 2:1.



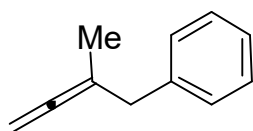
2-Benzyl-2-(1-fenylotetrazolo-5-sulfonyl)-N-metoksy-N-metyloacetamid (282) – otrzymano w oparciu o procedurę P-25, jako bezbarwny olej, 249 mg (62%). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.68-7.46 (5H, m, H_{Ar}), 7.36-7.17 (5H, m, H_{Ar}),

5.51-5.37 (1H, m, CH-alifatyczne), 3.64-3.38 (2H, m, CH₂), 3.24 (3H, s, CH₃), 3.00 (3H, s, CH₃).

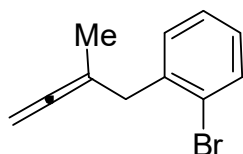
4.16. SYNTEZA ALLENÓW.

Ogólna procedura eliminacji β-ketosulfonów do allenów (P-26).

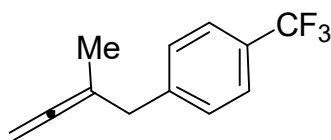
Roztwór 2,5-dimetylofenolu (0,63 mmola, 76 mg) w bezwodnym DMSO (1 mL) mieszano w naczyniu Schlenka, w atmosferze argonu, w temperaturze pokojowej. Dodano NaH (0,65 mmola, 28 mg, 55% zawiesiny w oleju mineralnym). Po 10 minutach energicznego mieszania dodano ketosulfon (0,25 mmoli). Zawartość naczynia mieszano przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie dodano solankę (50 mL) i produkt ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 20 mL). Połączone ekstrakty organiczne przemyto 10% wodnym roztworem NaOH (100 mL). Warstwę organiczną wysuszono (Na₂SO₄), przesączono i odparowano. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent pentan, pentan-Et₂O 20:1 lub 10:1.



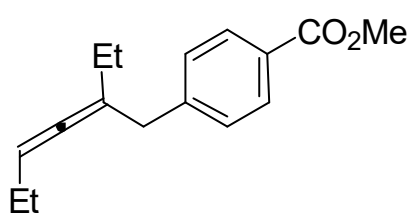
3-Metylo-4-fenylobuta-1,2-dien (318) – otrzymano w oparciu o procedurę P-26, wychodząc z β -ketosulfonu (**304a**) (0,25 mmoli, 92 mg), jako bezbarwny olej, 23 mg (66%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3028, 2963, 2924, 2854, 1962, 1458, 1375, 1260, 1094, 1027, 846, 722, 697; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.22-7.33 (2H, m, H_{Ar}), 7.17-7.25 (3H, m, H_{Ar}), 4.58-4.64 (2H, m, $=\text{CH}_2$), 3.29 (2H, t, $^5J = 2.6$ Hz, CH_2Ph), 1.64 (3H, t, $^5J = 3.1$ Hz, CH_3); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 207.1, 139.5, 128.9, 128.2, 126.2, 97.8, 73.6, 40.8, 18.0; **MS (EI): m/z (%)** = 144 ($[\text{M}^+]$, 48), 129 (100), 91 (94), 77 (10), 65 (31); **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}$ ($[\text{M}^+]$): 144.0939, znalezione: 144.0939.



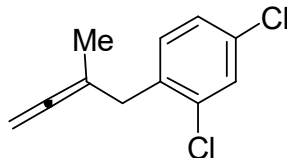
3-Metylo-4-(2-bromofenylo)-buta-1,2-dien (321) – otrzymano w oparciu o procedurę P-26, wychodząc z β -ketosulfonu (**304c**) (0,25 mmoli, 112 mg), jako bezbarwny olej, 30 mg, (55%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2955, 2924, 2854, 1961, 1462, 1377, 1260, 1095, 1024, 800; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.48-7.65 (1H, m, H_{Ar}), 7.18-7.38 (2H, m, H_{Ar}), 7.03-7.13 (1H, m, H_{Ar}), 4.55 (2H, h, $^5J = 3.0$ Hz, $=\text{CH}_2$), 3.42 (2H, t, $^5J = 3.0$ Hz, CH_2Ph), 1.71 (3H, t, $^5J = 3.2$ Hz, CH_3); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 207.2, 138.9, 132.7, 130.9, 127.8, 127.2, 125.1, 97.0, 74.3, 40.4, 18.3; **MS (EI): m/z (%)** = 222 ($[\text{M}^+]$, 1), 205 (13), 169 (43), 143 (100), 128 (74), 90 (35); **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Br}$ ($[\text{M}^+]$): 222.0044, znalezione: 222.0046.



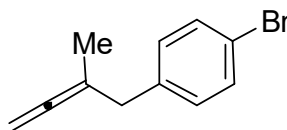
3-Metylo-4-(4-trifluorometylofenylo)-buta-1,2-dien (322) – otrzymano w oparciu o procedurę P-26, wychodząc z β -ketosulfonu (**304g**) (0,25 mmoli, 110 mg), jako bezbarwny olej, 32 mg (62%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3047, 2925, 2855, 1962, 1918, 1620, 1461, 1442, 1418, 1326, 1165, 1127, 1067, 1019, 849, 822, 598; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.55 (2H, d, $^3J = 8.0$ Hz, H_{Ar}), 7.32 (2H, d, $^3J = 7.8$ Hz, H_{Ar}), 4.58-4.65 (2H, m, $=\text{CH}_2$), 3.33 (2H, t, $^5J = 2.7$ Hz, CH_2Ph), 1.65 (3H, t, $^5J = 3.2$ Hz, CH_3); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 207.1, 143.6, 129.2, 128.6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32.3$ Hz), 124.4 (q, $^1J_{\text{CF}} = 272.0$ Hz), 125.1 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz), 97.2, 74.2, 40.6, 18.1; **$^{19}\text{F NMR}$** (376 MHz, CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) -62.36 (s, CF_3); **MS (EI): m/z (%)** = 212 ($[\text{M}^+]$, 47), 197 (50), 177 (47), 159 (74), 143 (100), 128 (69), 53 (28); **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3$ ($[\text{M}^+]$): 212.0813, znalezione: 212.0820.



5-(4-Metoksykarbonylobenzylo)-hepta-3,4-dien (323) – otrzymano w oparciu o procedurę P-26, wychodząc z β -ketosulfonu (**308b**) (0,25 mmoli, 118 mg), jako bezbarwny olej, 43 mg (72%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2963, 2928, 2870, 2853, 1962, 1726, 1611, 1460, 1435, 1277, 1177, 1107, 1020, 764, 719; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.88-8.03 (2H, m, H_{Ar}), 7.22-7.33 (2H, m, H_{Ar}), 5.10 (1H, m, $=\text{CHEt}$), 3.90 (3H, s, OCH_3), 3.33 (2H, d, $^5J = 2.5$ Hz, CH_2Ar), 1.81-2.03 (4H, m, CH_2 , CH_2), 0.98 (3H, t, $^3J = 7.4$ Hz, CH_3), 0.93 (3H, t, $^3J = 7.4$ Hz, CH_3); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 201.3, 167.2, 145.8, 129.5, 129.0, 128.0, 105.6, 94.5, 51.9, 40.2, 25.1, 22.3, 13.5, 12.2; **(EI): m/z (%)** = 244 (57), 215 (90), 205 (44), 197 (11), 185 (100), 169 (22), 149 (40), 143 (99), 135 (18), 129 (68), 105 (15), 95 (26), 67 (55), 55 (63). **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$ ($[\text{M}^+]$): 244.1463, znaleziony: 244.1460.

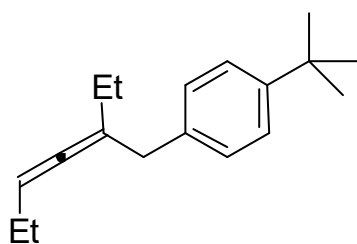


3-Metylo-4-(2,4-dichlorofenylo)-buta-1,2-dien (324) – otrzymano w oparciu o procedurę P-26, wychodząc z β -ketosulfonu (**304d**) (0,25 mmoli, 110 mg), jako bezbarwny olej, 35 mg (67%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2924, 2855, 1962, 1589, 1560, 1472, 1445, 1381, 1099, 1051, 866, 851, 822, 745, 600, 583; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.36 (1H, d, $^4J = 1.3$ Hz, H_{Ar}), 7.17 (2H, m, H_{Ar}), 4.55 (2H, m, $=\text{CH}_2$), 3.36 (2H, t, $^5J = 3.0$ Hz, CH_2Ar), 1.69 (3H, t, $^5J = 3.1$ Hz, CH_3); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 207.0, 135.8, 135.1, 132.5, 131.6, 129.1, 126.8, 96.6, 74.6, 37.3, 18.3; **MS (EI): m/z (%)** = 212 (5), 197 (8), 177 (99), 159 (100), 142 (43), 89 (27), 75 (10), 53 (15); **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2$ ($[\text{M}^+]$): 212.0160, znaleziony: 212.0157.

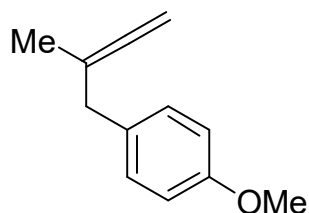


3-Metylo-4-(4-bromofenylo)-buta-1,2-dien (325) – otrzymano w oparciu o procedurę P-26, wychodząc z β -ketosulfonu (**304e**) (0,25 mmoli, 112 mg), jako bezbarwny olej, 36 mg (65%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3009, 2924, 2853, 1961, 1896, 1486, 1459, 1440, 1430, 1372, 1071, 1012, 847, 804, 758, 580. 496; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.38-7.48 (2H, m, H_{Ar}), 6.94-7.18 (2H, m, H_{Ar}), 4.61 (2H, m, $=\text{CH}_2$), 3.23 (2H, t, $^5J = 2.7$ Hz, CH_2Ph), 1.63 (3H, t, $^5J = 3.1$ Hz, CH_3); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 207.1, 138.5, 131.3, 130.6, 120.0, 97.5, 74.0, 40.2, 18.0; **MS (EI): m/z (%)** = 222 ($[\text{M}^+]$, 1), 206 (2), 169 (44), 143 (100), 128

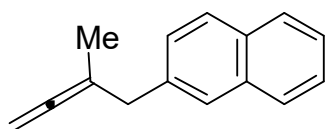
(53), 115 (22), 90 (30); **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: C₁₁H₁₁Br ([M⁺]): 222.0044, znalezione: 222.0038.



5-(4-*tert*-Butylobenzylo)-hepta-3,4-dien (326) – otrzymano w oparciu o procedurę P-26, wychodząc z β -ketosulfonu (**308e**) (0,25 mmoli, 117 mg), jako bezbarwny olej, 40 mg (67%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3024, 2963, 2929, 2870, 1961, 1901, 1514, 1459, 1363, 1268, 1109, 1020, 849, 837, 814, 554; **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.32 (2H, m, H_{Ar}), 7.16 (2H, m, H_{Ar}), 5.16-5.23 (1H, m, =CH₂Et), 3.30 (2H, t, ⁵*J* = 2.2 Hz, CH₂Ar), 1.88-2.04 (4H, m, CH₂, CH₂), 1.33 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.99 (6H, m, CH₃, CH₃); **¹³C NMR** (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 201.2, 148.7, 137.1, 128.5, 125.0, 106.1, 93.8, 39.8, 34.4, 31.4, 24.7, 22.5, 13.6, 12.3; **(EI): *m/z* (%)** = 242 (1), 227 (12), 185 (97), 147 (59), 132 (40), 117 (57), 91 (30), 67 (10), 57 (96). **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: C₁₈H₂₆ ([M⁺]), 242.2035, znalezione: 242.2037.

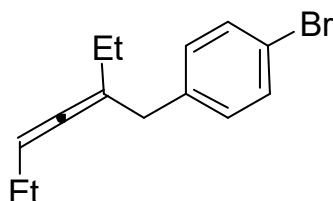


3-Metylo-4-(4-metoksyfenylo)-buta-1,2-dien (327) – otrzymano w oparciu o procedurę P-26, wychodząc z β -ketosulfonu (**304i**) (0,25 mmoli, 100 mg), jako bezbarwny olej, 24 mg (55%). **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.12 (2H, dm, ³*J* = 8.5 Hz, H_{Ar}), 6.83 (2H, dm, ³*J* = 8.5 Hz, H_{Ar}), 4.59 (2H, m, C=C=CH₂), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.22 (2H, m, CH₂Ar), 1.62 (3H, t, ⁵*J* = 3.1 Hz, C=CCH₃); **¹³C NMR** (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 207.0, 158.1, 131.6, 129.8, 113.6, 98.1, 73.6, 55.2, 39.9, 17.9; **MS (EI): *m/z* (%)** = 174 (M⁺, 15), 159 (15), 135 (8), 121 (100), 77.

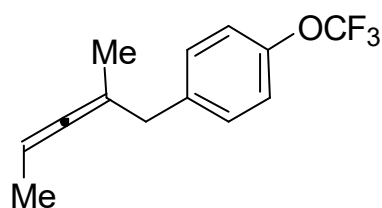


3-Metylo-4-(2-naftylo)-buta-1,2-dien (328) – otrzymano w oparciu o procedurę P-26, wychodząc z β -ketosulfonu (**304b**) (0,25 mmoli, 105 mg), jako bezbarwny olej, 29 mg (61%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3051, 2924, 2853, 1960, 1508, 1441, 1369, 1261, 1018, 849, 818, 758, 474; **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.76-7.87 (3H, m, H_{Ar}), 7.66-7.70 (1H, m, H_{Ar}), 7.42-7.51 (2H, m, H_{Ar}), 7.39 (1H, dd, ³*J* = 8.4 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, H_{Ar}), 4.66 (2H, m, =CH₂), 3.48 (2H, t, ⁵*J* = 2.6 Hz, CH₂Ar), 1.69 (3H, t, ⁵*J* = 3.1 Hz, CH₃); **¹³C NMR** (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 207.2, 137.1, 133.6, 132.3, 127.8, 127.6, 127.5 (2C), 127.1, 125.9,

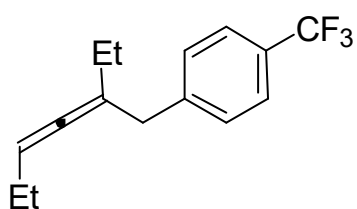
125.3, 97.8, 73.8, 41.0, 18.1; **MS (EI):** m/z (%) = 194 (29) [M⁺], 179 (100), 141 (65), 127 (4), 67 (1), 53 (4), 39 (3); **HRMS (ESI+):** Obliczony dla: C₁₅H₁₄ ([M⁺]): 194.1096, znalezione: 194.1101.



5-(4-Bromobenzyl)-hepta-3,4-dien (329) – otrzymano w oparciu o procedurę P-26, wychodząc z β -ketosulfonu (**308d**) (0,25 mmoli, 123 mg), jako bezbarwny olej, 25 mg (38%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3024, 2964, 2929, 2871, 2852, 1961, 1895, 1591, 1487, 1457, 1403, 1071, 1012, 838, 801, 728; **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.38 (2H, m, H_{Ar}), 7.07 (2H, m, H_{Ar}), 5.14-5.20 (1H, m, =CHEt), 3.23 (2H, d, ⁵J = 2.5 Hz, CH₂Ar), 1.85-1.99 (4H, m, CH₂, CH₂), 0.95 (6H, m, CH₃, CH₃); **¹³C NMR** (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 201.2, 139.2, 131.1, 130.7, 119.7, 105.8, 94.4, 39.6, 24.9, 22.4, 13.5, 12.2; **(EI):** m/z (%) = 264 (6), 249 (4), 235 (16), 185 (100), 169 (56), 156 (72), 95 (20), 90 (28), 79 (22), 67 (49); **HRMS (ESI+):** Obliczony dla: C₁₄H₁₇Br ([M⁺]): 264.0514, znalezione: 264.0512.

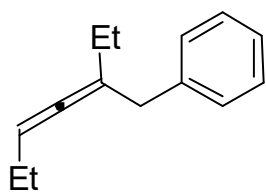


4-(4-Trifluorometoksybenzyl)-penta-2,3-dien (330) – otrzymano w oparciu o procedurę P-26, wychodząc z β -ketosulfonu (**305a**) (0,25 mmoli, 124 mg), jako bezbarwny olej, 38 mg (63%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3041, 2982, 2855, 1967, 1899, 1508, 1443, 1262, 1223, 1166, 1020, 849, 815; **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.19-7.24 (2H, m, H_{Ar}), 7.10-7.15 (2H, m, H_{Ar}), 4.98 (1H, m, =CHMe), 3.25 (2H, d, ⁵J = 2.4 Hz, CH₂), 1.58-1.65 (6H, m, CH₃, CH₃); **¹³C NMR** (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 203.2, 147.6 (q, ³J_{CF} = 2.1 Hz), 138.7, 130.1, 120.7, 120.5 (q, ¹J_{CF} = 257.0 Hz), 97.8, 84.9, 40.7, 18.5, 14.7; **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) -57.95 (s, CF₃). **(EI):** m/z (%) = 242 (97), 227 (53), 212 (15), 175 (100), 157 (76), 69 (55), 67 (44), 51 (7). **HRMS (ESI+):** Obliczony dla: C₁₃H₁₃OF₃ ([M⁺]): 242.0918, znalezione: 242.0916.



5-(4-Trifluorometylobenzyl)-hepta-3,4-dien (331) – otrzymano w oparciu o procedurę P-26, wychodząc z β -ketosulfonu (**308c**) (0,25 mmoli, 120 mg), jako bezbarwny olej, 29 mg (47%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2965, 2928, 2872, 2855, 1960, 1618, 1460, 1325, 1165, 1126, 1067, 1020, 849, 822; **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃;

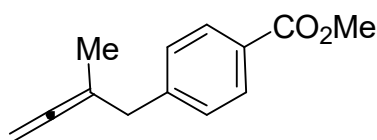
Me₄Si) δ (ppm) 7.53 (2H, d, $^3J = 8.1$ Hz, H_{Ar}), 7.31 (2H, d, $^3J = 8.1$ Hz, H_{Ar}), 5.09-5.29 (1H, m, =CHEt), 3.34 (2H, d, $^5J = 2.5$ Hz, CH₂Ar), 1.80-2.09 (4H, m, CH₂, CH₂), 0.99 (3H, t, $^3J = 7.4$ Hz, CH₃), 0.93 (3H, t, $^3J = 7.4$ Hz, CH₃); **¹³C NMR** (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 201.3, 144.4, 129.2, 128.7 (q, $^2J_{CF} = 32.3$ Hz), 124.4 (q, $^1J_{CF} = 272.0$ Hz), 125.0 (q, $^3J_{CF} = 4.0$ Hz), 105.6, 94.6, 40.0, 25.0, 22.3, 13.4, 12.2; **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) - 62.33 (s, CF₃); **(EI): m/z (%)** = 254 (54), 239 (41), 225 (100), 211 (35), 197 (71), 183 (45), 159 (63), 109 (27), 95 (34); **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: C₁₅H₁₇F₃ ([M⁺]): 254.1282, znalezione: 254.1274.



5-Benzylohepta-3,4-dien (332) – otrzymano w oparciu o procedurę P-

26, wychodząc z β -ketosulfonu (**308a**) (0,25 mmoli, 103 mg), jako bezbarwny olej, 26 mg (56%). **IR (DCM) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$** 3028, 2963, 2926, 2855, 1960, 1495, 1454, 1072, 1030, 698; **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃;

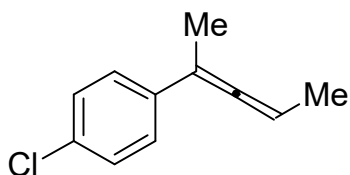
Me₄Si) δ (ppm) 7.25-7.32 (2H, m, H_{Ar}), 7.17-7.24 (3H, m, H_{Ar}), 5.13-5.26 (1H, m, =CHEt), 3.32 (2H, d, $^5J = 2.4$ Hz, CH₂Ph), 1.88-2.02 (4H, m, CH₂, CH₂), 0.98 (6H, m, CH₃, CH₃); **¹³C NMR** (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 201.2, 140.2, 129.0, 128.1, 125.9, 106.1, 94.0, 40.3, 24.8, 22.4, 13.6, 12.3; **(EI): m/z (%)** = 186 (23), 171 (8), 157 (72), 143 (23), 129 (63), 91 (100), 77 (30), 67 (38); **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: C₁₄H₁₈ ([M⁺]): 186.1409, znalezione: 186.1402.



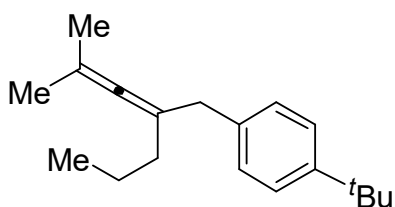
3-Metylo-4-(4-metoksykarbonylofenylo)-buta-1,2-dien

(333) – otrzymano w oparciu o procedurę P-26, wychodząc z β -ketosulfonu (**304h**) (0,25 mmoli, 107 mg), jako bezbarwny

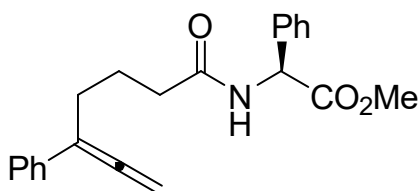
olej, 25 mg (50%). **IR (DCM) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$** 2981, 2951, 2921, 2854, 1961, 1723, 1610, 1435, 1280, 1178, 1110, 1020, 852, 740; **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.94-7.99 (2H, m, H_{Ar}), 7.25-7.30 (2H, m, H_{Ar}), 4.57-4.65 (2H, m, =CH₂), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.32 (2H, t, $^5J = 2.6$ Hz, CH₂Ph), 1.63 (3H, t, $^5J = 3.1$ Hz, CCH₃); **¹³C NMR** (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 207.1, 167.1, 145.0, 129.6, 128.9, 128.3, 97.3, 74.1, 52.0, 40.8, 18.1; **MS (EI): m/z (%)** = 202 ([M⁺], 39), 187 (32), 171 (32), 155 (15), 149 (36), 143 (100), 128 (68), 121 (35), 90 (31); **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: C₁₃H₁₄O₂ ([M⁺]): 202.0994, znalezione: 202.1004.



4-(4-Chlorofenylo)-penta-2,3-dien (334) – otrzymano w oparciu o procedurę P-26, wychodząc z β -ketosulfonu (**305b**) (0,45 mmoli, 182 mg), jako bezbarwny olej, 72 mg (90%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2985, 2937, 1910, 1741, 1686, 1590, 1491, 1399, 1359, 1262, 1094, 1012, 829, 762, 526; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.40 (2H, dm, $^3J = 8.6$ Hz, H_{Ar}), 7.35 (2H, dm, $^3J = 8.6$ Hz, H_{Ar}), 5.51 (1H, qq, $^3J = 7.0$ Hz, $^5J = 2.9$ Hz, CHCH_3), 2.14 (3H, d, $^5J = 2.9$ Hz, CH_3), 1.85 (3H, d, $^3J = 7.0$ Hz, CHCH_3); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 204.9, 136.3, 132.0, 128.3, 126.9, 99.0, 87.9, 17.0, 14.1; **MS (EI): m/z (%)** = 178 ($[\text{M}^+]$, 21), 154 (28), 139 (100), 128 (42), 111 (44); **HRMS (ESI+):** Obliczony dla: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}$ ($[\text{M}^+]$): 178.0549, znalezione: 178.0549.

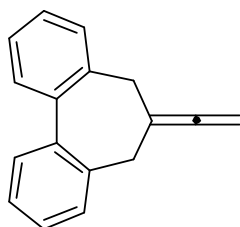


4-(4-Chlorofenylo)-penta-2,3-dien (335) – otrzymano w oparciu o procedurę P-26, wychodząc z β -ketosulfonu (**311**) (0,43 mmola, 210 mg), 2,6-dimetylofenolanu (0,52 mmoli, 63 mg) i wodoru sodu (0,52 mmoli, 23 mg, 55% zawiesina w oleju mineralnym), jako bezbarwny olej, 30 mg (27%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2960, 2870, 1632, 1513, 1461, 1363, 1268, 1111, 1020, 893, 829, 549; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.27-7.33 (2H, m, H_{Ar}), 7.13 (2H, d, $^3J = 8.5$ Hz, H_{Ar}), 3.22 (2H, s, CH_2Ar), 1.84 (2H, t, $^3J = 7.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.66 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.35-1.46 (2H, m, CH_2CH_3), 1.32 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (3H, t, $^3J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 200.1, 148.6, 137.5, 128.5, 124.9, 101.1, 94.9, 39.9, 34.3, 34.1, 31.4, 20.87, 20.85, 13.8; **MS (EI): m/z (%)** = 256 ($[\text{M}^+]$, 13), 241 (11), 199 (62), 157 (100), 57 (75); **HRMS (ESI+):** Obliczony dla: $\text{C}_{19}\text{H}_{28}$ ($[\text{M}^+]$): 256.2191, znalezione: 256.2193.



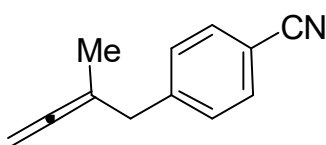
N-(3-Fenylhepta-1,2-dienyl)-S(-)-fenyloglicyno-metyloester (336) – otrzymano w oparciu o procedurę P-26, wychodząc z β -ketosulfonu (**315**) (0,087 mmola, 50 mg), jako bezbarwny olej, 19 mg (63%). Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej: pentan- Et_2O 2:1. **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3033, 2952, 1940, 1745, 1650, 1528, 1452, 1213, 1172, 982, 699; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.27-7.40 (9H, m, H_{Ar}), 7.19 (1H, m, H_{Ar}), 6.42 (1H, d, $^3J = 6.9$ Hz, NH), 5.60 (1H, d, $^3J = 6.9$ Hz, CHCO), 5.08 (2H, t, $^5J = 3.1$ Hz, $=\text{CH}_2$), 3.72 (3H, s, OCH_3), 2.46 (2H, m, CH_2), 2.34 (2H, m, CH_2), 1.92 (2H, p, $^3J = 7.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); **$^{13}\text{C NMR}$**

(101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 208.5, 172.0, 171.5, 136.6, 136.0, 129.0, 128.5, 128.4, 127.3, 126.7, 126.0, 104.2, 78.5, 56.3, 52.8, 35.6, 28.7, 23.6; **MS (EI):** m/z (%) = 349 ([M⁺], 18), 290 (10), 175 (21), 166 (30), 156 (76), 128 (44), 106 (100); **HRMS (ESI+):** Obliczony dla: C₂₂H₂₃NO₃ ([M⁺]): 349.1678, znalezione: 349.1678.



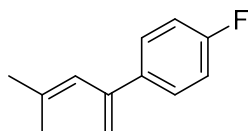
Allen (337) – otrzymano w oparciu o procedurę P-26, wychodząc z β -ketosulfonu (**312**) (0,24 mmola, 105 mg), jako bezbarwny olej, 16 mg (31%). **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3061, 3018, 2952, 2884, 1958, 1717, 1480, 1436, 1235, 852, 751; **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.28-7.49 (8H, m, H_{Ar}), 4.73 (2H, t, ⁵J = 3.2 Hz, =CH₂), 3.32 (4H, s,

CH₂); **¹³C NMR** (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 202.0, 140.1, 137.0, 128.9, 128.7, 127.8, 127.2, 105.2, 74.2, 36.9; **MS (EI):** m/z (%) = 218 ([M⁺], 100), 203 (49), 178 (28), 165 (31); **HRMS (ESI+):** Obliczony dla: C₁₇H₁₄ ([M⁺]): 218.1096, znalezione: 218.1092.

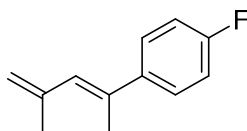


3-Metylo-4-(4-cyjanofenylo)-buta-1,2-dien (338) – otrzymano w oparciu o procedurę P-26, wychodząc z β -ketosulfonu (**304f**) (0,25 mmoli, 99 mg), jako bezbarwny olej, 11 mg, (26%). Otrzymano

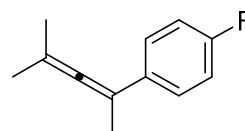
również izomer, 2-metylo-1-(4-cyjanofenylo)-buta-1,3-dien, jako bezbarwny olej, 10 mg (24%), **IR (DCM)** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2982, 2924, 2228, 1960, 1724, 1711, 1607, 1443, 1412, 1177, 1018, 853, 554; *Allen*: **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.55-7.61 (2H, m, H_{Ar}), 7.28-7.34 (2H, m, H_{Ar}), 4.60 (2H, m, =CH₂), 3.31 (2H, t, ⁵J = 2.7 Hz, CH₂Ph), 1.64 (3H, t, ⁵J = 3.2 Hz, CH₃); *Dien*: **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.55-7.61 (2H, m, H_{Ar}), 7.28-7.34 (2H, m, H_{Ar}), 6.77 (1H, ddd, ²J = 17.4 Hz, ³J = 10.9 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, CH₂=CH), 6.44 (1H, m, CHAr), 5.44 (1H, dm, ²J = 17.4 Hz, =CH₂), 5.27 (1H, dt, ³J = 10.9 Hz, ⁵J = 1.4 Hz, =CH₂), 2.03 (3H, d, ⁵J = 1.4 Hz, CH₃); *Mieszanina izomerów*: **¹³C NMR** (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 207.1, 145.2, 142.3, 142.1, 137.8, 134.1, 132.1, 131.8, 129.9, 129.7, 127.8, 119.0, 117.5, 110.2, 110.0, 96.9, 74.5, 40.8, 20.6, 18.2; **MS (EI):** m/z (%) = 169 ([M⁺], 56), 154 (100), 127 (27), 116 (42), 53 (20); **HRMS (ESI+):** Obliczony dla: C₁₂H₁₁N ([M⁺]): 169.0891, znalezione: 169.0892.



340



341



342

2 : 1 : 0,25

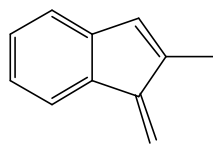
4-(4-Fluorofenylo)-2-metylopenta-2,3-dien (342) – otrzymano w oparciu o procedurę P-26, wychodząc z β -ketosulfonu (**313a**) (0,25 mmola, 100 mg) i 2,6-dimetylofenolanu (0,3 mmol, 36 mg) i wodoru sodu (0,3 mmola, 13 mg, 55% zawiesina w oleju mineralnym), jako bezbarwny olej, 21 mg (48%), będący mieszaniną dienów i allenu w stosunku 2:1:0,25. **Dien (340):** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.31-7.41 (2H, m, H_{Ar}), 6.93-7.03 (2H, m, H_{Ar}), 5.90 (1H, bs, CH), 5.45 (1H, bs, CH), 5.03 (1H, bs, CH), 1.86 (3H, s, CH_3), 1.69 (3H, s, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 162.3 (d, $^1J_{\text{CF}} = 246.1$ Hz, C_q), 144.4 (C_q), 137.4 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz, C_q), 137.2 (C_q), 128.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.0$ Hz, CH), 124.8 (CH), 114.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.3$ Hz, CH), 114.1 (d, $^6J_{\text{CF}} = 1.5$ Hz, CH_2), 26.3, 19.6; $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) -115.52 (m); **Dien (341):** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.31-7.41 (2H, m, H_{Ar}), 6.93-7.03 (2H, m, H_{Ar}), 6.14 (1H, bs, CH), 5.09 (1H, bs, CH), 4.91 (1H, bs, CH), 2.19 (3H, s, CH_3), 1.93 (3H, s, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 162.0 (d, $^1J_{\text{CF}} = 246.2$ Hz), 142.1 (C_q), 135.2 (C_q), 129.6 (d, $^6J_{\text{CF}} = 2.7$ Hz, CH), 129.5 (d, $^6J_{\text{CF}} = 2.7$ Hz, C_q), 127.4 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.0$ Hz, CH), 115.4 (CH_2), 114.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.4$ Hz, CH), 23.7, 17.6; $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) -116.12 (m); **Allen (342):** $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) -116.00 (m); **MS (EI):** m/z (%) = 176 ($[\text{M}^+]$, 6), 163 (23), 135 (29), 123 (100), 95 (50); **HRMS (ESI+):** Obliczony dla: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}$ ($[\text{M}^+]$): 176.1001, znaleziony: 176.1006.

4.17. WEWNĄTRZCZĄSTECZKOWA REAKCJA HECKA.

Procedura wewnątrzcząsteczkowej reakcji Hecka (P-27).

Allen (**321**) (0,4 mmola, 89 mg) rozpuszczony w bezwodnym toluenie (2 mL) mieszano w naczyniu Schlenka, w atmosferze argonu, w temperaturze pokojowej. Dodano $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,02 mmola 4,5 mg), PPh_3 (0,04 mmola, 10 mg) i K_3PO_4 (0,6 mmola, 127 mg). Następnie mieszaninę ogrzano do temperatury 80 °C. Mieszanie kontynuowano w tej temperaturze przez 21 godzin. Mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej, dodano eter dietylowy i całość

przesączone przez Celite. Następnie do przesącza dodano solankę (30 mL), produkt ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 20 mL). Warstwę organiczną wysuszono (Na_2SO_4), przesączone i odparowano. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent pentan.

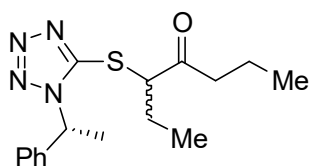


2-metylo-1-metyleno-1*H*-inden (352) – otrzymano w oparciu o procedurę P-27, jako bezbarwny olej, 33 mg (40%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.53-7.48 (1H, m, H_{Ar}), 7.19 (1H, td, $^3J = 7.4$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, H_{Ar}), 7.15-7.06 (2H, m, H_{Ar}), 6.58-6.53 (1H, m, CH_2), 6.01 (1H, d, $^4J = 1.6$ Hz, CH_2), 5.68 (1H, s, CH), 2.15 (3H, s, CH_3).

4.18. SYNTEZA β -KETOSULFONÓW Z WYKORZYSTANIEM POMOCNIKA CHIRALNEGO

Procedura otrzymywania β -ketosulfidów z pomocnikiem chiralnym (P-28).

R-(+)-1-fenyletyloaminę (Aldrich, 96% ee; 16,5 mmol, 2,00 g, 2,10 mL) rozpuszczono w suchym eterze dietylowym (21 mL), w atmosferze argonu i ochłodzono do temperatury 0 °C. Mieszając, dodano disiarczek węgla (104 mmol, 7,92 g, 6,3 mL) i *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimid (17,0 mmoli, 3,51 g). Mieszaninę pozostawiono do ogrzania w temperaturze pokojowej i mieszano przez 16 godzin. Osad odsączono, eter dietylowy odparowano pod próżnią. Surowy izotiocyjanian *R*-1-fenyletylu rozpuszczono w THF (40 mL), dodano wodę (40 mL), a następnie NaN_3 (49,5 mmol, 3,2 g) i pirydynę (49,5 mmol, 4,0 mL). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 70 °C pod chłodnicą zwrotną przez 12 godzin. Po ochłodzeniu, do mieszaniny dodano AcOEt (100 mL) i solankę (100 mL). Fazy rozdzielono. Fazę wodną ekstrahowano AcOEt (2 x 30 mL), połączone fazy organiczne przemyto 1M HCl (2 x 50 mL) i solanką (3 x 100 mL), następnie wysuszono (Na_2SO_4) i zatężono. Surowy 1-(*R*-1-fenyletylo)-1*H*-tetrazolo-5-tiol zastosowano bezpośrednio do alkilowania 3-bromo-4-heptanonem (15,0 mmol, 2,90 g) zgodnie z ogólną procedurą P-6.

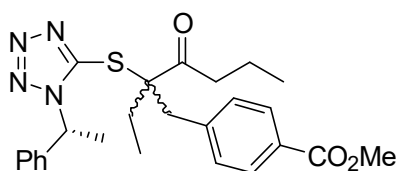


Sulfid (348) – otrzymano w oparciu o procedurę P-28, jako bladeżółty olej, 1,66 g (35%), będący mieszną diastereoizomerów. **IR (DCM)** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3033, 2967, 2875, 1712, 1496, 1454, 1422, 1380, 1275, 1217, 1128, 1064, 1027, 762, 698, 547; *Główny diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ (ppm) 7.28-7.37 (3H, m, H_{Ar}), 7.21-7.27 (2H, m, H_{Ar}), 5.49-5.58 (1H, m, CHCH_2), 4.64 (1H, q, $^3J = 6.5$ Hz,

CHCH₃), 2.41-2.69 (2H, m, CH₂), 1.94-2.08 (4H, m, CH₂, CHCH₃), 1.77-1.88 (1H, m, CH₂), 1.58-1.68 (2H, m, CH₂), 0.96 (3H, t, ³J = 7.4 Hz, CH₃), 0.88 (3H, t, ³J = 7.5 Hz, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 206.5, 152.7, 138.5, 129.0, 128.7, 126.5, 58.6, 58.1, 43.3, 24.4, 21.4, 16.9, 13.5, 10.9; **HRMS (ESI+)**: Obliczony dla: C₁₆H₂₂N₄OSNa ([M+Na]⁺): 341.1412, znalezione: 341.1406; *Drugi diastereoizomer*: ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.28-7.37 (3H, m, H_{Ar}), 7.21-7.27 (2H, m, H_{Ar}), 5.49-5.58 (1H, m, CHCH₂), 4.60 (1H, q, ³J = 6.5 Hz, CHCH₃), 2.41-2.69 (2H, m, CH₂), 1.94-2.08 (4H, m, CH₂, CHCH₃), 1.85-1.92 (1H, m, CH₂), 1.58-1.68 (2H, m, CH₂), 0.96 (3H, t, ³J = 7.4 Hz, CH₃), 0.83 (3H, t, ³J = 7.4 Hz, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 206.3, 152.5, 138.2, 129.0, 128.7, 126.5, 58.6, 58.1, 43.0, 24.5, 21.2, 16.9, 13.5, 10.9.

Procedura alkilowania β-ketosulfidów z pomocnikiem chiralnym (P-29).

KHMDS (1,4 mmoli, 1,4 mL, 1M roztworu THF) ochłodzono do temperatury -78 °C, w kolbie Schlenka w atmosferze argonu. Wkroplono roztwór β-ketosulfidu (**348**) (1,27 mmola) w bezwodnym THF (1,5 mL) energicznie mieszając. Po 30 minutach dodano 4-bromometylobenzoesanu metylu (5,0 mmoli, 1,14 g). Mieszaninę reakcyjną pozostawiono do ogrzania do temperatury pokojowej. Po 20 godzinach energicznego mieszania dodano 2M HCl (aq) (3 mL), solankę (15 mL) i AcOEt (30 mL), a następnie po 5 min dodano stały NaHCO₃ (1 – 1,5 g). Mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza, dodano octan dietylu (20 mL) i przemyto solanką (3 x 100 mL). Fazę organiczną wysuszono nad Na₂SO₄, zatężono i surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent mieszaninę heksan-*t*-BuOMe-AcOEt 20:4:1, uzyskując dwie porcje wzbogacone odpowiednio w **349a** lub **349b**



Sulfid (349a, 349b) – otrzymano w oparciu o procedurę P-29, wychodząc z sulfidu (**348**) (4,90 mmol, 1,56 g), jako bezbarwny olej, 1,58 g (69%), będący mieszaniną diastereoizomerów w stosunku 1,2:1.

Sulfid (349a): IR (DCM) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2966, 2876, 1720, 1611, 1435, 1281, 1183, 1108, 709; ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.80-7.84 (2H, m, H_{Ar}), 7.29-7.36 (3H, m, H_{Ar}), 7.20-7.25 (2H, m, H_{Ar}), 6.95-7.00 (2H, m, H_{Ar}), 5.51 (1H, q, ³J = 7.1 Hz, CH₃CH), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.68 (1H, d_{AB}, ²J = 14.6 Hz, CH₂Ar), 3.43 (1H, d_{AB}, ²J = 14.6 Hz, CH₂Ar), 2.46-2.54 (2H, m, CH₂), 2.13-2.19 (1H, m, CH₂), 2.02-2.09 (1H, m, CH₂), 2.01 (3H, d, ³J = 7.1 Hz,

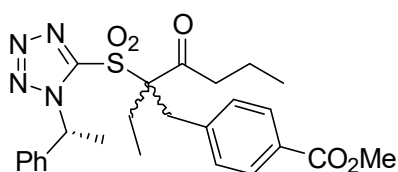
CH₃CH), 1.53-1.63 (2H, m, CH₂), 0.92 (3H, t, ³J = 7.2 Hz, CH₃), 0.85 (3H, t, ³J = 7.4 Hz, CH₂CH₂CH₃);

Sulfid (349b): IR (DCM) v_{max}/cm⁻¹ 2967, 2876, 1720, 1611, 1435, 1281, 1183, 1108, 1201, 765, 710; **¹H NMR** (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.76-7.80 (2H, m, H_{Ar}), 7.28-7.36 (3H, m, H_{Ar}), 7.19-7.25 (2H, m, H_{Ar}), 6.93-6.98 (2H, m, H_{Ar}), 5.45 (1H, q, ³J = 7.1 Hz, CH₃CH), 3.88 (3H, s, OCH₃), 3.57 (2H, d_{AB}, ²J = 14.7 Hz, CH₂Ar), 2.52-2.61 (2H, m, CH₂), 2.12-2.25 (1H, m, CH₂), 1.97-2.03 (1H, m, CH₂), 1.94 (3H, d, ³J = 7.1 Hz, CH₃CH), 1.55-1.66 (2H, m, CH₂), 0.89 (3H, t, ³J = 7.5 Hz, CH₃), 0.83 (3H, t, ³J = 7.4 Hz, CH₂CH₂CH₃);

Mieszanina izomerów: ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 207.3, 207.2, 166.7, 150.9, 141.3, 141.2, 138.6, 138.5, 130.1, 130.1, 129.3, 129.0, 128.9, 128.9, 128.7, 126.5, 72.0, 71.9, 58.5, 58.5, 52.0, 40.0, 39.9, 39.5, 39.5, 28.6, 28.2, 21.6, 21.5, 17.0, 17.0, 13.6, 13.6, 9.2, 9.0; **HRMS (ESI+):** Obliczony dla: C₂₅H₃₀N₄O₃SNa ([M+Na]⁺): 489.1936, znalezione: 489.1946.

Procedura utleniania β-ketosulfidów z pomocnikami chiralnym (P-30).

W kolbie okrągłodennej ketosulfid (0,43 mmola) rozpuszczono w CH₂Cl₂ (2,5 mL). Dodano 60% H₂O₂(aq), następnie dodano Na₂WO₄·H₂O (0,1 mmola, 33 mg) i chlorek *tetra-n*-butyloamoniowy (15 mg). Mieszaninę reakcyjną energicznie mieszano przez 20 godzin. Dodano solankę (30 mL) i warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (3 x 30 mL). Połączone ekstrakty organiczne wysuszono (Na₂SO₄), przesączono i odparowano. Surowy sulfon oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent heksan-AcOEt 5:1.



Sulfon (350a, 350b) – otrzymano w oparciu o procedurę P-30, którą przeprowadzono dla dwóch rozdzielonych diastereoizomerów sulfidu (**349a**) (0,43 mmol, 200 mg) i (**349b**) (0,43 mmol, 200 mg) uzyskując dwie mieszaniny

sulfonów (**350a, 350b**), jako bezbarwne oleje, o zawrości diastereoizomerów 3,4:1 i 1:3,5, odpowiednio z wydajnością 150 mg (70%) i 151 mg (72%).

IR (DCM) v_{max}/cm⁻¹ 2966, 2877, 1721, 1611, 1437, 1346, 1282, 1184, 1149, 1110, 767, 700, 624;

Sulfon (350a): ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.87 (2H, d, ³J = 8.3 Hz, H_{Ar}), 7.41-7.46 (2H, m, H_{Ar}), 7.29-7.38 (3H, m, H_{Ar}), 7.19 (2H, d, ³J = 8.3 Hz, H_{Ar}), 6.23 (1H, q, ³J

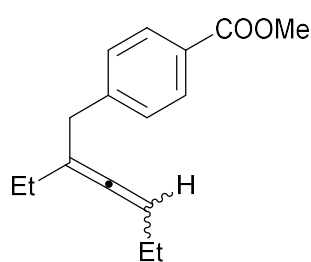
= 7.0 Hz, CH₃CH), 3.89 (3H, s, OCH₃), 3.72 (1H, d_{AB}, ²J = 13.9 Hz, CH₂Ar), 3.59 (1H, d_{AB}, ²J = 13.9 Hz, CH₂Ar), 2.61-2.70 (1H, m, CH₂), 2.32-2.43 (1H, m, CH₂), 2.19-2.32 (2H, m, CH₂), 1.98 (3H, d, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH), 1.39-1.51 (2H, m, CH₂), 1.14 (3H, t, ³J = 7.4 Hz, CH₃), 0.82 (3H, t, ³J = 7.4 Hz, CH₂CH₂CH₃); ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 204.0, 166.5, 151.6, 138.6, 138.1, 130.8, 129.5, 129.5, 128.9, 128.9, 127.2, 83.8, 60.7, 52.1, 43.0, 36.9, 24.0, 22.3, 16.6, 13.3, 8.9;

Sulfon (350b): ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 7.89 (2H, d, ³J = 8.3 Hz, H_{Ar}), 7.45-7.50 (2H, m, H_{Ar}), 7.29-7.38 (3H, m, H_{Ar}), 7.08 (2H, d, ³J = 8.3 Hz, H_{Ar}), 6.15 (1H, q, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH), 3.89 (3H, s, OCH₃), 3.60 (1H, d_{AB}, ²J = 13.6 Hz, CH₂Ar), 3.53 (1H, d_{AB}, ²J = 13.6 Hz, CH₂Ar), 2.62 (1H, ddd, ²J = 19.1 Hz, ³J = 8.3 Hz, ³J = 6.0 Hz, CH₂CH₂CH₃), 2.42-2.52 (1H, m, CH₂), 2.20-2.32 (1H, m, CH₂), 2.13 (3H, d, ³J = 7.1 Hz, CH₃CH), 2.05 (1H, ddd, ²J = 19.1 Hz, ³J = 8.2 Hz, ³J = 6.0 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.52-1.61 (1H, m, CH₂), 1.39-1.51 (1H, m, CH₂), 1.29 (3H, t, ³J = 7.4 Hz, CH₃), 0.84 (3H, t, ³J = 7.4 Hz, CH₂CH₂CH₃); ¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃; Me₄Si) δ (ppm) 206.5, 166.4, 151.4, 138.4, 138.4, 130.4, 129.8, 129.7, 128.9, 128.9, 127.0, 83.0, 60.6, 52.1, 43.4, 38.5, 23.1, 22.1, 16.4, 13.3, 9.5; **HRMS (ESI+):** Obliczony dla: C₂₅H₃₀N₄O₅SNa ([M+Na]⁺): 521.1835, znaleziony: 521.1824.

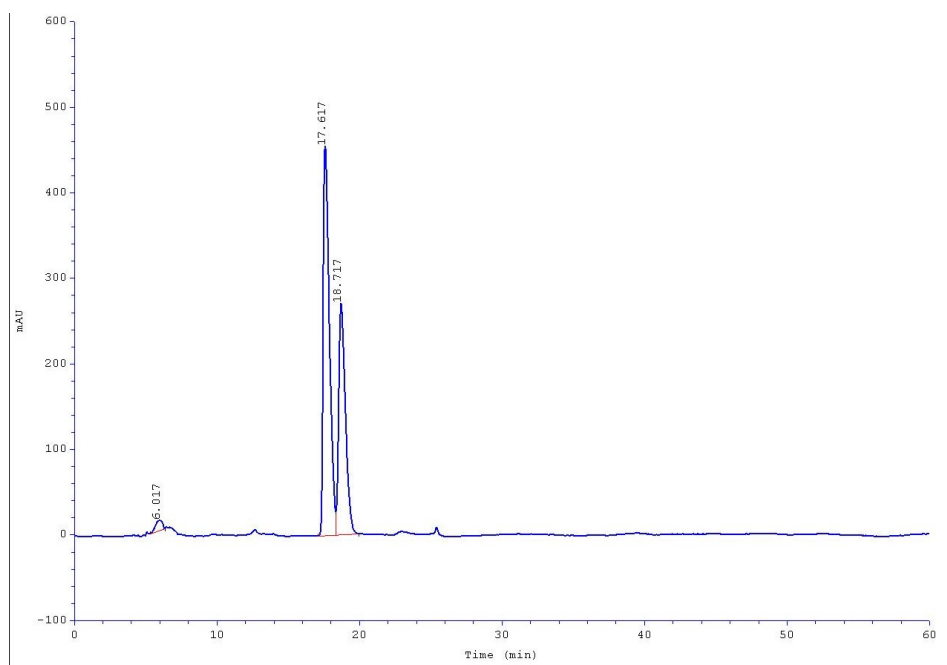
Procedura eliminacji β-ketosulfonów z pomocnikiem chiralnym do allenów (P-31).

Roztwór 2,5-dimetylofenolu (0,76 mmola, 91 mg) w bezwodnym DMSO (1,5 mL) mieszano w naczyniu Schlenka, w atmosferze argonu, w temperaturze pokojowej. Dodano NaH (0,78 mmola, 34 mg, 55% zawiesiny w oleju mineralnym). Po 10 minutach energicznego mieszania dodano ketosulfon (**350a**, **350b**) (0,3 mmole). Zawartość naczynia mieszano przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie dodano solankę (50 mL) i produkt ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 20 mL). Połączone ekstrakty organiczne przemyto 10% wodnym roztworem NaOH (100 mL). Warstwę organiczną wysuszono (Na₂SO₄), przesączono i odparowano.

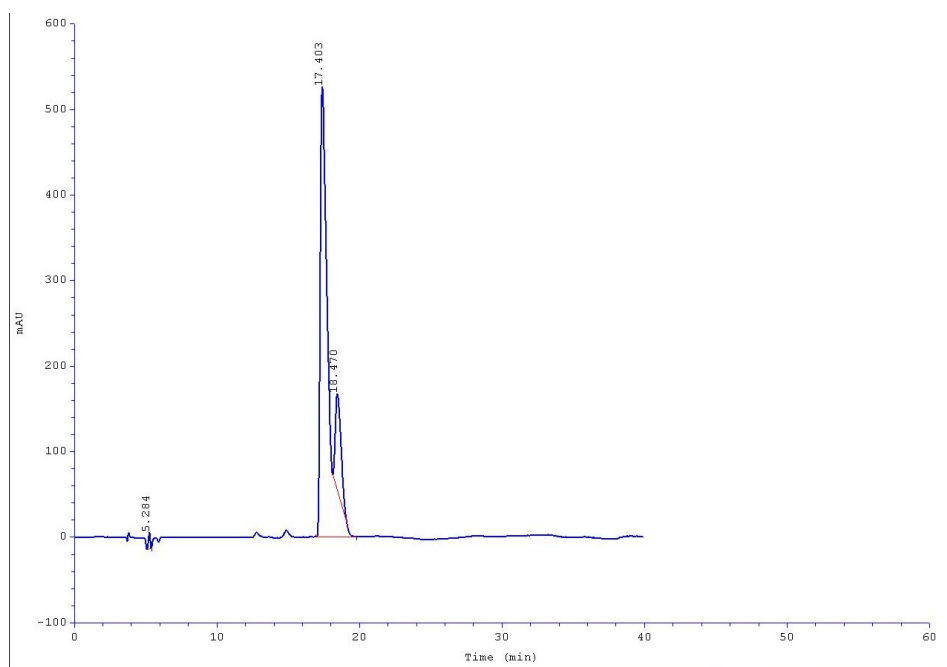
Analiza chromatograficzna allenu (351) otrzymanego z diastereomerycznych mieszanin sulfonów (350).



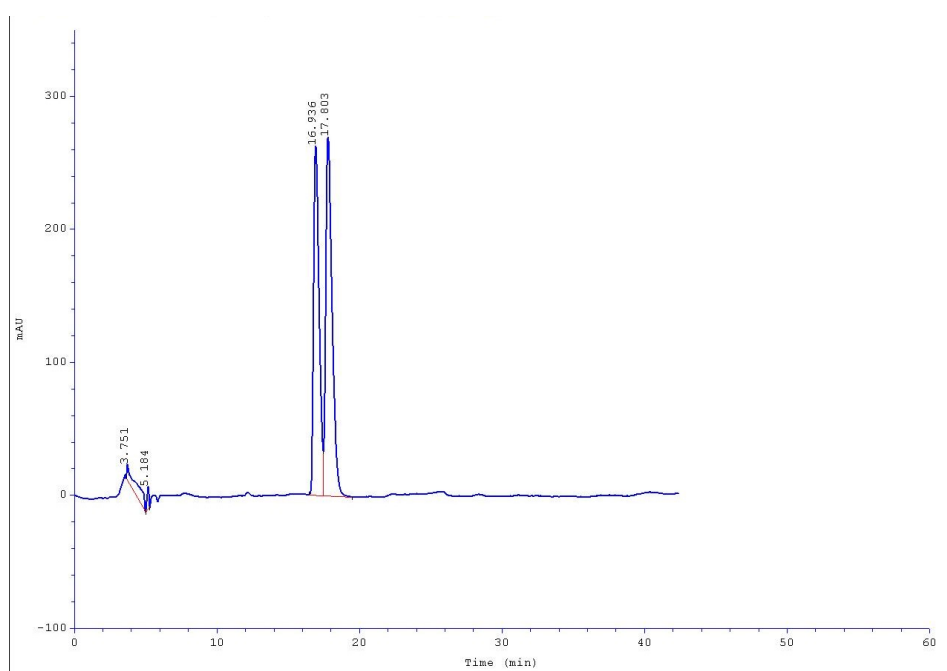
Pomiary składu enancjomerycznego przeprowadzono niezależnie na dwóch kolumnach chiralnych, kolumnie ChiracelOD-H (średnica wewnętrzna 250 mm x 4,6 mm) i kolumnie Chiralpak ID. W obu przypadkach jako eluent zastosowano heksan przy przepływie 1 ml/min. Wyniki z obu kolumn chiralnych uśredniono. Do analizy wykorzystano racemiczne próbki allenu (323).



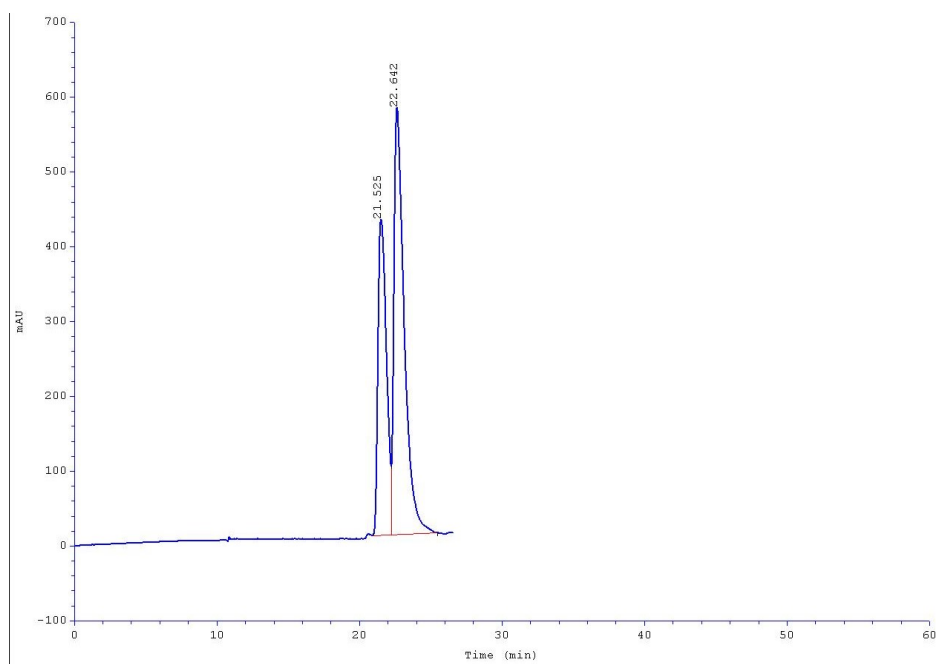
Rys. 6. Chromatogram HPLC racemicznego allenu (323) z użyciem kolumny ChiracelOD-H.



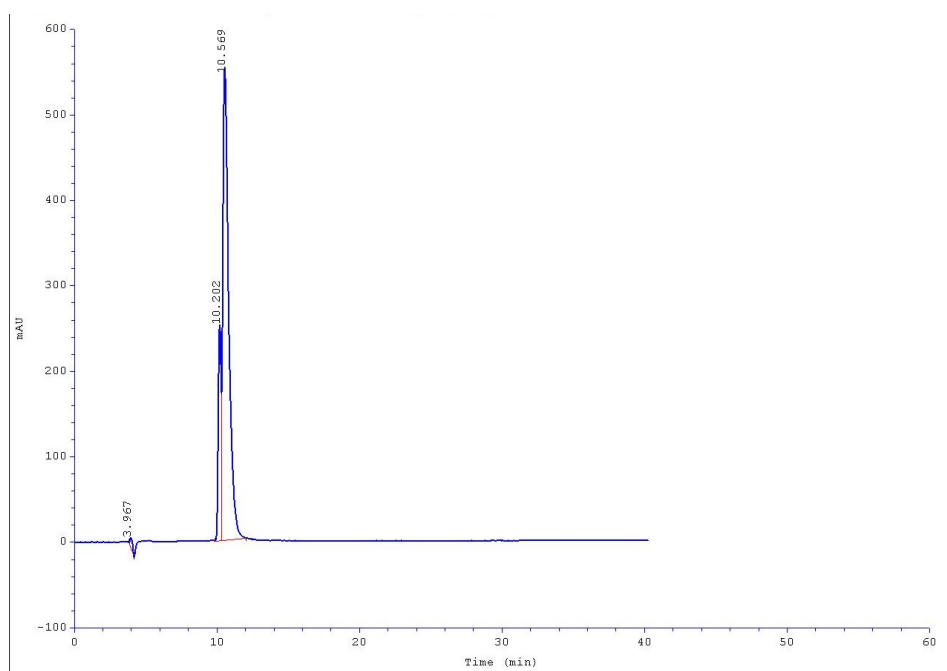
Rys. 7. Chromatogram HPLC allenu (351a) otrzymanego z mieszaniny 3,4:1 sulfonów (350a) z użyciem kolumny ChiracelOD-H.



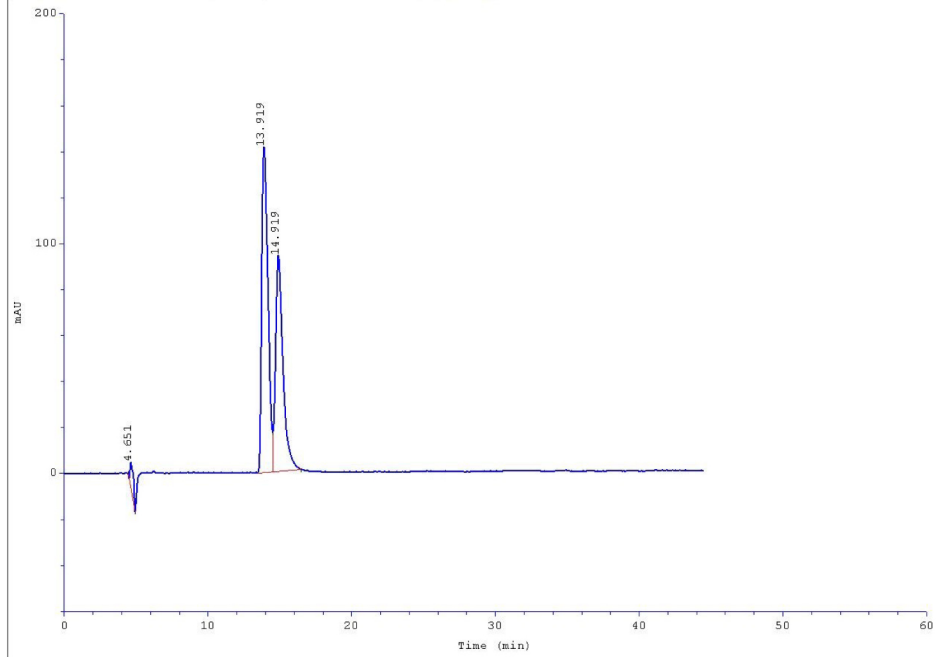
Rys. 8. Chromatogram HPLC allenu (351b) otrzymanego z mieszaniny 1:3,5 sulfonów (350b) z użyciem kolumny ChiracelOD-H.



Rys. 9. Chromatogram HPLC racemicznego allenu (323) z użyciem kolumny Chiralpak ID.



Rys. 10. Chromatogram HPLC allenu (351a) otrzymanego z mieszaniny 3,4:1 sulfonów (350a) z użyciem kolumny Chiralpak ID.



Rys. 11. Chromatogram HPLC allenu (351b) otrzymanego z mieszaniny 1:3,5 sulfonów (350b) z użyciem kolumny Chiralpak ID.

LITERATURA

- [1] D.R. Taylor, *Chem. Rev.*, **1967**, *67*, 317-359.
- [2] G. Moss, P. Smith, D. Tavernier, *Pure&Appl. Chem.*, **1995**, *67*, 1307-1375.
- [3] L. Brandsma, H. Verkruijsse, In *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes*; Eds.: Elsevier: New York, **1981**.
- [4] H. Schuster, G. Coppola, „Allenes in Organic Synthesis” Eds.: Wiley-Interscience, New York, **1984**.
- [5] W. Smadja, *Chem. Rev.*, **1983**, *83*, 263-320.
- [6] B. Alcaide, P. Almendros, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 2886.
- [7] N. Krause, A. Hashimi, „Modern Allene Chemistry”, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.
- [8] A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1196-1216.
- [9] S. Yu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 3074-3112.
- [10] T. Lu, Z. Lu, Z. Ma, Y. Zhang, R. Hsung, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4862-4904.
- [11] S. Yu, S. Ma, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 5384-5418.
- [12] S. Du, A. Zhou, R. Yang, X. Song, Q. Xiao, *Org. Chem. Front.*, **2021**, *8*, 6760-6782.
- [13] K. Brummond, J. DeForrest, *Synthesis*, **2007**, *6*, 795-818.
- [14] D. Alonso, M. Fuensanta, C. Nájera, M. Varea, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6404-6416.
- [15] C. Aïssa, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, *12*, 1831-1844.
- [16] L. Legnani, A. Porta, P. Caramella, L. Toma, G. Zanoni, G. Vidari, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 3092-3100.
- [17] J. Van't Hoff: „La Chimie Dans L'espace”, Ed.: P. M. Bazendijk, Rotterdam, **1875**.
- [18] B. Burton, H. von Pechmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1887**, *20*, 145-149.
- [19] S. Landor: „The Chemistry of the Allenes”, Eds.: Academic Press: London, **1982**.
- [20] P. Rivera-Fuentes, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 2818-2828.
- [21] W. Roth, G. Ruf, P. Ford, *Chem. Ber.*, **1974**, *107*, 48-52.
- [22] P. Maitland, W. Mills, *Nature*, **1935**, *135*, 994.
- [23] E. Kohler, J. Walker, M. Tishler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, *57*, 1743-1745.
- [24] L. Brandsma, N. Nedolya, *Synthesis*, **2004**, *5*, 735-745.
- [25] Y. Zhang, Y. Wu, *Chin. J. Chem.*, **2010**, *28*, 1635-1639.
- [26] Y. Zhang, Y. Wu, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 4744-4752.
- [27] I. Crouch, R. Neff, D. Frantz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 4970-4973.
- [28] S. Ma, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829-2871.
- [29] N. Krause, Ch. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994-2009.
- [30] R. Loska, A. Wasilewska-Rosa: „Allenes as Chiral Building Blocks in Asymmetric Synthesis. Chiral Building Blocks in Asymmetric Synthesis: Synthesis and Applications”, Eds.: E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, Wiley-VCH: Weinheim, 2022, 489-521.
- [31] W. Chu, Y. Zhang, J. Wang, *Catal. Sci. Technol.*, **2017**, *7*, 4570-4579.
- [32] M. Ogasawara, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 259-271.
- [33] T. Pinho e Melo, *MonatshChem*, **2011**, *142*, 681-697.
- [34] W. Lei, Y. Liu, Y. Fang, Y. Li, Ch. Du, J. Fang, *Org. Biomol. Chem*, **2021**, *19*, 8502-8506.
- [35] T. Xu, S. Wu, Q. Zhang, Y. Wu, M. Hu, J. Li, *Org. Lett.*, **2021**, *23*, 8455-8459.
- [36] Y. Chen, K. Zhu, Q. Huang, Y. Lu, *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 13564-13571.
- [37] L. Wang, R. Ma, J. Sun, G. Zheng, Q. Zhang, *Chem. Sci.*, **2022**, *13*, 3169-3175.
- [38] E. Torres, G. Larson, G. McGarvey, *Tetrahedron Letter*, **1988**, *29*, 1355-1358.

- [39] S. Bratovanov, S. Bienz, *Main Group Metal Chemistry*, **1996**, *19*, 769-784.
- [40] Y. Zhang, H. Hao, Y. Wu, *Synlett*, **2010**, *6*, 905-908.
- [41] H. Kim, J. Li, K. Oh, *J. Chem. Org.*, **2012**, *77*, 11132-11145.
- [42] K. Oh, K. Fuchibe, M. Yokota, J. Ichikawa, *Synthesis*, **2012**, *44*, 857-861.
- [43] T. Back, M. Krishna, K. Muralidharan, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 1737-1740.
- [44] T. Satoh, N. Itoh, S. Watanabe, H. Koike, H. Matsuno, K. Matsuda, K. Yamakawa, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 9327-9338.
- [45] M. Ibrahim-Ouali, M. Sinibaldi, Y. Troin, D. Gardette, J. Gramain, *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 1827-1848.
- [46] J. Otera, H. Misawa, K. Sugimoto, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3830-3833.
- [47] D. Black, S. Landor, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 6784-6788.
- [48] D. Tejedor, G. Méndez-Abt, L. Cotos, F. Garcia-Tellado, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 458-471.
- [49] J. Baldwin, P. Bennett, A. Forrest, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, *4*, 250-251.
- [50] C. Agami, F. Couty, G. Evano, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 29-38.
- [51] Y. Liu, X. Liu, H. Hu, J. Guo, Y. Xia, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem.*, **2016**, *128*, 4122-4126.
- [52] A. Boisselle, N. Meinhard, *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 1828-1833.
- [53] Ch. Mukai, M. Ohta, H. Yamashita, S. Kitagaki, *J. Chem. Org.*, **2004**, *69*, 6867-6873.
- [54] V. Christov, J. Ivanova, *Synth. Commun.*, **2006**, *36*, 2231-2244.
- [55] J. Baudin, S. Julia, Y. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4965-4968.
- [56] I. Ivanov, I. Parushev, V. Christov, *Heteroatom Chemistry*, **2013**, *24*, 322-331.
- [57] G. Molander, E. Pollina Cormier, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2622-2626.
- [58] M. Lahrech, S. Hacini, J. Parrain, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3395-3398.
- [59] T. Satoh, Y. Gouda, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 2835-2838.
- [60] T. Satoh, T. Noguchi, T. Miyagawa, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 5689-5692.
- [61] L. Skattebøl, *Tetrahedron Lett.*, **1961**, *5*, 167-172.
- [62] L. Skattebøl, *Acta Chem. Scand.*, **1963**, *17*, 1683-1693.
- [63] H. Momochi, T. Noguchi, T. Miyagawa, N. Ogawa, M. Tadokoro, T. Satoh, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 3016-3019.
- [64] T. Satoh, T. Kurihara, K. Fujita, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 5369-5375.
- [65] K. Meyer, K. Schuster, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **1922**, *55*, 819-823.
- [66] M. Edens, D. Boerner, C. Chase, D. Nass, M. Schiavelli, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3403-3408.
- [67] S. Swaminathan, K. Narayanan, *Chem. Ber.*, **1971**, *71*, 429-438.
- [68] R. Sanz, D. Miguel, A. Martinez, J. Alvarez-Gutiérrez, F. Rodriguez, *Org. Lett.*, **2007**, *9*(4), 727-730.
- [69] J. McCubbin, C. Nassar, O. Krokihin, *Synthesis*, **2011**, *19*, 3152-3160.
- [70] S. Jana, Am Dey, M. Singsardar, A. Bagdi, A. Hajra, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 9489-9493.
- [71] W. Yan, X. Ye, K. Weise, J. Petersen, X. Shi, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 3521-3523.
- [72] K. Huang, G. Sheng, P. Lu, Y. Wang, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 5294-5300.
- [73] Z. Liu, P. Liao, X. Bi, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 17277-17281.
- [74] L. Mao, Y. Li, S. Yang, *Org. Chem. Front.*, **2017**, *4*, 608-611.
- [75] R. Sanz, M. Gohain, D. Miguel, A. Martinez, F. Rodriguez, *Syntett*, **2009**, *12*, 1985-1989.
- [76] L. Yao, M. Shi, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5187-5190.
- [77] Q. Li, Y. Wang, Z. Fang, P. Liao, B. Barry, G. Che, X. Bi, *Synthesis*, **2013**, *45*, 0609-0614.

- [78] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chemische Berichte*, **1954**, *87*, 1318-1330.
- [79] K. Kumar, S. Kaur, M. Ishar, *Synlett*, **1999**, *8*, 1237-1238.
- [80] C. Li, X. Wang, X. Sun, Y. Tang, J. Zheng, Z. Xu, Y. Zhou, L. Dai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 1494-1495.
- [81] X. Huang, Z. Xiong, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5913-5915.
- [82] H. Fillion, B. Refouvelet, M. Péra, V. Dufaud, *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 3343-3348.
- [83] H. Inoue, H. Tsubouchi, Y. Nagaoka, K. Tomioka, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 83-90.
- [84] J. Yamazaki, T. Watanabe, K. Tanaka, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 669-675.
- [85] C. Li, B. Zhu, L. Ye, Q. Jing, X. Sun, Y. Tang, Q. Shen, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 8046-8053.
- [86] Searles, Y. Li, B. Nassim, M. Lopes, P. Tran, P. Crabbé, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1984**, 747-751.
- [87] G. Jiang, Q. Zheng, M. Dou, L. Zhuo, W. Meng, Z. Yu, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 11783-11793.
- [88] J. Kuang, S. Ma, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1763-1765.
- [89] H. Luo, S. Ma, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 3041-3048.
- [90] X. Tang, Y. Han, S. Ma, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 1176-1179.
- [91] J. Kuang, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 1786-1787.
- [92] X. Huang, S. Ma, *Acc. Chem. Res.*, **2019**, *52*, 1301-1312.
- [93] X. Tang, C. Zhu, T. Cao, J. Kuang, W. Lin, S. Ni, J. Zhang, S. Ma, *Nat. Commun.*, **2013**, *4*, 2450.
- [94] M. Schaarschmidt, K. Wanner, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 8371-8388.
- [95] L. Zorba, E. Egaña, E. Gómez-Bengoa, G. Vougioukalakis, *ACS Omega*, **2021**, *6*, 23329-23346.
- [96] D. Peterson, *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 780-784.
- [97] A. Tsubouchi, T. Kira, T. Takeda, *Synlett*, **2006**, *16*, 2577-2580.
- [98] J. Cowie, P. Landor, S. Landor, *J. Chem. Soc.*, **1973**, 720-724.
- [99] M. VanBrunt, R. Standaert, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 705-708.
- [100] K. Lee, P. Lee, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2441-2444.
- [101] K. Kobayashi, H. Naka, A. Wheatley, Y. Kondo, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3375-3377.
- [102] H. Li, D. Müller, L. Guénée, A. Alexakis, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5880-5883.
- [103] H. Li, D. Grassi, L. Guénée, T. Bürgi, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 16694-16706.
- [104] R. Cunico, C. Kuan, *Journal of Organometallic Chemistry*, **1995**, *487*, 89-93.
- [105] K. Brummond, E. Dingess, J. Kent, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6096-6097.
- [106] M. Yoshimatsu, M. Hibino, *Chem. Pharm. Bull.*, **2000**, *48*, 1395-1398.
- [107] B. Delouvrié, E. Lacôte, L. Fensterbank, M. Malacria, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3565-3568.
- [108] T. Satoh, N. Hanaki, Y. Kuramochi, Y. Inoue, K. Hosoya, K. Sakai, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2533-2549.
- [109] C. Nativi, A. Ricci, M. Taddei, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2751-2752.
- [110] T. Konoike, Y. Araki, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5093-5096.
- [111] M. McGrath, M. Fletcher, W. König, Ch. Moore, B. Cribb, P. Allsopp, W. Kitching, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 3739-3748.
- [112] T. Chan, W. Mychajlowskij, B. Ong, D. Harpp, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1526-1532.
- [113] M. Tius, S. Pal, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2605-2608.
- [114] Y. Nishibayashi, J. Singh, S. Fukuzawa, S. Uemura, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4114-4120.
- [115] R. Armstrong, M. Nandakumar, R. Dias, A. Noble, E. Myers, V. Aggarwal, *Angew. Chem.*, **2018**, *130*, 8335-8340.

- [116] H. Ohno, K. Miyamura, T. Tanaka, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1359-1367.
- [117] M. Lin, W. Tsai, L. Lin, S. Hung, T. Chuang, Y. Su, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 8518-8523.
- [118] T. Chan, W. Mychajlowski, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, *2*, 171-174.
- [119] H. Reich, W. Wills, *J. Org. Chem.*, **1980**, *102*, 5967-5968.
- [120] Y. Nishibayashi, J. Singh, S. Uemura, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3115-3118.
- [121] N. Komatsu, T. Murakami, Y. Nishibayashi, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3697-3702.
- [122] T. Back, V. Krishna, R. Muralidharan, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4146-4153.
- [123] T. Back, R. Bethell, M. Parvez, D. Wehrli, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7908-7919.
- [124] T. Back, S. Collins, U. Gokhale, K. Law, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4776-4779.
- [125] M. Honda, T. Nishizawa, Y. Nishii, S. Fujinami, M. Segi, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 9403-9411.
- [126] M. Julia, J. Paris, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *49*, 4833-4836.
- [127] P. Kocienski, B. Lythgoe, S. Ruston, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1978**, *8*, 829-834.
- [128] T. Satoh, T. Sakamoto, M. Watanabe, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2043-2046.
- [129] R. Pradilla, M. Rubio, J. Marino, A. Viso, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4985-4988.
- [130] V. Mouries, B. Delouvrié, E. Lacôte, L. Fensterbank, M. Malacria, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 1776-1787.
- [131] T. Satoh, Y. Kuramochi, Y. Inoue, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 8815-8818.
- [132] H. Han, M. Kim, J. Son, I. Jeong, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 209-212.
- [133] Y. Zhao, P. Quayle, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3797-3800.
- [134] H. Tanaka, Y. Kameyama, S. Sumida, T. Yamada, Y. Tokumaru, T. Shiroy, M. Sasaoka, M. Taniguchi, S. Torii, *Synlett*, **1991**, *12*, 888-890.
- [135] V. Farina, J. Kant, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3559-3562.
- [136] P. Maity, S. Lepore, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 158-162.
- [137] J. Hamilton-Miller, *Pharmacotherapy*, **2003**, *23*, 1497-1507.
- [138] E. Abraham, G. Newton, *Biochem. J.*, **1961**, *79*, 377.
- [139] T. Yamazaki, T. Yamamoto, R. Ichihara, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6251-6253.
- [140] B. Kilbas, A. Azizoglu, M. Balci, *Helvetica Chimica Acta*, **2006**, *89*, 1449-1456.
- [141] E. Levanova, V. Grabel'nykh, N. Russavaskaya, L. Klyba, E. Zhanchipova, A. Albanov, O. Tarasova, N. Korchevin, *Russian Journal of General Chemistry*, **2009**, *79*, 1097-1101.
- [142] M. Yokota, K. Fuchibe, M. Ueda, Y. Mayumi, J. Ichikawa, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3994-3997.
- [143] K. Oh, K. Fuchibe, J. Ichikawa, *Synthesis*, **2011**, *6*, 881-886.
- [144] T. Moriya, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Synlett*, **1994**, *2*, 149-151.
- [145] H. Wang, H. Luo, Z. Zhang, W. Zheng, Y. Yin, H. Qian, J. Zhang, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 9763-9771.
- [146] S. Wu, X. Huang, W. Wu, P. Li, C. Fu, S. Ma, *Nat. Commun.*, **2015**, *6*, 7946.
- [147] N. Liu, Y. Zhi, J. Yao, J. Xing, T. Lu, X. Dou, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, 642-646.
- [148] S. Kumar, A. Nair, C. Volla, *Chem. Commun.*, **2021**, *57*, 6280-6283.
- [149] M. Hossain, F. Ye, Y. Zhang, J. Wang, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 1236-1241.
- [150] F. Ye, C. Wang, X. Ma, M. Hossain, Y. Xia, Y. Zhang, J. Wang, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 647-652.
- [151] Y. Tang, Q. Chen, X. Liu, G. Wang, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem.*, **2015**, *127*, 9648-9652.
- [152] I. Marek, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 9463-9475.
- [153] J. Varghese, I. Zouev, L. Aufauvre, P. Knochel, I. Marek, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 4151-4158.

- [154] Y. Jin, H. Wen, F. Yang, D. Ding, C. Wang, *ACS, Catal.*, **2021**, *11*, 13355-13362.
- [155] S. Kessler, J. Bäckvall, *Angew. Chem.*, **2016**, *128*, 3798-3802.
- [156] C. Seechurn, M. Kitching, T. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 5062-5085.
- [157] M. Yoshida, T. Gotou, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5573-5575.
- [158] G. Zhang, Y. Song, F. Zhang, Z. Xue, M. Li, G. Zhang, B. Zhu, J. Wei, C. Li, C. Feng, G. Lin, *Nat. Commun.*, **2021**, *12*, 728.
- [159] G. Zhang, X. Feng, M. Li, X. Ji, G. Lin, C. Feng, *Org. Biomol. Chem.*, **2022**, *20*, 5383-5386.
- [160] C. Pei, Z. Yang, R. Koenigs, *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 7300-7304.
- [161] K. Lee, D. Seomoon, P. Lee, *Angew. Chem.*, **2002**, *114*, 4057-4059.
- [162] C. Zhu, H. Chu, S. Ma, J. Zhang, *J. Am. Soc.*, **2019**, *141*, 19246-19251.
- [163] S. Pivsa-Art, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Chem. Lett.*, **1997**, *26*, 823-824.
- [164] W. Lv, Y. Chen, Z. Zhao, S. Wen, G. Cheng, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 7795-7798.
- [165] R. Riveiros, D. Rodriguez, J. Sestelo, L. Sarandeses, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1403-1406.
- [166] W. Tao, L. Silverberg, A. Rheingold, R. Heck, *Organometallics*, **1989**, *8*, 2550-2559.
- [167] H. Zhou, C. Moberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 15992-15999.
- [168] J. Ruchti, E. Carreira, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 2174-2176.
- [169] J. Ng, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, 20771-20775.
- [170] H. Ohmiya, U. Yokobori, Y. Makida, M. Sawamura, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 6312-6315.
- [171] M. Yang, N. Yokokawa, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 816-819.
- [172] L. Mao, C. Li, L. Xiang, D. Fu, W. Ma, Q. Ye, *J. Org. Chem.*, **2020**, *85*, 2823-2831.
- [173] Q. Xiao, Y. Xia, H. Li, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1114-1117.
- [174] C. Wu, F. Hu, Z. Liu, G. Deng, F. Ye, Y. Zhang, J. Wang, *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 9196-9201.
- [175] W. Chu, L. Zhang, Z. Zhang, Q. Zhou, F. Mo, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 14558-14561.
- [176] F. Ye, M. Hossain, Y. Xu, X. Ma, Q. Xiao, Y. Zhang, J. Wang, *Chem. Assian. J.*, **2013**, *8*, 1404-1407.
- [177] J. Xu, J. Liu, H. Mei, J. Han, *J. Fluor. Chem.*, **2022**, *264*, 110050.
- [178] Y. Matsumoto, M. Naito, Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, *19*, 1468-1469.
- [179] M. Ogasawara, A. Ito, K. Yoshida, T. Hayashi, *Organometallics*, **2006**, *25*, 2715-2718.
- [180] X. Yu, H. Ren, Y. Xiao, J. Zhang, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 8481-8485.
- [181] Q. Yao, Y. Liao, L. Lin, X. Lin, J. Ji, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 1859-1863.
- [182] N. Adamson, H. Jeedi, S. Malcolmson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 8574-8583.
- [183] C. Xu, J. Tassone, B. Mercado, J. Ellman, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, *61*, e202202364.
- [184] A. Brook, *Organosilicon Compounds*, **1974**, *7*, 77-84.
- [185] P. Kocienski, B. Lythgoe, S. Ruston, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1978**, *8*, 829-834
- [186] G. Keck, K. Savin, M. Weglarz, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3194-3204.
- [187] L. Warren, S. Smiles, *J. Chem. Soc.*, **1930**, 1327-1331.
- [188] M. Nielsen, C. Jacobsen, M. Paixão, N. Holub, K. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 10581-10586.
- [189] M. Paixão, N. Holub, C. Vila, M. Nielsen, K. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 7338-7342.

- [190] N. Holub, H. Jiang, M. Paixão, C. Tiberi, K. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 4337-4346.
- [191] B. Prüger, G. Hofmeister, C. Jacobsen, D. Alberg, M. Nielsen, K. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 3783-3790.
- [192] Y. Markitanov, V. Timoshenko, Y. Shermolovich, *Journal of Sulfur Chemistry*, **2014**, *28*, 188-236.
- [193] S. Ou, C. Cao, M. Jiang, J. Liu, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, *2013*, 6510-6513.
- [194] D. Bon, O. Kováč, V. Ferugová, F. Zálešák, J. Pospíšil, *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 4990-5001.
- [195] W. Hussein, R. McGeary, *Aust. J. Chem.*, **2014**, *67*, 1222-1227.
- [196] Z. Li, M. Fang, J. Wu, Y. Liu, Y. Liu, F. Wu, *Synthesis*, **2021**, *53*, 2293-2303.
- [197] C. Cao, S. Ou, M. Jiang, J. Liu, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 467.
- [198] P. Mohinuddin, N. Gangi Reddy, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 1207-1214.
- [199] Y. Siddaraju, K. Prabhu, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 6090-6093.
- [200] V. Caló, V. Fiandanese, A. Nacci, A. Scilimati, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 171-174.
- [201] V. Caló, V. Fiandanese, A. Nacci, A. Volpe, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 2155-2166.
- [202] Y. Hou, S. Higashiya, T. Fuchigami, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 9173-9176.
- [203] B. Bourdon, M. Corbet, P. Fontaine, P. Goekjian, D. Gueyrard, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 747-749.
- [204] D. Alonso, C. Nájera, M. Varea, *Synthesis*, **2003**, *2*, 277-287.
- [205] K. Ando, D. Kawano, D. Takama, Y. Semii, *Tetrahedron Lett.*, **2019**, *60*, 1566-1569.
- [206] J. Pospíšil, H. Sato, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 2269-2272.
- [207] J. Pospíšil, H. Sato, K. Debrus, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 1225-1234.
- [208] A. Kashim, A. Mitin, I. Beletskaya, R. Wife, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2539-2542.
- [209] P. Slatford, M. Whittlesey, J. Williams, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 6787-6789.
- [210] H. Loghmani-Khouzani, M. Poorheravi, M. Sadeghi, L. Caggiano, R. Jackson, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 7419-7425.
- [211] T. Zweifel, M. Nielsen, J. Overgaard, C. Jacobsen, K. Jørgensen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 47-52.
- [212] R. Bujok, M. Małosza, *Synthesis*, **2019**, *51*, 3109-3116.
- [213] M. Zacuto, R. Dunn, M. Figus, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 8917-8925.
- [214] X. Guo, J. Shao, H. Liu, B. Chen, W. Chen and Y. Yu, *RSC Advances*, **2015**, *5*, 51559-51562.
- [215] R. Johnson, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1111-1124.
- [216] J. Price, R. Johnson, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4679-4682.
- [217] M. Matsugi, N. Fukuda, J. Minamikawa, S. Otsuka, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5591-5592.
- [218] B. Jiang, X. Zhao, J. Dong, W. Wang, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 987-991.
- [219] G. Che, J. Xiang, T. Tian, Q. Huang, L. Cun, J. Liao, Q. Wang, J. Zhu, J. Deng, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, *23*, 457-460.
- [220] S. Nakato, N. Inoue, Y. Hamada, T. Nemoto, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 2622-2625.
- [221] G. Smith, P. Burton, Ch. Bray, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 15236-15240.