



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

ROZPRAWA DOKTORSKA

***N*-(2-Bromoallyl)aminy: synteza i wykorzystanie w syntezie pochodnych α -aminoketonów i γ -aminokwasów**

N-(2-Bromoallyl)amines: synthesis and application in the construction of α -amino ketone
and γ -amino acid scaffolds

mgr inż. Dominika Kobus-Bartoszewicz

Rozprawa doktorska przedstawiona

Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk

w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Promotor:

dr hab. Sebastian Stecko, prof. nadzw. IChO PAN



B. Onuf.
456/24

Warszawa 2023



Badania do pracy doktorskiej zostały wykonane w ramach projektów:



„The [3,3]-sigmatropic rearrangement of allyl cyanates and hydroacylation as a tool for the preparation of α - and γ -amino ketones and their derivatives”

OPUS NCN 2016/23/B/ST5/03322

Publikacje związane z rozprawą doktorską:

- 1) D. Kobus-Bartoszewicz, S. Stecko, *Adv. Synth. Catal.* **2023**, 365, 1224-1237;
- 2) D. Kobus-Bartoszewicz, M. Zalewski, S. Stecko; *publikacja w przygotowaniu*

Pozostałe publikacje:

- 3) K. Matuszek, A. Brzeczek-Szafran, D. Kobus, D. R. MacFarlane, M. Swadźba-Kwaśny, A. Chrobok, *Aus. J. Chem.* **2019**, 72, 130
- 4) K. Krukiewicz, D. Kobus, R. Turczyn, K. Erfurt, A. Chrobok, M. J. P. Biggs, *Electrochem. commun.* **2020**, 110, 106616

Pragnę serdecznie podziękować:

Dr. hab. Sebastianowi Stecko, mojemu Promotorowi, za wskazanie drogi naukowej, poświęcony czas oraz nieocenioną pomoc podczas realizacji niniejszej pracy.

Wszystkim Koleżankom i Kolegom z Zespołów II, V oraz XXI za przyjazną atmosferę oraz wszelką pomoc przy realizacji eksperymentów.

Moim bliskim: mężowi Adrianowi, rodzicom, siostrze oraz innym za wspieranie mnie w tym trudnym czasie i bezustanne dmuchanie w moje skrzydła.

Sobie. Zdecydowanie za rzadko praktykujemy docenianie siebie samego.

Streszczenie

W niniejszej rozprawie zaprezentowano 2-etapową strategię syntezy α -aminoketonów i γ -aminokwasów, obejmującą sekwencję reakcji tworzenia wiązania C-C na drodze reakcji sprzęgania oraz utleniającego rozszczepienia lub hydrokarboksylowania wiązania podwójnego. Etap sprzęgania umożliwia funkcjonalizację zaproponowanej platformy molekularnej, tj. *N*-(2-bromoalilo)aminy, podczas gdy utleniające cięcie lub hydrokarboksylowanie umożliwia wprowadzenie determinujących klasę związku grup funkcyjnych. Strategia ta pozwala na wprowadzenie grup arylowych/heteroarylowych i alkilowych albo poprzez reakcję Suzukiego z kwasami aryloboronowymi, albo poprzez katalityczną reakcję realizowaną w dualnym systemie fotoredoks/Ni w celu zainstalowania grup alkilowych. Utleniające rozszczepienie dostarcza docelowych α -aminoketonów przez działanie ozonem, albo przez zastosowanie łagodniejszych protokołów fotochemicznych z udziałem tlenu lub fotowzbudzonych nitroarenów jako utleniaczy, podczas gdy hydroacylowanie realizowano wyłącznie za pomocą fotokatalizy. Opracowane procedury syntetyczne można skalować, a prostota oraz ogólność umożliwiają dostęp do strukturalnie zróżnicowanych α -aminoketonów i γ -aminokwasów.

Abstract

This PhD thesis reports a convenient two-step approach to α -amino ketones and γ -amino acids involving cross-coupling and oxidative cleavage or hydrocarboxylation sequence. The cross-coupling reaction creates a divergent functionalization of the selected molecular platform, like *N*-(2-bromoallyl)amine, whereas the oxidative cleavage or hydrocarboxylation step establishes the carbonyl functionality. This strategy allows for an introduction of aryl/heteroaryl and alkyl groups, either through the Suzuki reaction with arylboronic acids or via dual photoredox/Ni-catalysis to install alkyl groups. The oxidative cleavage provided target α -amino ketones can be realized either by treating with ozone or by employing milder photochemical protocols involving oxygen or photoexcited nitroarenes as oxidants, while hydroacylation was solely realized by means of photoredox chemistry. Moreover, the possibility of the scalability of the developed protocols was reported, thus, along with their simplicity and generality, reported strategies provide access to structurally differentiated α -amino ketones and γ -amino acids that are inaccessible through other strategies, highlights the suitability of this approach for a wide range of applications across the different chemical sciences

Wykaz skrótów

4-CzIPN – 1,2,3,5-Tetrakis(karbazol-9-ilo)-4,6-dicyjanobenzen

4DPAIPN – 1,3-Dicyjano-2,4,5,6-tetrakis(difenylamino)-benzen

9-BBN – 9-Borabicyklo[3.3.1]nonan

α -AK – α -Aminoketony

γ -AA – γ -Aminokwasy

Ac – Grupa acetylowa; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$

AIBN – Azobis(izobutyronitryl)

Ar – Dowolny pierścień aromatyczny

ArBpin – Estry pinakolowe aromatycznych kwasów boronowych

Bmim BF₄ – Tetrafluoroboran 1-Butylo-3-metyloimidazoliowy

Bn – Grupa benzylowa; $-\text{CH}_2\text{Ph}$

Boc – Grupa *t*-butyloksykarbonylowa; $-\text{C}(\text{O})\text{O}t\text{-Bu}$

Bpy – Bipirydyna

i-Bu – Grupa izobutylowa; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

n-Bu – Grupa *n*-butylowa; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

t-Bu – Grupa *t*-butylowa; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$

Cbz – Grupa benzyloksykarbonylowa; $-\text{C}(\text{O})\text{OBn}$

Cp – Ligand cyklopentadienyłowy

Cy – Grupa cykloheksylowa

DavePhos – 2-Dicykloheksyloposfino-2'-(*N,N*-dimetyloamino)bifenyl

Dbp – Tris(dibenzylidenoaceton)

DBU – 1,8-Diazabicyklo(5.4.0)undek-7-en

DCM – Dichlorometan

DIBAL-H – Wodorek dizobutyloglinu

DIPEA – *N,N*-Diizopropylloaminy

DMA – Dimetyloacetamid

DME – 1,2-Dimetoksyetan

DMF – Dimetyloformamid

DMP – 2,2-Dimetoksypropan

DMS – Siarczek dimetylu

DMSO – Sulfotlenek dimetylu

DPH – *O*-(3,4-Dinitrofenylo)hydroksyloaminy

Dppf – 1,1'-Bis(difenylofosfino)ferrocen

Dtbbpy – 4,4'-Di-*tert*-butylo-2,2'-bipirydyna

E_nT – Mechanizm przeniesienia energii (z ang. *energy transfer*)

Et – Grupa etylowa, -CH₂CH₃

EWG – Grupa wyciągająca elektrony (z ang. *electron withdrawing*)

F-TEDA-PF₆ – Selectfluor

GABA – Kwas γ-aminomasłowy

Glyme – 1,2-Dimetoksyetan

HAT – Przeniesienie atomu wodoru (z ang. *hydrogen atom transfer*)

HFIP – Heksafluoro-2-propanol

HMDS – Heksametylodisilazan

HOSA – Kwas aminosiarkowy

HPLC – Wysokosprawna chromatografia cieczowa (z ang. *high-performance liquid chromatography*)

H_v – Promieniowanie świetlne

I – Natężenie prądu

Kompleks CTC – Kompleks elektrono-donorowy

LiHMDS – Bis(trimetylosililo)amidek litu

L – Ligand

LED – Dioda elektroluminescencyjna (z ang. *light-emitting diode*)

LG – Grupa odchodząca

Me – Grupa metylowa; -CH₃

MIDA – Kwas 2,2'-(Metyloimino)diocetowy

Moc – Grupa metoksykarbonylowa; -C(O)OMe

Ms – Grupa metanosulfonylowa

NBS – *N*-Bromosukcynoimid

NEK – Nasycona elektroda kalomelowa

NFR1-4 – *N*-fluoro-4-metylo-*N*-tosylobenzenosulfonamid

NFSI – *N*-Fluorobenzenosulfonoimid

NHC – *N*-heterocykliczny karben

NIS – *N*-Jodosukcynoimid

NMP – *N*-Metylopirolidon

NMR – Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (z ang. *nuclear magnetic resonance*)

Phth – Grupa ftalimidowa

Nu – Nukleofil

Nu_[C] – Nukleofil węglowy

Nu_[N] – Nukleofil azotowy

PC – Fotokatalizator

PCC – Chlorochromian pirydyny

PG – Grupa zabezpieczająca

Ph – Grupa fenylowa; $-C_6H_5$

Piv – Grupa piwaloilowa; $-C(O)C(CH_3)_3$

pK_a – Logarytm dziesiętny ze stałej dysocjacji kwasu

i-Pr – Grupa izopropylowa; $-CH(CH_3)_2$

n-Pr – Grupa *n*-propylowa; $-CH_2CH_2CH_3$

PyBox – 2,6-Bis-(2-oksazolino-2-ylo)pirydyna

Py·HBr₃ – Perbromek pirydyny

RAE – Redoks aktywny estr

Red-Al – Wodorek bis-(2-metoksyetoksy)glinu sodu

Ra-Ni – Nikiel Raneya

(S)-CBS-Me – (3*a*S)-1-Metylo-3,3-difenylotetrahydro-1*H*,3*H*-pirolo[1,2-*c*][1,3,2]oksazaborolidyna

SET – Monoelektrokonowa reakcja redoks (z ang. *single electron transfer*)

(S)-H8-BINOL – (S)-(+)-5,5',6,6',7,7',8,8'-Oktahydro-1,1'-bi-2-naftol

S_N2 – Reakcja substytucji nukleofilowej wg. mechanizmu dwucząsteczkowego

TBAI – Jodek tetra-*n*-butylamoniowy

TBS – Grupa *t*-butylodimetylosililowa

TBTM – tri-*n*-butylometoksycyna (*n*-Bu₃SnOMe)

TCA-CNO – Izocyjanian trichloroacetylowy

TEOA – Trietanolamina

Tf – Grupa trifluorometanosulfonowa

TFAA – Bezwodnik trifluoroocetowy

TFAF – Fluorek tetra-*n*-butylamoniowy

TFE – 2,2,2-Trifluoroetanol

THF – Tetrahydrofuran

TLC – Chromatografia cienkowarstwowa (z ang. *thin layer-chromatography*)

TMEDA – *N,N,N',N'*-Tetrametyloetylenodiamina

TMG – 1,1,3,3-Tetrametyloguanidina

TMS – Grupa tetrametylosililowa

T_{pok} – Temperatura pokojowa

Troc – Grupa 2,2,2-trichloroetoksykarbonylowa

Ts – Grupa *p*-toluenosulfonylowa

TTMS – Tris(trimetylosililo)silan

Q – Ładunek

U – Napięcie prądu

Spis treści

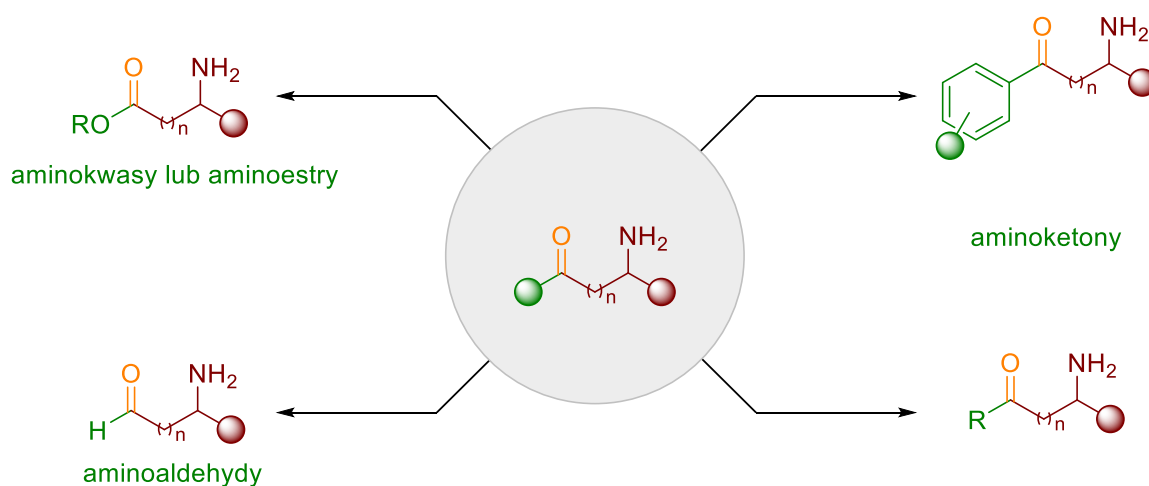
1. Cel pracy	13
2. Wstęp literaturowy.....	18
2.1. Związki aminokarbonylowe	18
2.1.1. α -Aminoketony – znaczenie w chemii medycznej i syntezie organicznej 18	
2.1.2. γ -Aminokwasy – znaczenie w chemii medycznej i syntezie organicznej 19	
2.2. Metody syntezy α -aminoketonów i γ -aminokwasów	20
2.2.1. Strategie syntezy α -aminoketonów	21
2.2.2. Strategie syntezy γ -aminokwasów.....	33
2.3. Przegląd metod syntezy alkoholi 2-halo allilowych i <i>N</i> -(2-haloallilo)amin	48
2.4. Reakcje hydrokarboksylowania wiązań wielokrotnych.....	60
3. Badania własne.....	72
3.1. Synteza substratów	73
3.1.1. Synteza alkoholi i karbaminianów α -bromoallilowych	73
3.1.2. Synteza <i>N</i> -(2-bromoallilo)amin.....	79
3.1.3. C2-Funkcjonalizacja <i>N</i> -(2-bromoallilo)amin– dywersyfikacja struktury platformy molekularnej.....	87
3.1.4. C2-Arylowanie <i>N</i> -(2-bromoallilo)amin w warunkach reakcji Suzukiego	87
3.1.5. C2-Alkilowanie <i>N</i> -(2-bromoallilo)amin w warunkach fotoredoks	91
3.2. Synteza α -aminoketonów	97
3.3. Synteza γ -aminokwasów	106
3.4. Wykorzystanie opracowanej metody w syntezie związków bioaktywnych 116	
3.5. Podsumowanie badań własnych i wnioski.....	118
4. Część eksperymentalna	120
4.1. Ogólne informacje	120
4.2. Synteza 2-bromo-allilo alkoholi	121
4.2.1. Synteza (Z)-3-Bromo-4-fenylbut-3-en-2-olu (111a)	121

4.2.2.	Synteza (Z)-3-Bromopent-3-en-2-olu (SI-2).....	122
4.2.3.	Synteza 3-podstawionych karbaminianów 2-bromoallilowych	123
4.2.4.	Synteza 3-podstawionych karbaminianów 2-(trietylosililo)allilowych.	126
4.3.	Synteza (E)-3-Metylopent-3-en-2-olu (111b).....	128
4.4.	Synteza nieracemicznych 2-bromoallilo alkoholi	129
4.4.1.	Enzymatyczny kinetyczny podział.....	129
4.4.2.	Redukcja CBS 2-bromoenonów	130
4.5.	Synteza allilowych karbaminianów	131
4.6.	Synteza karbaminianów allilowych (wariant „one-pot”)	139
4.7.	Przegrupowanie [3,3]-sigmatropowe karbaminianów allilowych.....	140
4.7.1.	Synteza N-Moc zabezpieczonych alliloamin	140
4.7.2.	Synteza N-Cbz zabezpieczonych alliloamin.....	149
4.7.3.	Synteza N-Boc zabezpieczonych alliloamin	151
4.7.4.	Synteza N-tiokarbamoilo zabezpieczonych alliloamin.....	153
4.7.5.	Synteza N-acylo zabezpieczonych alliloamin	154
4.7.6.	Synteza N-formylo zabezpieczonych alliloamin	156
4.7.7.	Synteza N-TFA zabezpieczonych alliloamin.....	158
4.7.8.	Synteza N-allilo moczników	159
4.7.9.	Synteza N-Ts zabezpieczonych alliloamin	161
4.8.	Synteza i przegrupowanie Overmana imidanów allilowych (126)	162
4.9.	Reakcja sprzęgania Suzukiego-Miyury pochodnych 2-bromo-alliloamin z kwasami aryloboronowymi.....	163
4.10.	Reakcja sprzęgania Suzukiego-Miyury pochodnych 2-bromo-alliloamin z kwasami aryloboronowymi	178
4.11.	Fotoredoks/Ni-katalizowane sprzęganie bromków winylowych z bromkami alkilowymi	184
4.12.	Synteza α -aminoketonów (ozonoliza).....	201
4.13.	Fotochemiczna degradacja alliloamin	220
4.13.1.	Katalizowana Mn(II) i światłem degradacja alliloamin (metoda A)...	220

4.13.2.	Katalizowana nitroarenami i światłem degradacja alliloamin (metoda B)	222
4.14.	Reakcja hydrokarboksylowania alliloamin	223
4.15.	Fotoizomeryzacja alliloamin	232
4.16.	Synteza prekursora GSK-716	232
4.16.1.	Synteza sulfinyloimin	232
4.16.2.	Synteza sulfinyloamidów	233
4.16.3.	Synteza <i>N</i> -Boc alliloamin	236
4.16.4.	Sprzęganie Suzukiego <i>N</i> -Moc 2-bromo-alliloaminy z kwasami aryloboronowymi.....	238
4.16.5.	Utleniające cięcie wiązania C=C <i>N</i> -Moc 2-Aryloalliloaminy (174).....	240
4.16.6.	Redukcja α -aminoketonu 174.....	240
5.	Literatura cytowana.....	242

1. Cel pracy

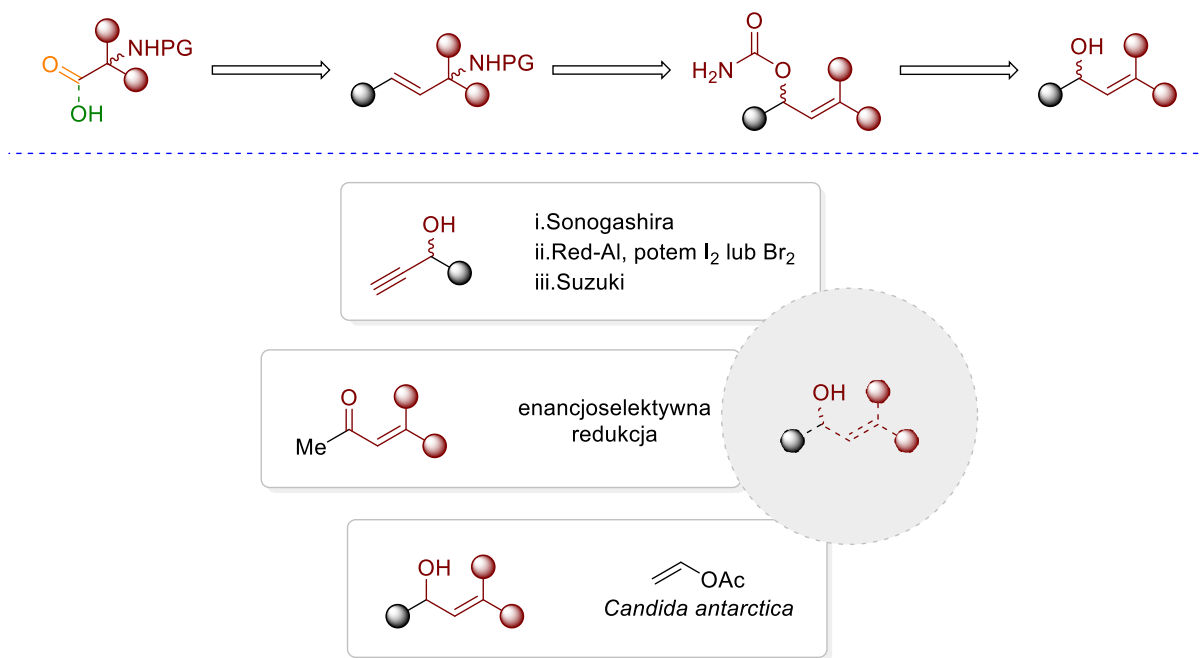
Rozpoczynając podstawowy kurs chemii organicznej, każdy adept-organik poznaje szereg podstawowych klas związków organicznych, na przykład alkohole, aminy, węglowodory nasycone, układy aromatyczne itd. Jednak bardzo szybko wiedza ta zostaje rozszerzona o kolejne grupy tym razem układów bi-, tri- i wielofunkcyjnych. Przy czym mogą to być cząsteczki zarówno homofunkcyjne, posiadające jednakowe grupy (np. hydroksylowe, aminowe, karbonylowe), jak i związki heterofunkcyjne. Typowymi reprezentantami tych ostatnich mogą być aminokwasy albo węglowodany, a więc podstawowe cegiełki tworzące całą otaczającą nas naturę ożywioną. Związki tego typu stanowią także atrakcyjne bloki budulcowe w syntezie złożonych systemów molekularnych, o czym nie trzeba przekonywać żadnego chemika syntetyka.



Rysunek 1. Wybrane klasy związków aminokarbonylowych.

Warto jednak zaznaczyć, że pomimo dużego zaawansowania syntezy organicznej, poszukiwania nowych, atrakcyjnych narzędzi w syntezie układów bi- i wielofunkcyjnych stanowią nadal gorący i atrakcyjny temat badań. Niewątpliwie sprzyja temu ciągły rozwój nowoczesnych metod syntetycznych, w szczególności ostatnio tych bazujących na procesach indukowanych światłem widzialnym (fotochemia organiczna, kataliza fotoredoks), prądem elektrycznym (elektrochemia organiczna, elektrokataliza), lub aktywacji mechanicznej (mechanochemia, procesy mechanoredoks). Bez względu na zastosowane narzędzia syntetyczne, cały czas istotnym jest opracowywanie wysokowydajnych metod, bazujących na jak najmniejszej ilości etapów, umożliwiających syntezę jak najszerszej puli strukturalnie zróżnicowanych produktów, najlepiej w oparciu o filozofię tak zwanej „późnej funkcjonalizacji” (z

ang. *late-stage functionalization*). Kluczowymi wyznacznikami są także stereoselektywność, w przypadku produktów nieracemicznych, oraz oczywiście regio- i chemoselektywność jak również szeroka tolerancja grup funkcyjnych. Dodatkowo, równie istotnymi czynnikami są parametry związane z tak zwaną zieloną oraz zrównoważoną chemią.

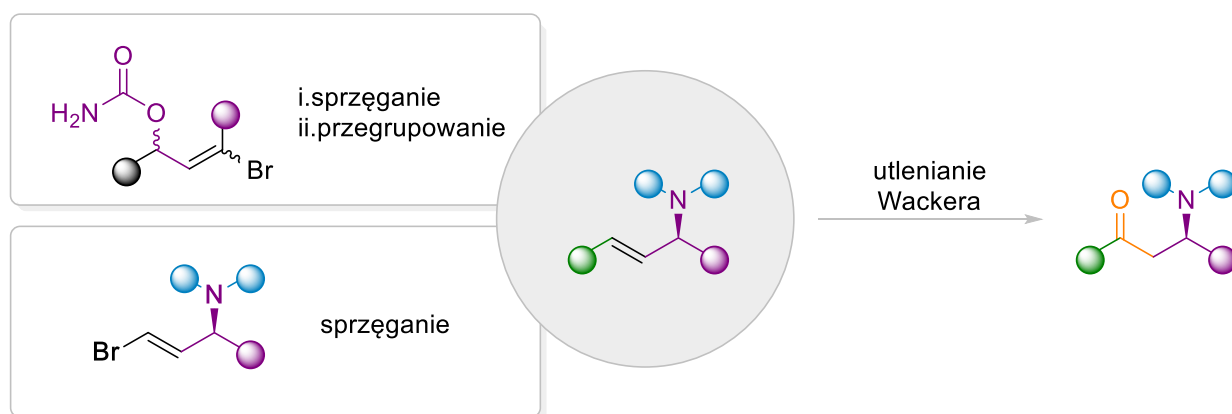


Schemat 1. Strategie syntezy stosowane w otrzymywaniu aminokwasów.

Badania realizowane w zespole dra hab. Sebastiana Stecko między innymi skupiają się na tych trendach. Od lat wiodącym tematem jest synteza związków hydroksy- i aminokarbonylowych oraz ściśle powiązana z tym synteza złożonych układów alkoholi i amin allilowych (Rys. 1). I tak, prace badawcze realizowane przez Pana Sebastiana wraz z dr. Piotrem Szcześniakiem, dr. Michałem Pieczykolanem oraz dr Aleksandrą Narczyk skupiały się na syntezie nienaturalnych aminokwasów¹, w tym złożonych pochodnych treoniny i seryny,¹ oraz α,α -dipodstawionych aminokwasów żargonowo nazywanych „czwartorzędowymi” aminokwasami (Schemat 1).² Kluczowym elementem tych badań było wykorzystanie reakcji przegrupowania Ichikawy w celu syntezy szerokiej gamy strukturalnie i funkcjonalnie złożonych, niejednokrotnie optycznie czynnych alliloamin.^{2b} Istotną wartością dodaną tych prac było opracowanie szeregu metod pozyskiwania strukturalnie zróżnicowanych alkoholi allilowych w oparciu o reakcje sekwencyjnych sprzęgań, na przykład Sonogashiry/Suzukiego, z udziałem łatwo dostępnych nieracemicznych prekursorów (*chiral pool*). Alternatywnie związki te uzyskiwano w oparciu o

enantjoselektywną 1,2-redukcję enonów za pomocą silanów w obecności chiralnych kompleksów Ni lub Cu, albo z wykorzystaniem biokatalizy, poprzez enzymatyczny kinetyczny rozdział racematu.

Chociaż prace te zakończyły się sukcesem, to jednak wskazały na istotne ograniczenie stosowanych strategii, przede wszystkim brak uniwersalności, objawiający się koniecznością wprowadzania pewnych istotnych modyfikacji procedury ogólnej lub też jej ograniczenia wyłącznie do uzyskiwania jednej konkretnej grupy związków. Rozwiązania tego problemu podjął się dr Mateusz Garbacz, który zaproponował modularną i dywergentną metodę pozyskiwania alkoholi i amin allilowych poprzez w oparciu o katalizowane kompleksami Ni sprzężenie halogenków alkilowych z bromkami winylowymi prowadzone w warunkach katalizy fotoredoks. Jako platformy molekularne do funkcjonalizacji (bromki winylowe) wykorzystał alkohole 3-bromoallilowe, *N*-(3-bromoallio)aminy oraz ich *O*- i *N*-podstawione pochodne.³ Reakcje sprzężenia przebiegały w łagodnych temperaturach w obecności niewielkich ilości organicznych fotokatalizatorów i przy naświetlaniu mieszaniny reakcyjnej światłem o długości 450-460 nm. Na uwagę zasługuje przede wszystkim bardzo szeroki zakres stosowalności metody, objawiający się możliwością stosowania szerokiej gamy 1-, 2- a nawet 3-rzędowych halogenków alkilowych, w tym reagentów posiadających rozmaite dodatkowe grupy funkcyjne, dowolnością typu zabezpieczenia atomu azotu lub tlenu, oraz zróżnicowaniem strukturalnym wykorzystywanych platform molekularnych.

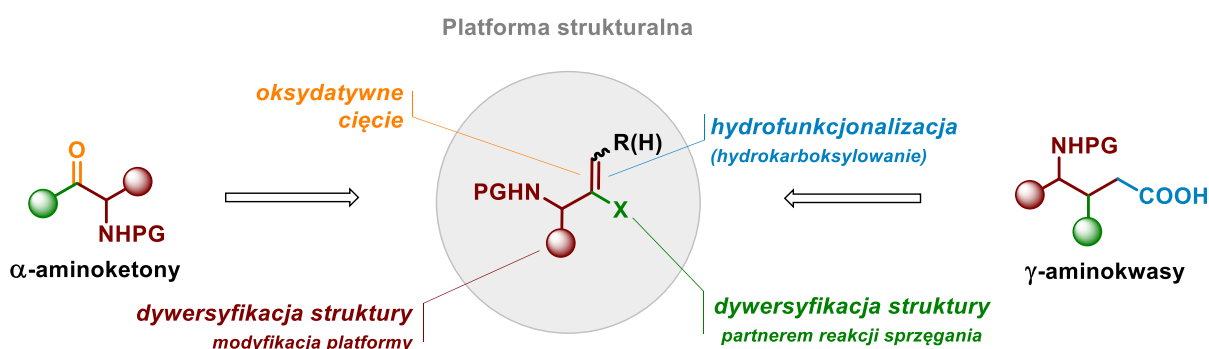


Schemat 2. Strategie wykorzystane w otrzymywaniu β-aminokwasów.

Dr Garbacz skupił się przede wszystkim na bromkach alkilowych, jednak w dalszych pracach dr Stecko rozszerzył procedurę o jodki alkilowe oraz wybrane typy chlorków alkilowych. W drugiej części swoich prac dr Garbacz

zademonstrował możliwość przekształcenia uzyskanych alliloamin w β -aminoketony w reakcji utleniania Wackera, zarówno w wariacie klasycznym, z użyciem stechiometrycznego utleniacza (benzochinonu), jak również w warunkach aerobowych z użyciem tlenu jako końcowego utleniacza (Schemat 2).^{3b}

Rozpoczynając pracę w zespole postanowiłam skupić się na dwóch innych podklasach związków aminokarbonylowych, a mianowicie α -aminoketonach oraz γ -aminokwasach. Obie te grupy związków bifunkcyjnych są istotne z medycznego punktu widzenia z uwagi na rozpowszechnienie obu motywów strukturalnych zarówno w strukturze związków pochodzenia naturalnego, jak również substancji aktywnych wielu stosowanych oraz również potencjalnych leków. Obie klasy związków mają też kluczowe znaczenie dla syntezy organicznej jako bloki budulcowe, prekursorzy ligandów, pomocników chiralnych itp. Podobnie jak w przypadku badań prowadzonych przez dra Garbacza postanowiłam wykorzystać pochodne alliloaminowe wprowadzając jednak jedną niezwykle istotną modyfikację. A mianowicie zamiast *N*-(3-bromoallilo)amin postanowiłam wykorzystać jako platformy molekularne izomeryczne *N*-(2-bromoallilo)aminy. Zakładałam, że użycie takiego typu substratów pozwoli mi na dywersyfikację pozycji C-2 układu allilowego prowadząc do 2-podstawionych alliloamin. Następca degradacja wiązania podwójnego lub jego hydrofunkcjonalizacja powinna mi umożliwić przekształcenie tych związków odpowiednio w α -aminoketony lub γ -aminokwasy (Schemat 3).



Schemat 3. Koncepcja badań.

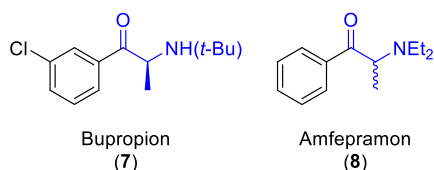
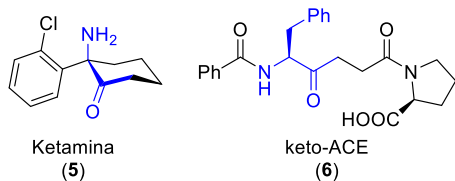
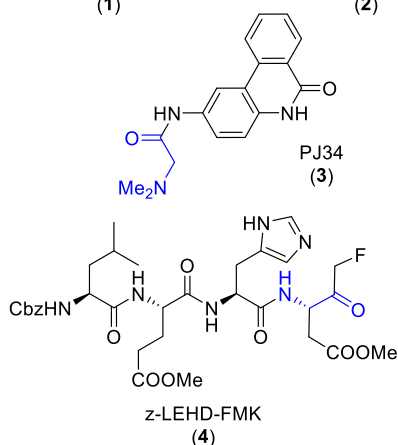
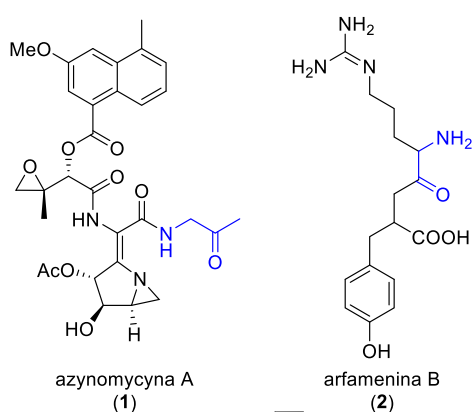
Mając tak nakreślony cel, realizację badań podzieliłam na cztery zasadnicze zadania:

- 1) Opracowanie dogodnej metody pozyskiwania *N*-(2-bromoallilo)amin;
- 2) Prace nad funkcjonalizacją pozycji C2 uzyskanych alliloamin (reakcje sprzęgania katalizowane kompleksami metali, kataliza fotoredoks) ze szczególnym uwzględnieniem arylowania i alkilowania tej pozycji;
- 3) Opracowanie warunków umożliwiających przekształcenie alliloamin w α -aminoketony;
- 4) Opracowanie warunków reakcji hydrofunkcjonalizacji alliloamin prowadzącej do γ -aminokwasów.

2. Wstęp literaturowy

2.1. Związki aminokarbonylowe

Związki aminokarbonylowe, a wśród nich aminokwasy, aminoketony i aminoaldehydy, należą do ważnej grupy bloków budulcowych. Związki te są użyteczne z punktu widzenia chemii medycznej. Na przykład, mogą służyć jako prekursorzy w syntezie oligopeptydów, jak również prostszych związków, tj. aminoalkoholi czy laktamów, cząsteczek posiadających zastosowanie w syntezie farmaceutyków lub występujących w naturze. Dodatkowo optycznie czynne



Rysunek 2. Wybrane substancje bioaktywne posiadające strukturalny motyw α -aminoketonu.

aminoalkohole znajdują zastosowanie jako ligandy kompleksów metalicznych.⁴ Same związki aminokarbonylowe także wykazują właściwości terapeutyczne, np. przeciwbakteryjne, przeciwzapalne lub przeciwnowotworowe.⁵

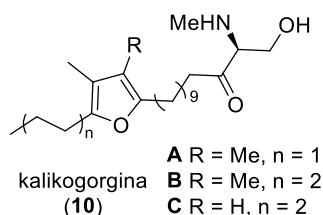
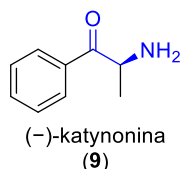
2.1.1. α -Aminoketony – znaczenie w chemii medycznej i syntezie organicznej

α -Aminoketony (α -AK) to bifunkcyjne związki organiczne, których motyw strukturalny obecny jest w szeregu substancji farmakoaktywnych, wykazujących szerokie spektrum działania (Rys. 2). Warto tu wymienić chociażby substancje aktywne o działaniu przeciwnowotworowym takie jak azinomycyna A (1),⁶ arfamenina B (2),⁷ a także związki PJ34 (3)⁸ oraz z-LEHD-FMK (4).⁹ Niezwykle ważną substancją aktywną jest ketamina (5) powszechnie wykorzystywana jako anestetyk¹⁰ oraz lek przeciwdepresyjny¹¹ i przeciwbólowy.¹² Motyw aminoketonowy odnaleźć można również w strukturze związku SRI-20 (6), znanego także pod nazwą

ketoACE. Substancja ta jest stosowana w leczeniu chorób układu krążenia.¹³ Natomiast dwa inne aminoketony, bupropion (**7**) oraz amfepramon (**8**) wykazują działanie terapeutyczne w leczeniu otyłości.¹⁴



czuwaliczka jadalna



Rysunek 3. (-)-Katynonina oraz kalikogorginy: A, B i C.

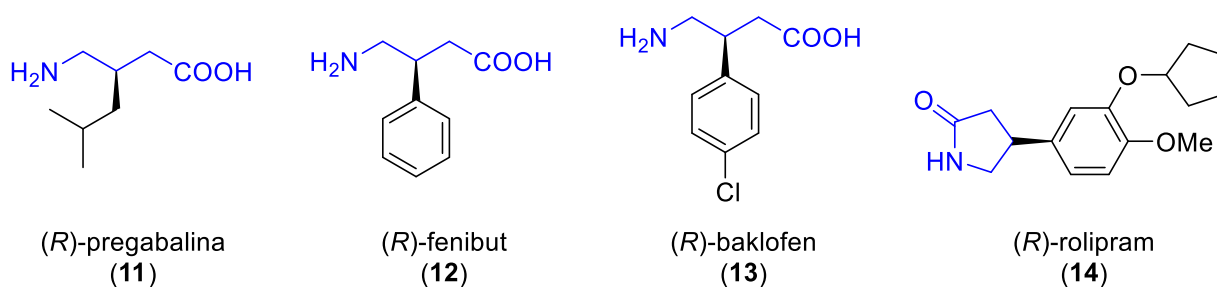
Jak wspomniałam, motyw α -aminoketonowy obecny jest także w strukturze rozmaitych związków pochodzenia naturalnego. Przykładem może być (-)-katynonina (Rys. 3, **9**),¹⁵ pozyskiwana z liści czuwaliczki jadalnej (*Catha edulis*) i wykazująca właściwości psychoaktywne.¹⁶ Natomiast substancje z grupy kalikogorgin (A, B lub C; **10**), wyizolowane z koralowca Gorgonii (*Calicogorgia sp.*),¹⁷ są alkaloidami, wykazującymi toksyczne

właściwości względem ślimaka morskiego z gatunku rozkolcowatych.¹⁸ α -AK to także cenne substraty i bloki budulcowe w syntezie organicznej. Obecność zarówno grupy karbonylowej, jak i aminowej stwarza możliwość wykorzystania ich w syntezie zarówno pięcio-¹⁹ jak i sześcioczłonowych²⁰ aromatycznych związków *aza*-heterocyklicznych, na przykład piroli,²¹ imidazoli²² czy pirazyn.²³ Natomiast redukcja grupy karbonylowej umożliwia uzyskanie 1,2-aminoalkoholi, kolejnej grupy niezwykle istotnych z chemicznego punktu widzenia związków bifunkcyjnych. Szczególnie cenne są enancjomerycznie czyste 1,2-aminoalkohole, które znalazły liczne zastosowania nie tylko jako bloki budulcowe w syntezie organicznej, ale również jako chiralne ligandy w kompleksach metali oraz pomocniki chiralne.²⁴

2.1.2. γ -Aminokwasy - znaczenie w chemii medycznej i syntezie organicznej

Drugą klasą związków aminokarbonylowych, które stały się obiektem moich badań, są γ -aminokwasy (γ -AA). Najprostszym, a jednocześnie najbardziej znanym przedstawicielem tej grupy związków bifunkcyjnych jest kwas γ -aminomasłowy (GABA). W ludzkim organizmie związek ten odgrywa kluczową rolę związaną z wygaszaniem aktywności neuronów.²⁵ Niedobory GABA prowadzą do powstawania licznych zaburzeń neurologicznych jak

również chronicznego bólu.²⁶ Co ciekawe, suplementacja GABA w postaci preparatów doustnych ma słabe działanie terapeutyczne. Z uwagi na wysoką polarność, GABA charakteryzuje się słabą mobilnością przez barierę krew-mózg.²⁷ Z uwagi na to γ -aminokwasowe analogi GABA o obniżonej polarności stały się ważnym celem badań nad ich bioaktywnością i biodostępnością, a co za tym idzie, również celem syntetycznym rozlicznych grup badawczych. Warto przy tym nadmienić, że terapie oparte γ -AA, analogach GABA, okazały się niezwykle skuteczne w leczeniu szeregu chorób ośrodkowego układu nerwowego, na przykład choroby Huntingtona²⁸ czy epilepsji.²⁹ Jednym z najlepiej poznanych i szeroko stosowanym analogiem GABA, jest pregabalina (Rys. 4, **11**). Związek ten cechuje się wyższą lipofilowością, tak jak β -arylo podstawione pochodne GABA, takie jak (*R*)-fenibut (**12**),³⁰ (*R*)-baklofen (**13**)³¹ oraz laktam (*R*)-rolipram (**14**).³²



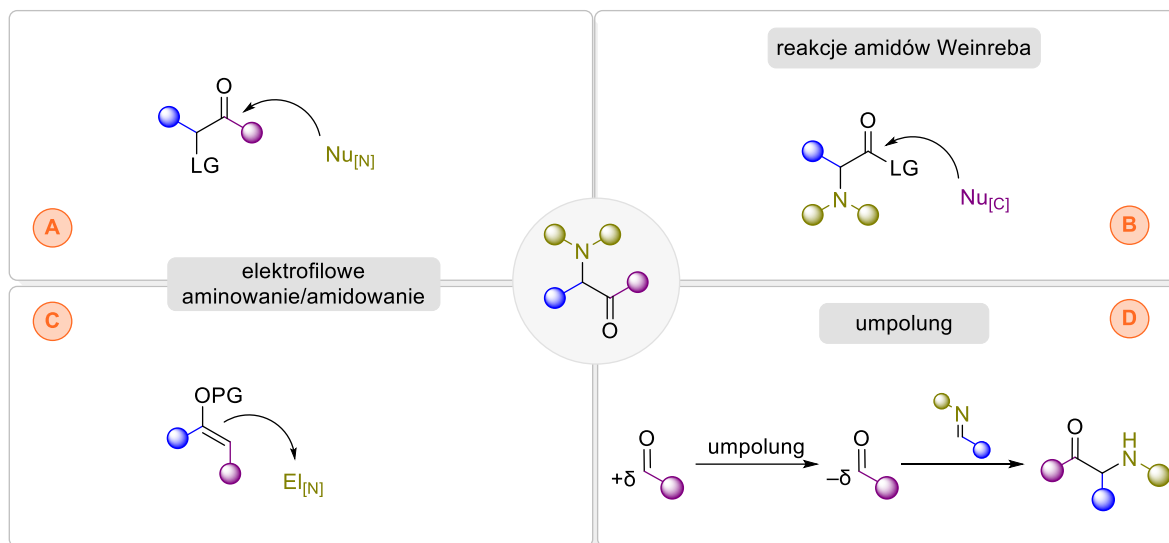
Rysunek 4. Wybrane substancje bioaktywne posiadające strukturalny motyw γ -aminokwasu.

2.2. Metody syntezy α -aminoketonów i γ -aminokwasów

Istotne znaczenie α -aminoketonów i γ -aminokwasów dla chemii medycznej oraz poszukiwania i opracowywania nowych substancji czynnych, było i ciągle jest siłą napędową ciągłych badań nad obydwoma klasami związków bifunkcyjnych. Jak zawsze kluczowymi kryteriami są wydajność syntezy, chemoselektywność oraz stereoselektywność. Z uwagi na mnogość rozwiązań oraz ograniczone ramy niniejszej rozprawy skupię się jedynie na głównych strategiach ich syntezy.

Zarówno w przypadku α -aminoketonów i γ -aminokwasów strategie te można podzielić na metody pośrednie, bazujące na standardowej pre-aktywacji wyjściowej cząsteczki z następczą transformacją grupy lub grup funkcyjnych, oraz metody bezpośrednie, doskonale wpisujące się w ideę realizowanej w oparciu o strategię późnej funkcjonalizacji (z ang. *late-stage functionalization*, LSF) co przekłada się na ograniczenie ilości kroków syntetycznych niezbędnych

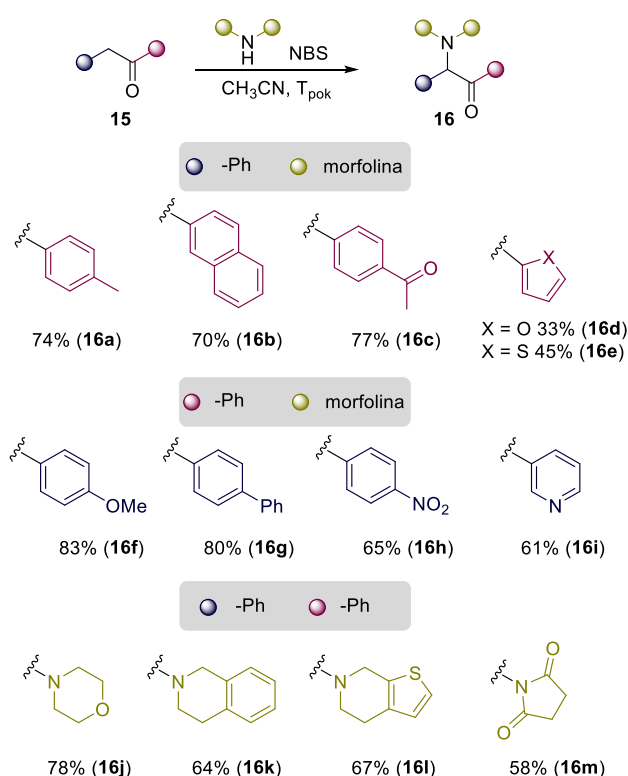
do uzyskania docelowej cząsteczki, dywersyfikację strukturalną uzyskiwanych produktów, oraz ogólną efektywność syntezy.



Schemat 4. Podstawowe strategie otrzymywania α -aminoketonów.

2.2.1. Strategie syntezy α -aminoketonów

Na schemacie 4 zaprezentowałam podstawowe pośrednie strategie syntetyczne umożliwiające tworzenie rdzenia związków α -aminoketonowych.

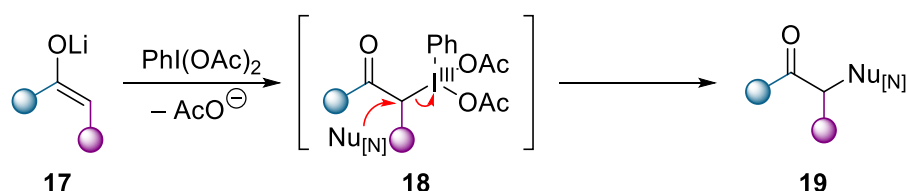


Schemat 5. Dwuetapowa synteza α -AK poprzez reakcję substytucji nukleofilowej do *in situ* tworzonego α -bromoketonu.

Najprostszą metodą syntezy α -aminoketonów jest wprowadzenie grupy aminowej do ketonu posiadającego grupę opuszczającą w pozycji α na drodze reakcji substytucji nukleofilowej z udziałem nukleofila azotowego (Schemat 4a).³³ Rolę grupy odchodzącej (LG) może pełnić zarówno halogen (-Cl, -Br, -I) jak i pseudohalogen, na przykład tosyłan lub mesyłan. Często realizacja tej strategii jest dwuetapowa i obejmuje syntezę α -halo ketonu z następczą reakcją

substytucji, realizowaną w tym samym naczyniu reakcyjnym. Typowymi elektrofilowymi czynnikami α -halogenującymi są: NBS,³⁴ NIS,³⁵ chloroaminy³⁶ oraz jodki (np. TBAI) w obecności utleniacza.³⁷ Podczas substytucji nukleofilowej grupa odchodząca zostaje związana obecną w mieszaninie reakcyjnej zasadą w formie soli, dlatego też metoda ta cechuje się niską ekonomią atomową. Podstawowymi nukleofilami są np. 1° i 2° aminy,³⁸ amidy,³⁹ sulfamidy,⁴⁰ jon azydkowy.⁴¹ Przykład syntezy α -aminoketonu poprzez substytucję nukleofilową α -bromo ketonu, wygenerowanego *in situ*, zaproponował Kumar (Schemat 5).³⁴ Pierwszym etapem syntezy jest reakcja pomiędzy enolizującym ketonem (**15**) i NBS; w następnym kroku, do uzyskanego w jej wyniku 2-bromoketonu została dodana amina. Wydajności tej dwuetapowej reakcji są wysokie. Ponadto zakres stosowalności w odniesieniu do substratów jest bardzo szeroki, co umożliwiło Autorom przytoczonej pracy uzyskać obszerną pulę strukturalnie zróżnicowanych α -AK (**16a-m**). Niewątpliwą zaletą tej metody jest także dostępność wyjściowych ketonów, czy to uzyskiwanych w oparciu o standardową syntezę lub po prostu dostępnych handlowo.

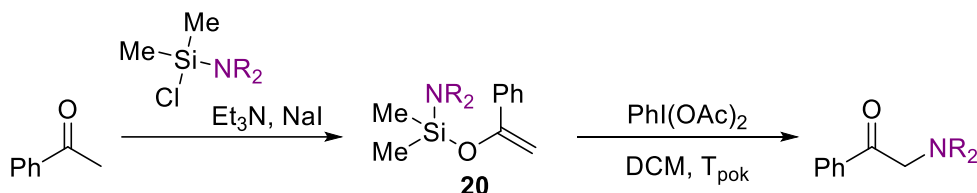
Interesującym wariantem opisanej powyżej reakcji substytucji nukleofilowej jest proces wykorzystujący hiperwalencyjne związki jodu(III) (Schemat 6). Dzięki ich silnym właściwościom elektrofilowym reagenty te zdolne są do reakcji z enolanem **17**, tworząc pośrednio α -jodoketon **18**, który następnie reaguje z *N*-nukleofilem dając produkt reakcji S_N2 (**19**).⁴²



Schemat 6. Mechanizm aktywowania enoli poprzez hiperwalencyjne związki jodu.

Ciekawą modyfikację zaprezentowanej na schemacie 3 strategii zaproponował zespół Wirtha.⁴³ Opracowana przez nich procedura, zakłada zintegrowanie nukleofila z cząsteczką enolu. W tym celu autorzy zsyntezowali serię sililowych eterów enoli typu **20** (Schemat 7), w których atom krzemu połączony był z dodatkową z grupą aminową. W rezultacie, jeden koniec tego podstawnika pełnił rolę nukleofuga, drugi z kolei był nukleofilem, natomiast cały proces przebiegał wewnątrzcząsteczkowo. W ten sposób autorzy uzyskali szereg α -aminoketonów, w tym także cyklicznych. Chociaż hiperwalencyjne związki jodu cieszą się dużą popularnością z uwagi na ich reaktywność czy

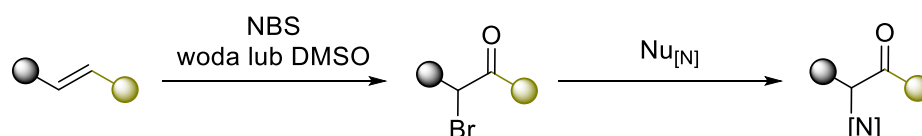
łagodne warunki reakcji z ich udziałem, to mają także wady. Najistotniejszą jest oczywiście konieczność stosowania stechiometrycznych ilości tych reagentów, co automatycznie niesie za sobą konieczność usunięcia ubocznie powstającego jodobenzenu.



NR ₂	Nu	Wyd. [%]
NEt ₂	NEt ₂	94
NHTs	NHTs	67
N(TMS)Ts	N(TMS)Ts	92
N(TMS) ₂	N(TMS) ₂	86

Schemat 7. Wykorzystanie modyfikowanych sililowych eterów enoli w syntezie α -AK-ów.

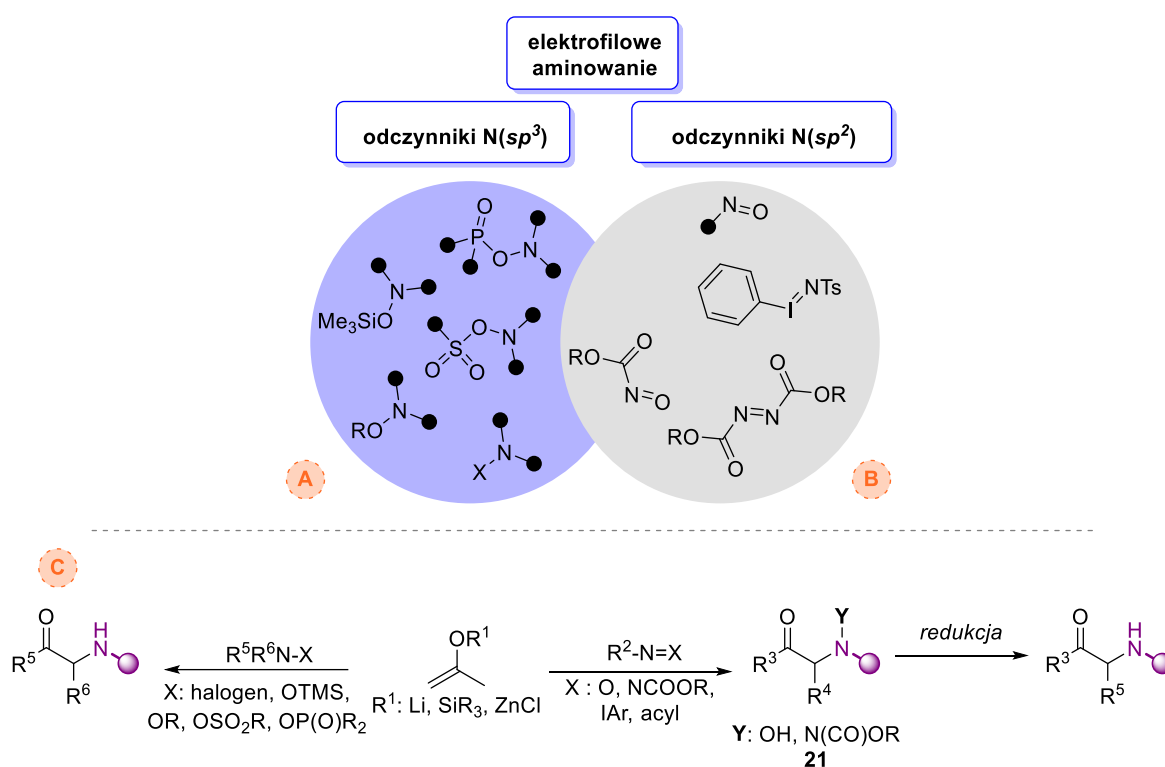
W dotychczas dyskutowanych przypadkach ugrupowanie ketonowe obecne było już w strukturze substratu, a więc miało niejako charakter endogeny. Jednakże, strategię opartą na reakcjach S_N2 α -halo ketonów można jeszcze bardziej uogólnić, gdy jako substratów użyje się alkenów⁴⁴ albo alkinów.⁴⁵ Jak przedstawiłam na schemacie 8, związki nienasycone, na przykład alkeny, w obecności NBS i egzogenego źródła atomu tlenu (np. H₂O, DMSO) można prosto przekształcić w odpowiednie halohydryny lub α -halo enole, będące prekursorami α -halo ketonów, które jak to już przedstawiłam, można dalej przekształcić w α -AK-y. Potencjał tej metody leży w możliwości dywersyfikacji źródeł substratów do syntezy wspomnianej klasy związków, kosztem niskiej ekonomii atomowej, gdyż użycie NBS wiąże się z tworzeniem ubocznie stechiometrycznej ilości sukcynoimidu.



Schemat 8. Synteza α -aminoketonów z alkenów.

Odwrotnym podejściem do dotychczas zaprezentowanej strategii jest wykorzystanie reagentów posiadających elektrofilowy atom azotu i poddanie

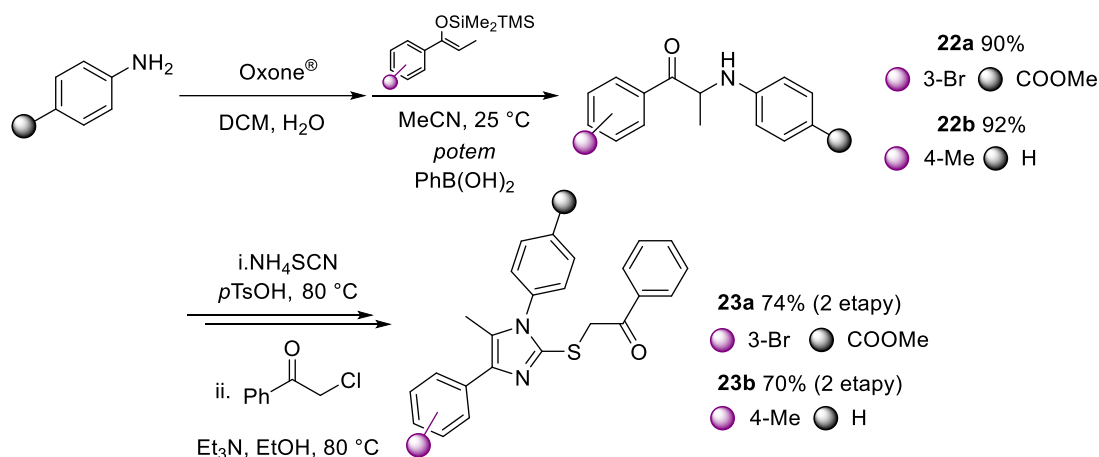
ich reakcji z elektronodonorowymi enolami i ich pochodnymi. Reakcje te noszą miano elektrofilowego aminowania, choć należy zaznaczyć, że w zależności od typu stosowanego odczynnika elektrofilowego, sam proces może przebiegać poprzez mechanizm substytucji albo addycji. Ten pierwszy dotyczy reakcji aminowania $N(sp^3)$ -elektrofilowymi odczynnikami takimi jak *N*-haloaminy oraz *N*-halokarbaminiany (Schemat 9A).⁴⁶ Natomiast w drugim przypadku wykorzystuje się reagenty typu $N=X$, na przykład nitrozo związki,⁴⁷ azodikarboksylany,^{47c} czy iminojodany (Schemat 9B).⁴⁸ Niestety, w tych przypadkach koniecznym jest przeprowadzenie dodatkowego etapu redukcji, aby przekształcić powstałą pochodną hydroksyloaminy lub hydrazyny (**21**) w docelowy α -aminoketon (Schemat 9C).⁴⁹



Schemat 9. Addycja enolanów i eterów enoli do nitrozo- i diazozwiązków.

Istotną wadą tego podejścia jest konieczność operowania nietrwałymi i toksycznymi związkami, w szczególności związkami nitrozowymi, co wymaga zachowania szczególnych środków ostrożności. W ostatnich latach opracowano szereg wariantów katalitycznych,⁵⁰ w których związki nitrozowe wytwarzane są *in situ*, co pozwala na zminimalizowanie ekspozycji na kontakt z nimi. Mimo to nadal przynajmniej część substratów wymaga wstępnej pre-funkcjonalizacji poprzez utlenienie aminy. To podejście dobrze ilustruje fragment syntezy α -aminoketonów **22** z wykorzystaniem reakcji nitrozoaldolowej (Schemat 10)

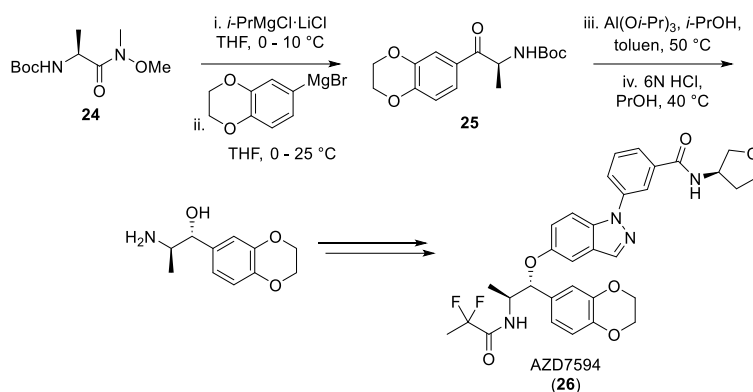
w warunkach opracowanych przez grupę Baidya'ego.⁵¹ Uzyskane związki są prekursorami w syntezie substancji wykazujących aktywność przeciwbakteryjną i przeciwgrzybiczną (**23**).⁵² Reakcje te można z powodzeniem prowadzić w wariacie enancjoselektywnym;⁵³ często stosowanym w tym przypadku induktorem asymetrii jest chiralny kompleks metalu (na przykład srebra z ligandami typu BINAP) lub chiralny organokatalizator, na przykład ((*S*)-(-)-5-(2-pyrolidinylo)-1*H*-tetrazol).⁵⁴



Schemat 10. Wykorzystanie reakcji nitrozoaldolowej w syntezie α -AK prekursorów potencjalnych leków przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych.

Przedstawione dotychczas strategie zakładały wprowadzenie atomu azotu do cząsteczki już posiadającej w swej strukturze ugrupowanie karbonylowe. Alternatywną ścieżką może być bezpośrednie wykorzystanie związku posiadającego już obie grupy funkcyjne z czego jedna z nich jest prekursorem grupy karbonylowej. Takie podejście umożliwia przeprowadzenie dywersyfikacji struktury produktu na etapie transformacji wspomnianej grupy pośredniej. Dogodnymi substratami w tym przypadku są α -aminokwasy. Aktywacja grupy karboksylowej, na przykład poprzez przekształcenie jej w odpowiedni amid Weinreba (np. **24**), pozwala na jej przekształcenie w odpowiedni keton (np. **25**) na przykład w wyniku reakcji z odczynnikiem Grignarda lub Gilmana.⁵⁵ Takie podejście wykorzystano między innymi w zaprezentowanej na schemacie 11 syntezie glukokortykoidu AZD7594 (**26**), związku będącego lekiem przeciwzapalnym.⁵⁶ Zaletą tej strategii jest dostępność substratów, tj. wspomnianych aminokwasów. Co więcej, z uwagi na to, że większość z nich może być chiralna, otwiera to możliwość syntezy optycznie czynnych produktów. Niestety w praktyce metoda ta napotyka się szereg problemów. Po pierwsze, konieczność pre-aktywacji kwasu wydłuża syntezę o kolejny etap. Dodatkowo, natura odczynników nukleofilowych, które

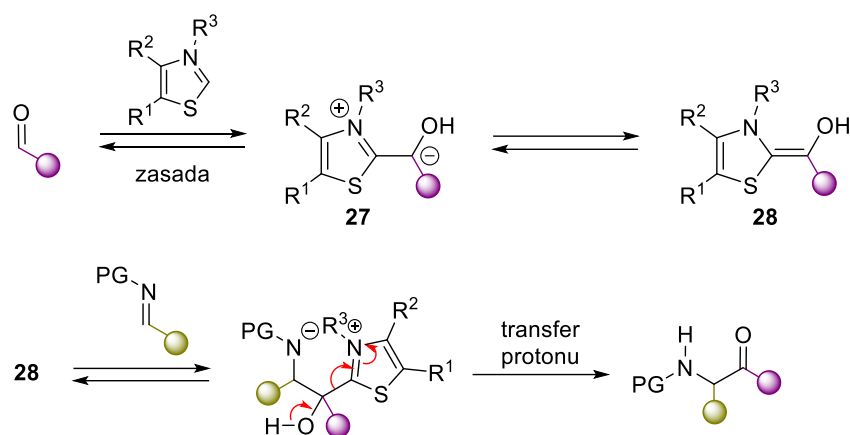
charakteryzują się ograniczoną kompatybilnością z grupami funkcyjnymi o charakterze elektrofilowym. Wspomniane nukleofile mogą również być odpowiedzialne za częściową lub całkowitą racemizację centrum stereogenicznego obecnego w substracie a także w produkcie. Niestety, w przypadku niektórych aminokwasów taki sam proces może przebiegać również na etapie tworzenia amidu Weinreba lub jego analogów.⁵⁷



Schemat 11. Przykład zastosowania amidów Weinreba (**24**) w syntezie α -aminoketonów.

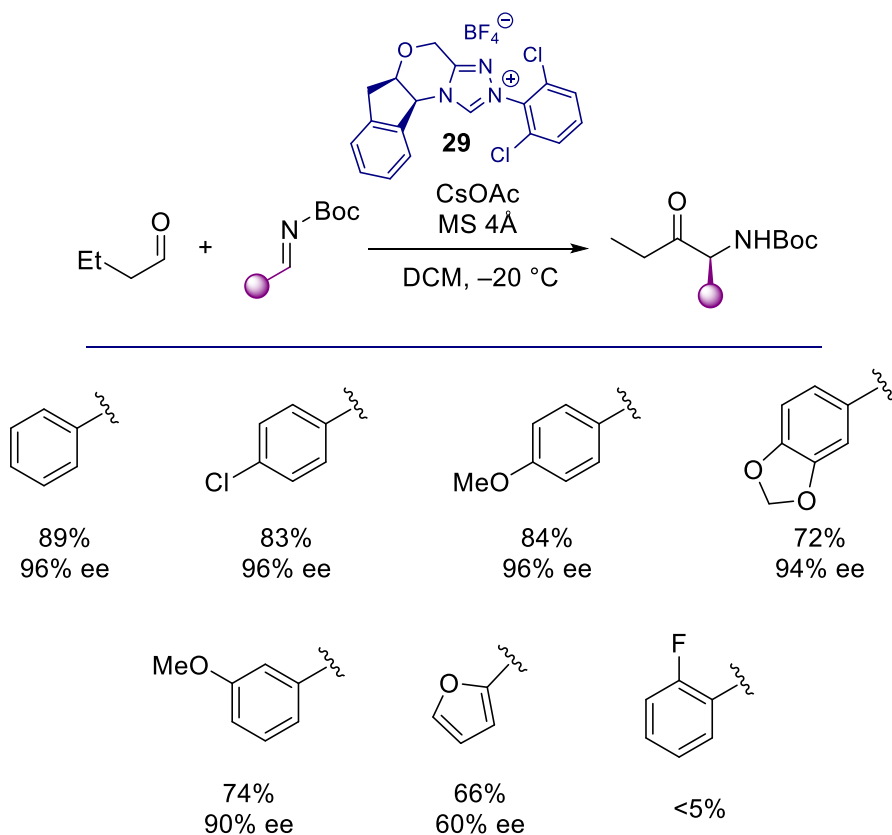
Z retrosyntetycznego punktu widzenia α -AK-y można uzyskać także poprzez utworzenie wiązania C-C pomiędzy iminą, a nukleofilowym syntonem grupy karbonylowej (anionem acylowym).⁵⁸ Użycie takiego syntonu wymaga oczywiście odwrócenia naturalnej polarności związków karbonylowych poprzez tak zwane ich przebiegunowanie, a więc odwrócenie naturalnej polarności, znane też pod terminem *umpolung*.⁵⁹

Typowym sposobem realizacji strategii *umpolung* w przypadku syntezy α -aminoketonów jest przekształcenie aldehydów w związki Breslowa (**27/28**) w wyniku reakcji tych pierwszych z *N*-heterocyklicznymi karbenami (NHC) (Schemat 12).⁶⁰ Karben generowany jest zwykle *in situ* z odpowiedniej soli działając na nią zasadą, w formalnym procesie kondensacji *aza*-benzoinowej.⁶¹ Dzięki różnicy w reaktywności pomiędzy aldehydem, a iminą, reakcja aldehydu z karbenem jest chemoselektywna. Z uwagi na to karben jest odzyskiwany w procesie, reakcja zwykle prowadzona jest w wariacie katalitycznym.



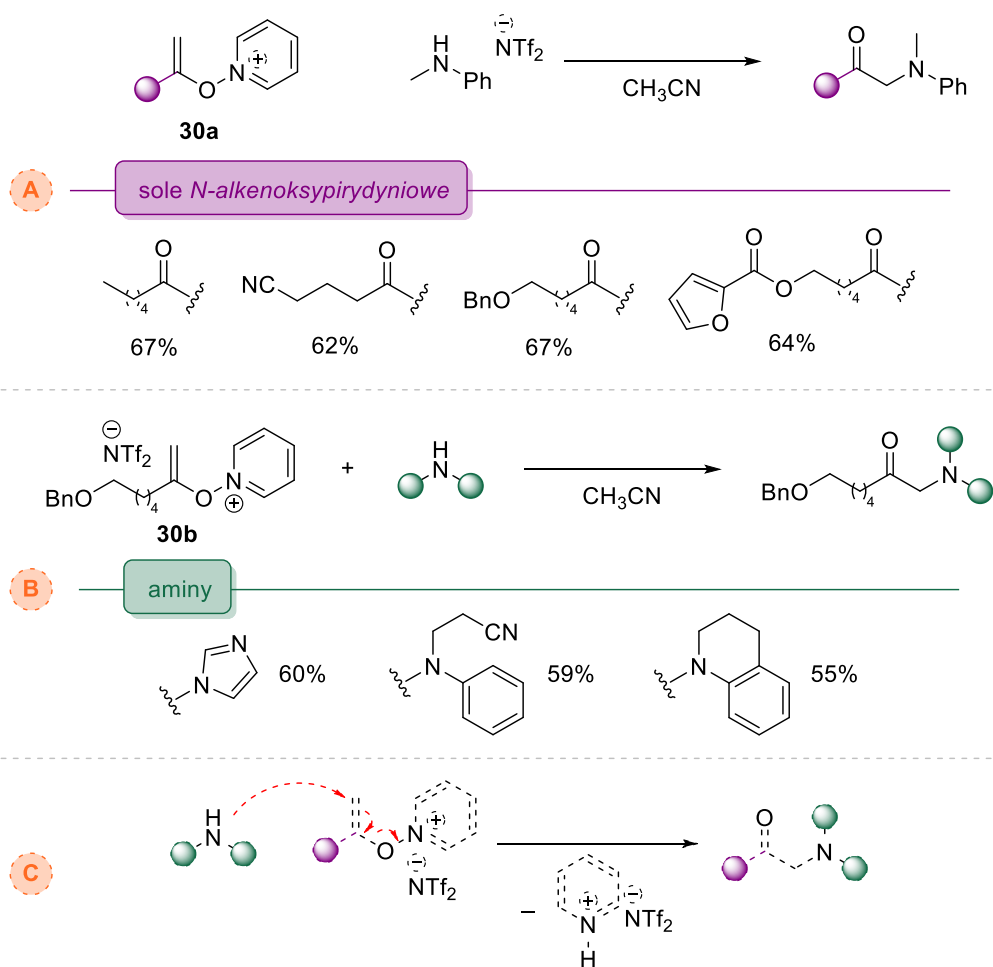
Schemat 12. Kondensacja *aza*-benzoinowa.

Kondensację *aza*-benzoinową można realizować również w wariacie asymetrycznym. Przykładem mogą tu być prace zespołu Rovisa, gdzie w celu uzyskania indukcji asymetrycznej wykorzystano chiralny *N*-heterocykliczny karben generowany z soli **29** (Schemat 13). Nie dość, że reakcja syntezy 2-podstawionych α -aminoketonów przebiega z wysoką wydajnością, to uzyskane produkty odznaczają się wysokim nadmiarem enancjomerycznym.⁶²



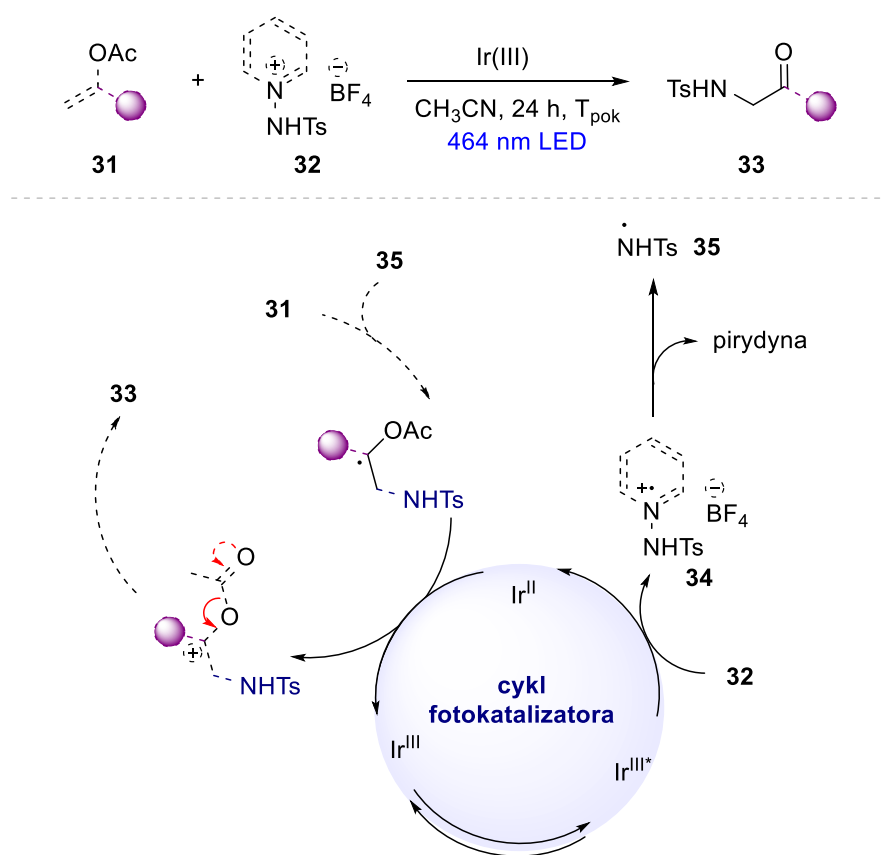
Schemat 13. Enancjoselektywna reakcja kondensacji *aza*-benzoinowej.

Innym przykładem realizacji koncepcji *umpolung* w syntezie α -AK-ów jest przebiegunowanie enolanów umożliwiające ich reakcje z aminami lub ich prekursorami (np. TMS-N₃).⁶³ W przedstawionym poniżej przypadku zmiana natywnej reaktywności następuje poprzez zastąpienie enolu lub enolanu odpowiednią solą *N*-alkenoksyperydiniową **30** (Schemat 14).⁶⁴ Elektrofilowe właściwości soli **30** są rezultatem obecności słabego wiązania N-O w *N*-tlenku pirydyny.⁶⁵ Na skutek ataku aminy następuje transfer elektronów od wiązania podwójnego do atomu tlenu, co prowadzi do dysocjacji wiązania N-O z odejściem pirydyny. Wyjściowe sole otrzymuje się w reakcji *N*-tlenków pirydyny z odpowiednim alkinem, prowadzonej w warunkach kwaśnych.⁶⁶ Konieczność stosowania kwasu jako katalizatora reakcji syntezy soli *N*-alkenoksyperydiniowych wyklucza niestety możliwość zastosowania w wariacie one-pot aminy jako nukleofila, gdyż w tych warunkach jest dezaktywowana na skutek protonowania.



Schemat 14. Synteza α -aminoketonów poprzez aminowanie soli *N*-alkenopirydiniowych.

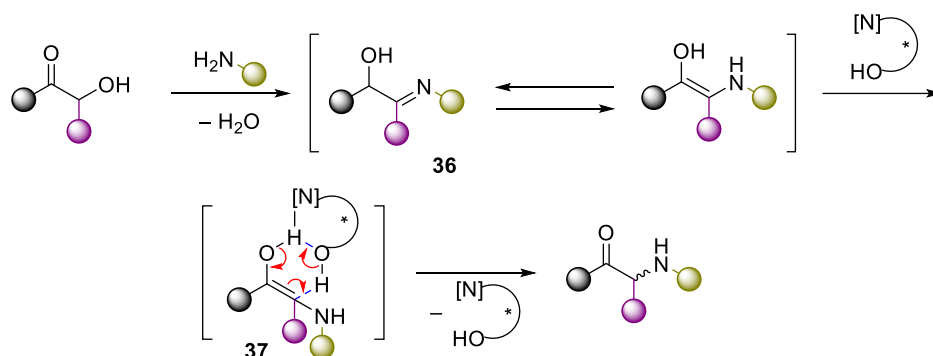
Omówiony przeze mnie przed chwilą polarny wariant reakcja enolanów z aminami może zostać także zrealizowany w warunkach fotokatalitycznych, a taką procedurę opracowała grupa Chenga (Schemat 15).⁶⁷ W obecności wzbudzonego fotokatalizatora Ir, sól typu **32** ulega utlenieniu dając kationorodnik **34**, który następnie fragmentuje z uwolnieniem rodnika sulfamidylowego **35**. Ten ostatni, reagując z estram enolu **31**, daje rodnik, który w wyniku utlenienia przekształca się w karbokation. Rozpad tego ostatniego prowadzi do uzyskania docelowego aminoketonu **33**. Wadą tego podejścia jest niska ekonomia atomowa, gdyż tworzeniu się *N*-centrycznego rodnika z *N*-Ts-zabezpieczonej soli 1-aminopirydyniowej towarzyszy powstawanie stechiometrycznych ilości pirydyny.



Schemat 15. Fotochemiczne sulfonamidowanie acetylowanych enoli.

Rzadziej stosowaną, niemniej jednak ciekawą, metodą syntezy α -AK jest reakcja przegrupowania Heynsa-Amadoriego (Schemat 16).⁶⁸ Reakcja ta polega na sekwencji przegrupowań protonu w ramach tautomerii imino-enaminowej oraz keto-enolowej z udziałem α -hydroksyimin (**36**). Związki te syntezuje się *in situ* z α -hydroksyketonu w tym samym naczyniu. Za stereospecyficzność tej

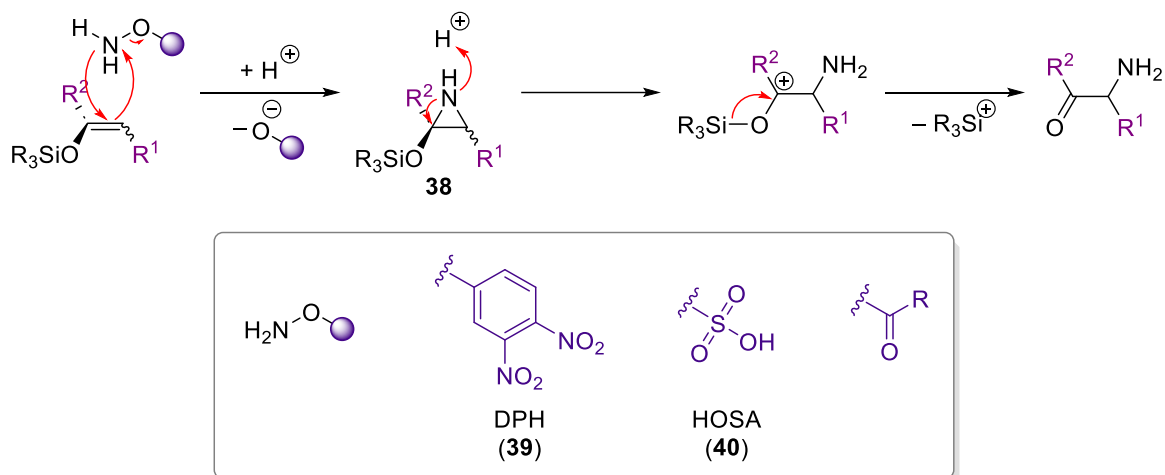
reakcji odpowiada katalizator, który dokoordynowuje się do cząsteczki substratu, tworząc sześcioczłonowy addukt **37**.



Schemat 16. Przegrupowanie Heynsa-Amadoriego.

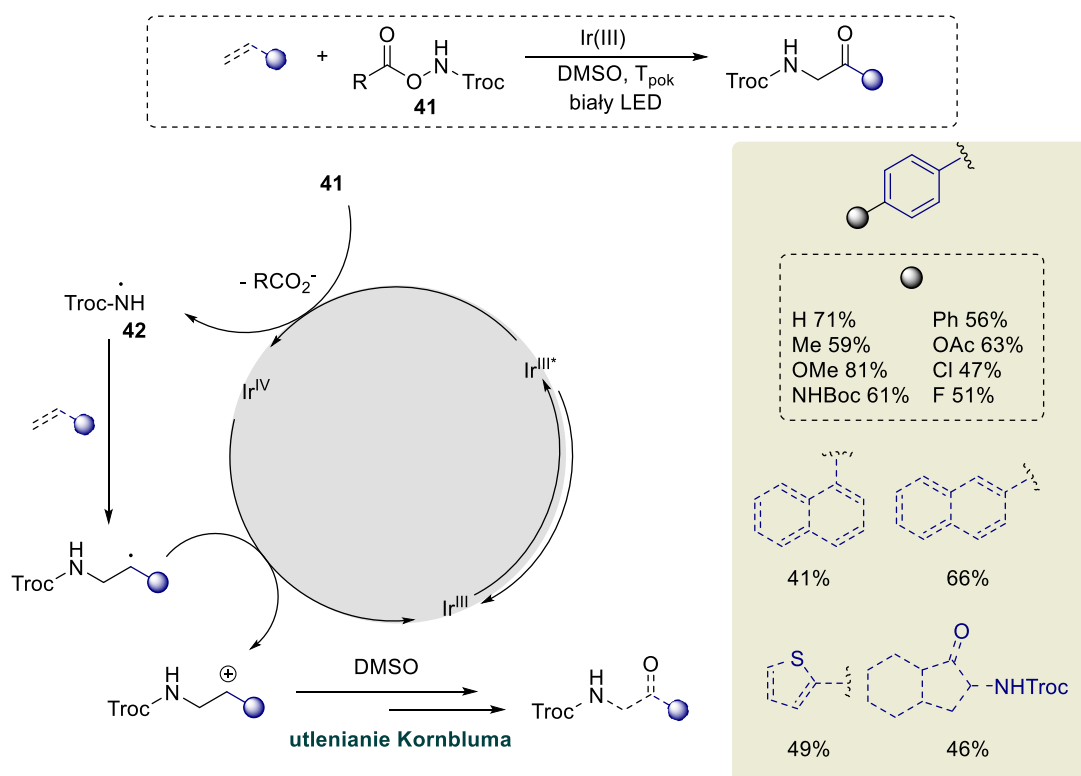
Warto wymienić jeszcze jeden wariant syntezy α -AK-ów oparty na *aza*-wersji reakcji utleniania Rubottoma (Schemat 17). W klasycznym wariacie tej reakcji, sililowy eter enolu poddaje się reakcji epoksydowania w środowisku kwaśnym, aby uzyskać odpowiedni siloksy oksiran, który poddaje się dalszym przemianom. W *aza*-wariacie, najpierw enol poddaje się azirydynowaniu, a uzyskany produkt **38** poddaje reakcji przegrupowania i desililowania co prowadzi do utworzenia α -aminoketonu. Typowymi czynnikami azirydującymi są DPH (**39**) oraz HOSA (**40**), które są pochodnymi hydroosyloamin, a więc elektrofilowymi źródłami atomu azotu. Kürti odnotowuje, że bogate w elektrony alkeny nie wymagają użycia katalizatora; reakcja olefin ubogich w elektrony daje bardzo dobre rezultaty, kiedy przeprowadzana jest wobec katalitycznych ilości kompleksu miedzi bądź rodu.⁶⁹ Zaletą tej metody jest łatwość jej prowadzenia. Według literaturowego protokołu należy mieszać ze sobą kolejno źródło atomu azotu, zasadę (1.5 ekw., np. *N,N*-diizopropylloetyloaminę) oraz sililowy eter enolu w heksafluoro-2-propanolu (HFIP). Niestety, ograniczeniem jest niska stabilność odczynników azirydujących (ze względu na słabą siłę wiązania N-O), co przekłada się na trudności w operowaniu nimi oraz niską wydajność. Warto zaznaczyć, że reakcję tę można realizować również w wariacie enancjoselektywnym, prowadząc ją w obecności chiralnego kompleksu rodu.⁷⁰

Ważną grupą substratów w reakcjach fotochemicznych są aminy i ich pochodne.⁷¹ O ile 1° czy 2° aminy mają skłonność tworzenia stabilnych rodników α -aminoalkilowych, to *N*-centryczne rodniki są bardzo reaktywne i łatwo wchodzą w szereg ścieżek syntetycznych.⁷²



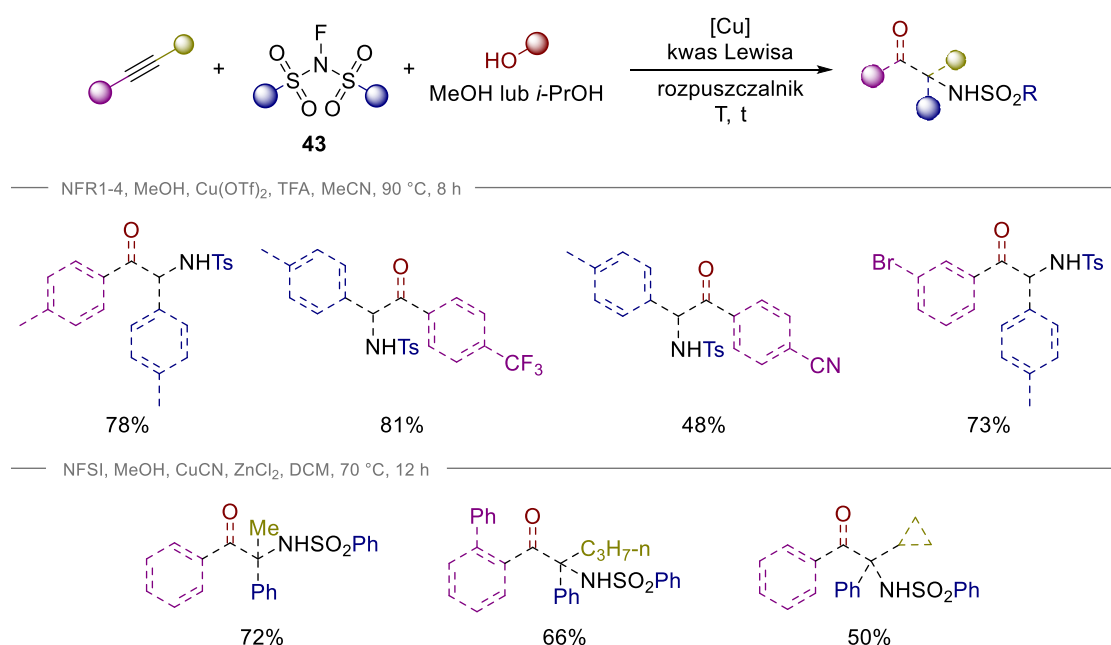
Schemat 17. Synteza α -AK-ów w reakcji utleniania *aza*-Rubottoma.

W opracowanej przez zespół Yu metodzie w syntezie α -aminoketonów (Schemat 18)⁷³ generowane *N*-rodniki (**42**) poddaje się reakcji addycji do alkenów. Substratami reakcji są najczęściej *O*-acetoksyloowane hydroksyloaminy (**41**) oraz bogate w elektrony nienasycone związki, na przykład: podstawione styreny, etenylonaftaleny, 1*H*-inden oraz tiofen. Dobór alkenów podyktowany jest koniecznością stabilizowania karbokationu. Ostatnim etapem jest addycja cząsteczki DMSO (wariant utleniania Kornbluma), która pełni rolę donora atomu tlenu.



Schemat 18. *O*-acetoksyloowane hydroksyloaminy jako substraty w syntezie α -AK-ów.

Grupa Zhanga opracowała kaskadową syntezę α -aminoketonów, którą rozpoczyna addycja *N*-rodnika do alkinu (Schemat 19).⁷⁴ Reakcja nie jest jednak inicjowana światłem jak w dotychczas omawianych przykładach, lecz jego wygenerowanie następuje w wyniku homolizy wiązania N-F w pochodnych NFSI (**43**). Etap ten zachodzi pod wpływem soli Cu(I). Produkty pośrednie ulegają szeregowi przegrupowań oraz mono elektronowemu utlenieniu pod wpływem zewnętrznego utleniacza (także pochodnych NFSI, dodanych do mieszaniny reakcyjnej w nadmiarze). Źródłem ugrupowania C=O jest natomiast alkohol.



Schemat 19. Multikomponentowa reakcja syntezy α -aminoketonów.

Współczesna chemia rodników oferuje więcej typów reaktywności niż wspomniane wcześniej reakcje addycji do wiązań wielokrotnych. Sprzęganiu rodników poświęconych jest wiele opracowań i procedur syntetycznych⁷⁵ rozwojowi tej techniki zawdzięczamy rozwiązanie licznych trudności syntetycznych. Ta procedura ma także zastosowanie w syntezie α -AK.⁷⁶

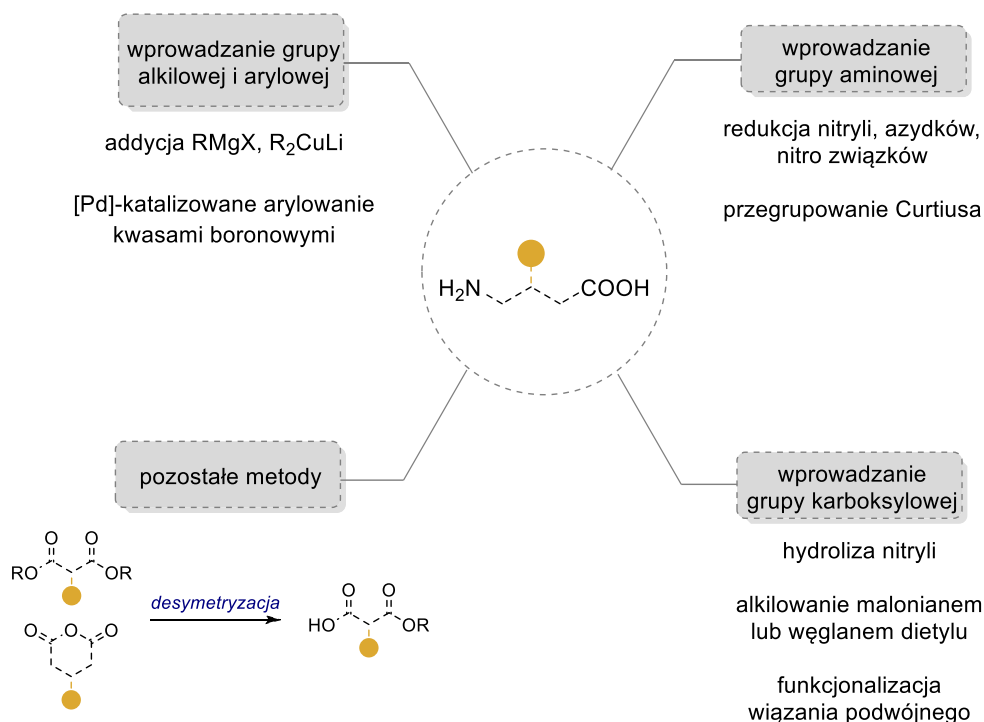
W klasycznym wariacie, reakcje sprzęgania katalizowane kompleksami palladu (Kumada, Suzuki, Stille, Hyiama) dają najlepsze wydajności produktów, jeżeli elektrofil i nukleofil są związkami nienasyconymi. Natomiast jeżeli jako nukleofile zastosujemy odczynniki metaloorganiczne, utworzone z odpowiednich halogenków alkilowych (np., odczynniki cynkoorganiczne w reakcji Negishiego), wydajności produktów zmniejszają się wraz ze wzrostem rzędowości wyjściowego halogenku alkilowego. Efekt ten spowodowany jest faktem, że dla C(sp³)-nukleofili, zamiast reduktywnej eliminacji, prowadzącej do

powstania finalnego produktu, dużo szybciej przebiega proces β -eliminacji prowadzący do alkeny i wodorku palladu. Proces ten nasila się wraz ze wzrostem rzędowości wyjściowego halogenu alkilowego, w rezultacie na przykład w przypadku 3° jest on dominującym. Dzięki odkryciu, że niektóre metale grup przejściowych (np. Ni, Cu, Au, Co, także Pd) są zdolne do występowania na nieparzystych stopniach utlenienia, pozwoliło to na opracowanie procedur sprzęgania elektrofilów z dowolnym źródłem rodnika alkilowego.⁷⁷

Pomimo dostępności szeregu strategii syntezy α -aminoketonów, posługiwanie się nimi wiąże się z licznymi utrudnieniami. Po pierwsze, substraty są najczęściej niedostępne handlowo. Jednym z powodów jest ich niestabilność termodynamiczna, skutkująca w osiągnięciu niskich wydajności z ich wykorzystaniem lub toksycznością, wybuchowością. Pośrednie metody ponadto prowadzą najczęściej do prekursorów α -aminoketonów – przekształcenie do finalnego produktu pociąga za sobą konieczność wykonania kolejnych etapów (np. redukcji azydków, nitroketonów czy hydroksyloamin).

2.2.2. Strategie syntezy γ -aminokwasów

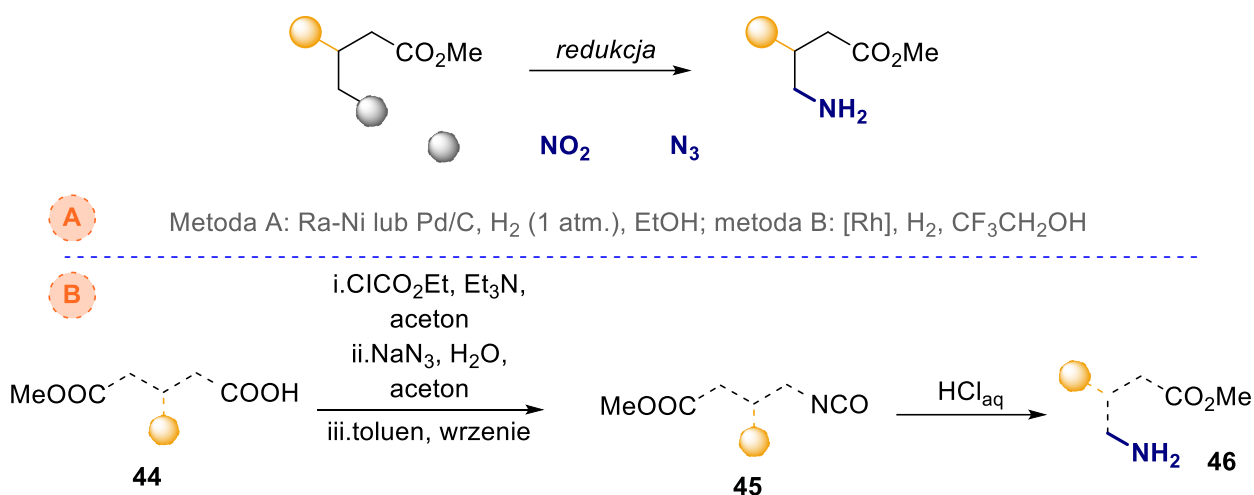
Jak nadmieniałam w poprzednim rozdziale, najprostszy przedstawiciel γ -aminokwasów (γ -AA), kwas γ -aminokarboksylowy (GABA) jest szeroko rozpowszechniony w przyrodzie. Jego naturalnymi źródłami są zielona herbata, ziarna soi, kielki brązowego ryżu oraz przetwory z kapusty.⁷⁸ Poza tym, jego wysokie stężenie znajduje się w mózgach ssaków, gdyż jak już wspomniałam, ten nieproteinogeny aminokwas pełni ważną rolę w regulacji funkcjonowania układu nerwowego. Zważywszy na wysokie zapotrzebowanie na γ -aminokwasy, opracowano liczne procedury ich syntezy. Jego rozliczne β -podstawione analogi, podobnie jak w przypadku omówionych wcześniej przez mnie α -AK-ów, otrzymuje się poprzez wprowadzanie kolejnych fragmentów strukturalnych i/lub transformację grup funkcyjnych. Klasyczne strategie syntezy γ -AA-ów przedstawiłam na schemacie 20.



Schemat 20. Klasyfikacja metod syntezy β -podstawionych γ -AA-ów.

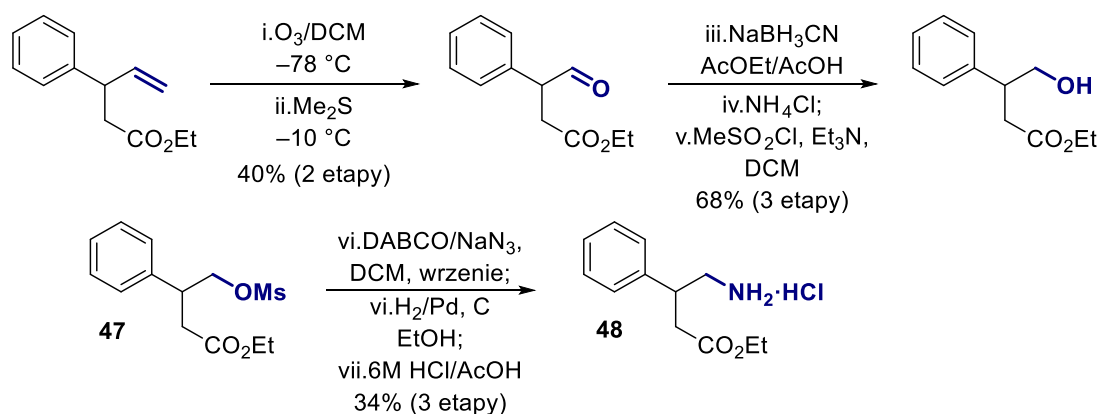
Typowymi prekursorami grupy aminowej w γ -AA-ch są grupy nitrylowa,⁷⁹ nitrowa⁸⁰ oraz azydkowa.⁸¹ Ich przekształcenie w grupę aminową odbywa się poprzez ich redukcję, np. za pomocą wodoru i wobec niklu Raney'a⁸² czy Pd/C ,^{81b, 81c} lub kompleksu rodu⁸³ (Schemat 21a). Równie popularnym rozwiązaniem jest przekształcenie grupy karboksylowej lub jej pochodnej (jak na przykład w przypadku 2-podstawionego kwasie 3-metoksy-3-oksopropanowym **44**) w izocyjanian w wyniku reakcji przegrupowania typu Curtiusa (Schemat 21b).^{81a, 84} Hydroliza powstającego izocyjanianu **45** prowadzi do wolnej aminy (**46**).

Reakcje te cechują się krótkim czasem trwania i wysoką chemoselektywnością. Niestety ich wadą jest wieloetapowość. Wspomniane grupy funkcyjne bowiem muszą także zostać najpierw wprowadzane do substratu.



Schemat 21. Redukcja grup: nitrylowych, nitrowych oraz azydkowych oraz przegrupowanie Curtiusa w syntezie γ -aminokwasów.

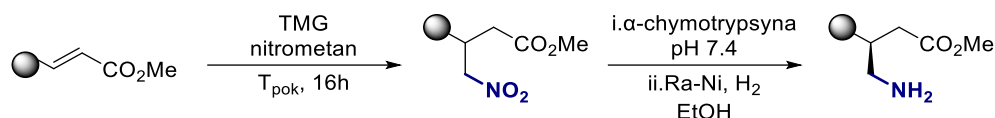
Typowym sposobem wprowadzania wymienionych grup funkcyjnych są reakcje substytucji nukleofilowej, wykorzystujące anion azydkowy^{81a, 81b} czy cyjankowy.^{81a} Grupą odchodzącą, tak jak wcześniej wspomniałam, może być atom Br, I czy ugrupowanie OMs. Idealnym przykładem obrazującym takie podejście w syntezie γ -AA jest przedstawiona na schemacie 22 synteza analogów GABA opracowana przez zespół Ostaszewskiego z ICHO PAN. Metoda ta bazuje na wprowadzeniu grupy azydkowej do związku **47**, a następnie katalitycznym uwodornieniu prowadzącym do wolnej aminy **48**.^{81c} Sama synteza *O*-mesylowanego alkoholu (**47**) jest procesem wieloetapowym, co stanowi główne utrudnienie w zastosowaniu tego podejścia.



Schemat 22. Wprowadzenie grupy azydkowej oraz jej redukcja.

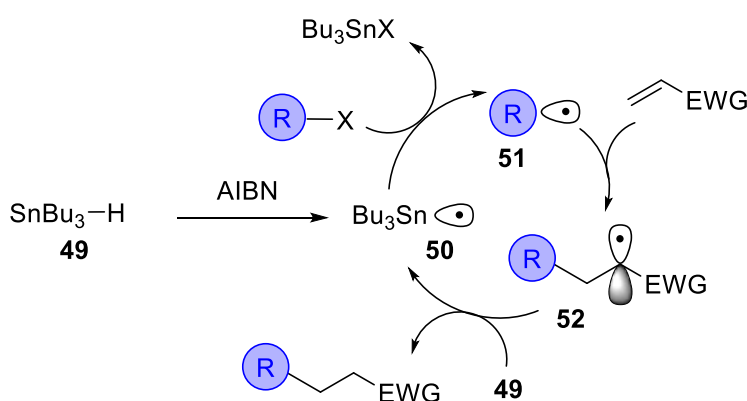
Najważniejszą rolę we wprowadzaniu wyżej wymienionych ugrupowań pełnią jednak reakcje addycji typu Michaela do 2-podstawionych pochodnych kwasu akrylowego. Rolę nukleofila najczęściej pełni anion utworzony z nitrometanu.^{80a, 80b} Felluga w pracy nad syntezą baklofenu, wykorzystał

reakcję alkilowania kwasu 4-chloro cynamonowego nitrometanem wobec zasady (1,1,3,3-tetrametyloguanidyny; TMG).⁸² Przedstawiona na schemacie 23 reakcja wprowadzania grupy nitrowej przeprowadzana jest w łagodnych warunkach.



Schemat 23. Alkilowanie kwasu 4-chloro cynamonowego za pomocą nitrometanu.

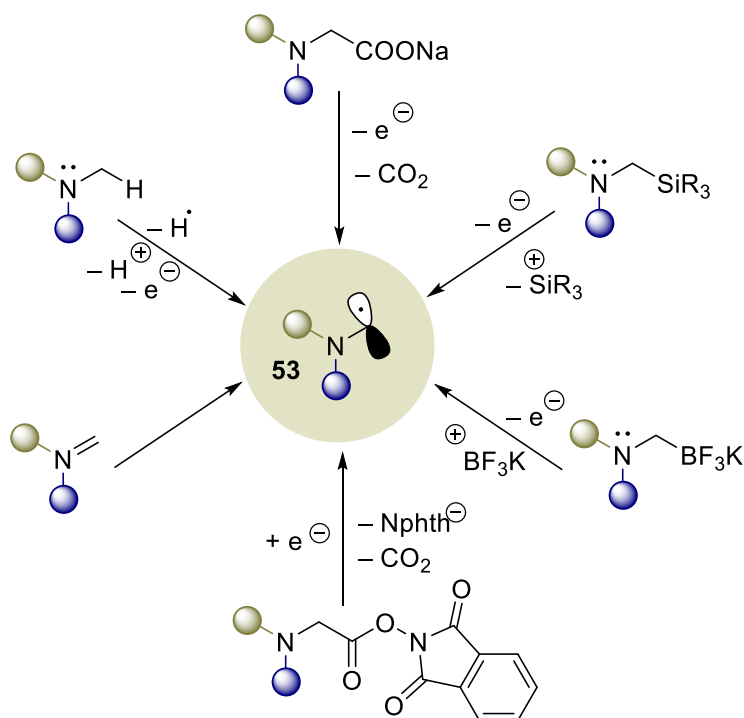
Bardzo podobny proces można zrealizować także w warunkach rodnikowej reakcji Giesego. W tym przypadku, dwuelektronowego odczynnika nukleofilowego wykorzystuje się generowany *in situ* rodnik, na przykład α -aminoalkilowy. Oczywiście, taka reakcja wymaga związku będącego prekursorem (źródłem) rodnika oraz układu inicjującego jego powstawanie. Standardowym inicjatorem stosowanym w reakcjach rodnikowych, a więc także w reakcji Giesego, była (i nadal jest) para reagentów *n*-Bu₃SnH/AIBN. W warunkach reakcji, inicjator (tutaj AIBN) ulega rozpadowi tworząc elektrofilowy rodnik zdolny do oderwania atomu wodoru od wodorku cyny. Tak powstały rodnik cynowy (**50**) reaguje z prekursorem właściwego rodnika, na przykład halogenkiem alkilowym. Rodnik **51** po przyłączeniu do olefiny tworzy kolejny elektrofilowy rodnik **52**, zdolny do oderwania atomu H od kolejnej cząsteczki wodorku cyny **49**, ponownie generując rodnik cynowy **50** (Schemat 24).⁸⁵



Schemat 24. Synteza γ -aminokwasów poprzez reakcję Giesego.

Obecnie wiele procedur generowania rodników nie wymaga stosowania metali ciężkich, wysokiej temperatury czy wysoce reaktywnych inicjatorów, a tym samym może być realizowana w dużo łagodniejszych warunkach.⁸⁶ Jedną

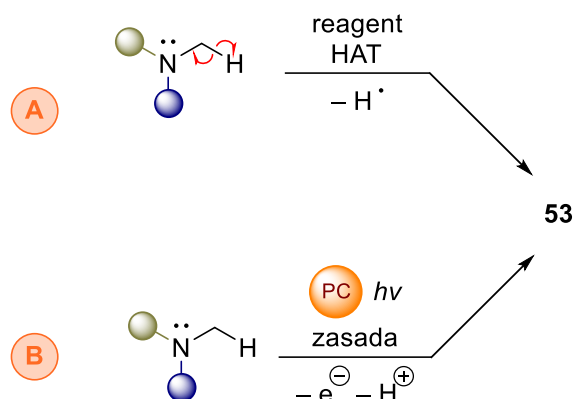
z możliwości jest wykorzystanie światła jako czynnika aktywującego odpowiednio dobrane reagenty.⁸⁷ Istotną zaletą tego podejścia jest szeroka dostępność prekursorów wspomnianych rodników α -aminoalkilowych (**53**), przy czym każda grupa substratów cechuje się inną reaktywnością, co przekłada się na odmienne warunki prowadzenia reakcji fotochemicznych. Reprezentatywne przykłady substratów oraz sposobów transformowania ich w rodniki α -aminoalkilowe zebrałam na schemacie 25.



Schemat 25. Wybrane prekursorzy rodnika α -aminoalkilowego.

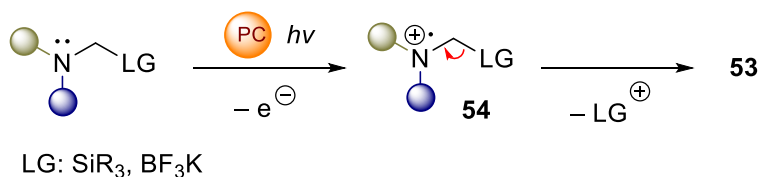
Bezpośrednią metodą tworzenia rodników **53** jest reakcja przeniesienia (transferu) atomu wodoru (z ang. *hydrogen atom transfer*, HAT) (Schemat 26a) polegająca na homolitycznym rozpadzie wiązania C-H pod wpływem reagentów wykazujących wyższe powinowactwo do atomu wodoru niż atom węgla. Rolę abstraktora atomu wodoru z pozycji α amin alifatycznych mogą pełnić związki nadtlenowe (np. *t*-BuOO \cdot), usztywnione aminy 3 $^\circ$ (np. chinuklidyna, a dokładnie jej utleniona forma)⁸⁸ jak również wzbudzone w spektrum promieniowania UV ketony.⁸⁹ Reagenty te są wysoce reaktywne i nieselektywne, dlatego obecność innych podstawników w substracie może prowadzić do przebiegu ubocznych reakcji. Alternatywną metodą jest jednoelektronowe utlenienie wyjściowej aminy z utworzeniem kationorodnika. W tak utworzonym indywiduum sąsiadujące z atomem azotu wiązanie C-H wykazuje sporą kwasowość ($pK_a \sim 8$),

tym samym łatwo ulega ono deprotonowaniu dając rodnik **53**.⁹⁰ Zaletą obu tych podejść jest dostępność substratów, a więc odpowiednich amin.



Schemat 26. Fotochemiczne metody generowania rodników aminoalkilowych: A) przeniesienie atomu wodoru (HAT), B) przeniesienie elektronu sprzężone z transferem protonu (PCET).

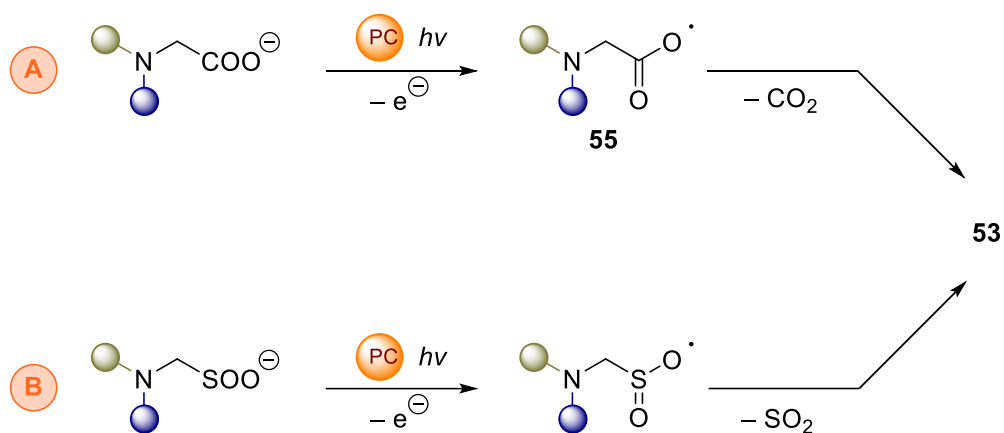
Alternatywną metodą generowania rodników α -aminoalkilowych jest wykorzystanie substratów posiadających w pozycji α względnie nietrwałe wiązania, na przykład C-Si⁹¹ lub C-B⁹² (Schemat 27). Siłą napędową tworzenia rodnika α -aminoalkilowego jest rozpad pośrednio tworzonego kationorodnika, na przykład **54**, w którym na skutek efektu β , następuje osłabienie wiązania C-Si.⁹³ Wadą tego podejścia jest niestety ograniczona dostępność tych odpowiednio aktywowanych związków. Przykład tworzenia tego typu rodników w warunkach fotochemicznych przedstawiony jest poniżej.



Schemat 27. Utlenienie i odejście grupy odchodzącej w α -sililoaminach i α -amino metylotrifluoroboranach.

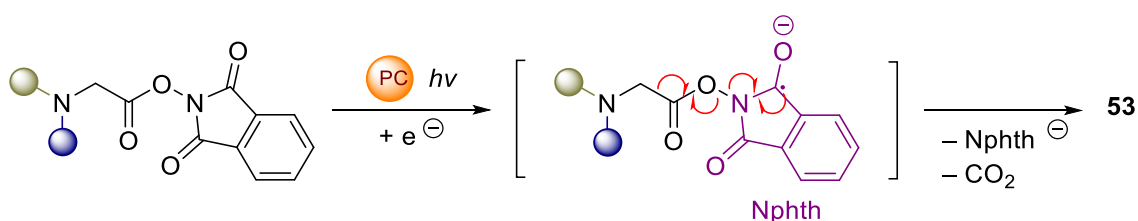
α -Aminokwasy i ich estry są cenioną grupą substratów także w reakcjach rodnikowych. Ich reakcje, przeprowadzane w warunkach katalizy fotoredoks przebiegają w stosunkowo łagodnych warunkach, co umożliwia przeprowadzenie modyfikacji w złożonych systemach, np. peptydach.⁹⁴ W warunkach fotokatalitycznych sole α -aminokwasów⁹⁵ łatwo ulegają utlenieniu dając rodnik karboksylowy **55**, który z kolei ulega fragmentacji (dekarboksylacji) z wydzieleniem CO₂ oraz utworzeniem rodnika α -aminoalkilowego

(Schemat 28a). W ten sam sposób fragmentują również sole kwasów α -aminosulfonowych,⁹⁶ a procesowi towarzyszy wydzielenie SO_2 (Schemat 28b). Wadą tego podejścia jest jej ograniczony zakres stosowalności.



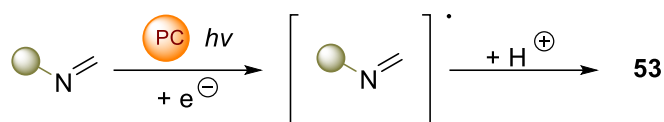
Schemat 28. Sole α -aminokwasów jako źródła rodników α -aminoalkilowych.

Specjalną grupę prekursorów stanowią tzw. *redoks aktywne estry* (RAE; Schemat 29), które w swej strukturze posiadają słabe wiązanie N-N. Pod wpływem ciepła,⁹⁷ światła UV⁹⁸ lub w wyniku reakcji fotoredoks w obecności fotokatalizatora⁹⁹ lub prądu¹⁰⁰ powstaje anionorodnik, który ulega fragmentacji z odejściem ftalimidu (w postaci soli) i CO_2 . Zaletą tego rozwiązania także jest możliwość zastosowania szeroko dostępnej puli aminokwasów, wykorzystując jednak inną reaktywność tych pochodnych. Poniższy schemat przedstawia mechanizm aktywowania redoks aktywnych estrów w warunkach fotochemicznych.



Schemat 29. Generowanie rodników α -aminoalkilowych z estrów *N*-hydroksyftalimidu.

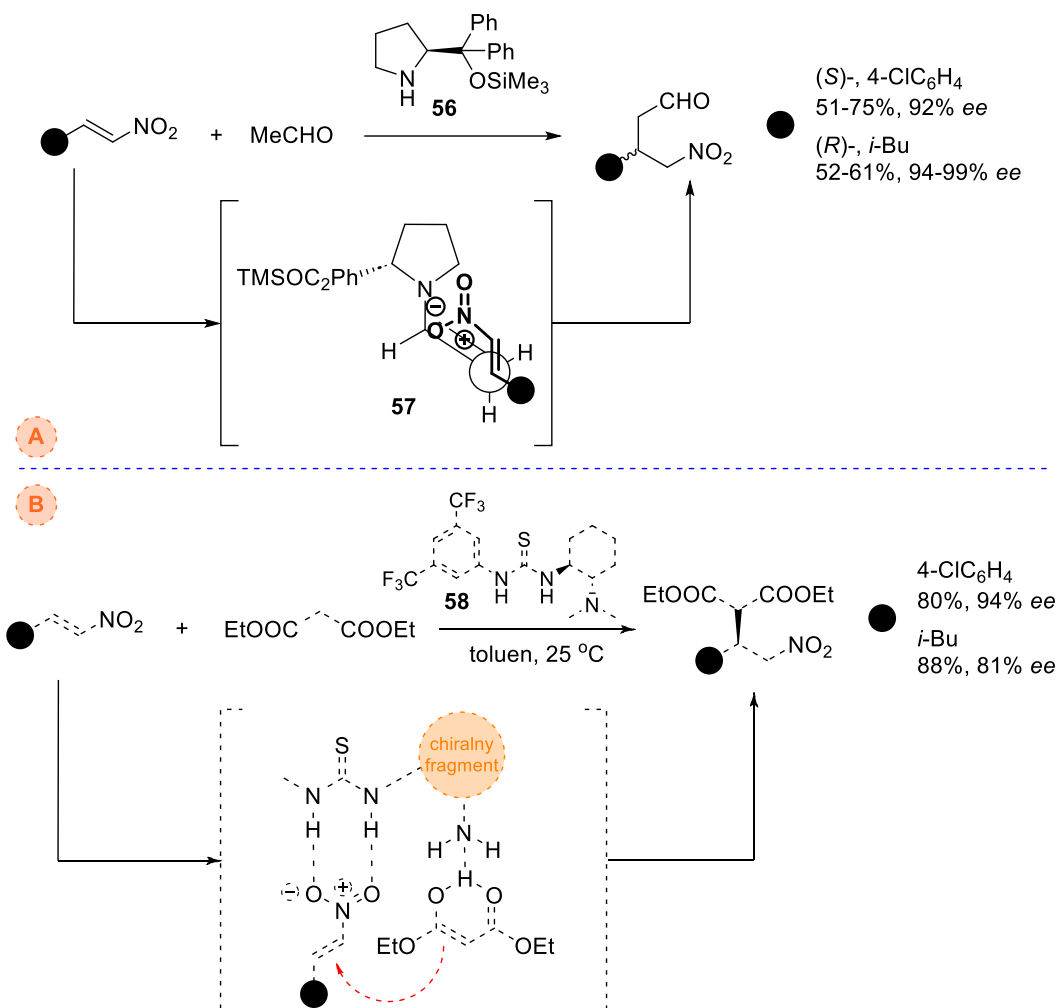
Ostatnią grupą substratów użytecznych w syntezie γ -aminokwasów są iminy.¹⁰¹ W ich przypadku, aktywacja jest procesem reduktywnym. Imina przyjmuje jeden elektron (w wyniku reakcji E_nT) oraz proton, których źródłem są np. estry Hantzsch (Schemat 30).¹⁰² Metoda ta jest godna uwagi, gdyż jest kolejną procedurą umożliwiającą przekształcenie prostych związków karbonylowych, będących prekursorem imin z bardziej złożone struktury.



Schemat 30. Redukcja imin w syntezie γ -AA-ów.

Wiele spośród aktywnych biologicznie γ -aminokwasów to cząsteczki chiralne posiadające co najmniej jedno centrum stereogeniczne. Tym samym istotnym aspektem ich syntezy jest możliwość kontroli tworzenia tych centrów odpowiednich etapach. Asymetryczna addycja Michaela jak również jej rodnikowy wariant (reakcja typu Giese'go) są dobrze znane. Niestety specyfika obu procesów sprawia, że uzyskanie bardzo dobrej indukcji asymetrycznej jest nie lada wyzwaniem. Problemem jest tu oczywiście struktura samego akceptora; reakcja addycji zachodzi w pozycji β , natomiast jedyna grupa na której możliwa jest „instalacja” induktora asymetrii znajduje się na drugim krańcu cząsteczki. By uzyskać wysokie nadmiary enancjomeryczne, koniecznym jest stosowanie specyficznych pomocników/induktorów, które zapewnią właściwą orientację w przestrzeni reagentów względem siebie. Na przykład w przypadku reakcji acetaldehydu z β -podstawionym α,β -nienasyconym nitroalkenem lub nitrilem jako induktory asymetrii wykorzystuje się chiralne organokatalizatory, w tym pochodne proliny,¹⁰³ tiomocznika,¹⁰⁴ oraz chiralne kompleksy metali.

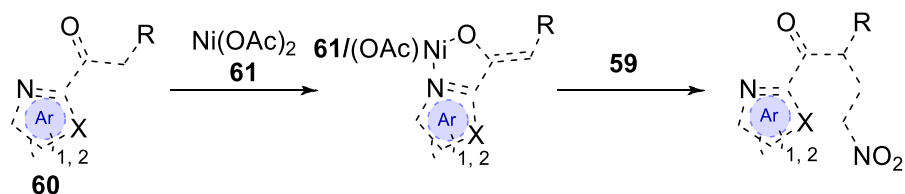
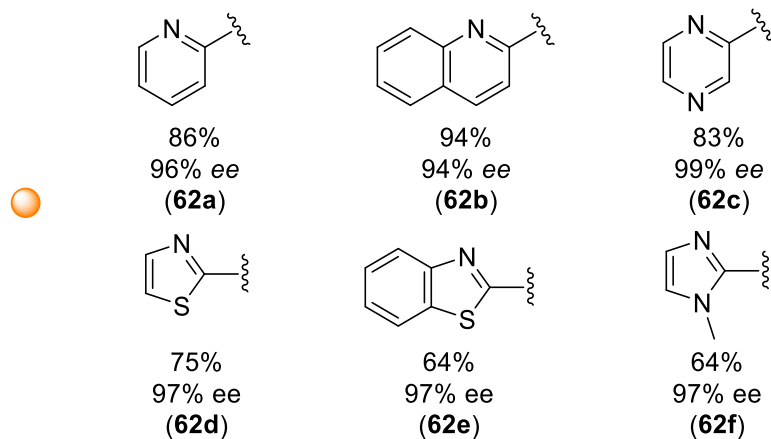
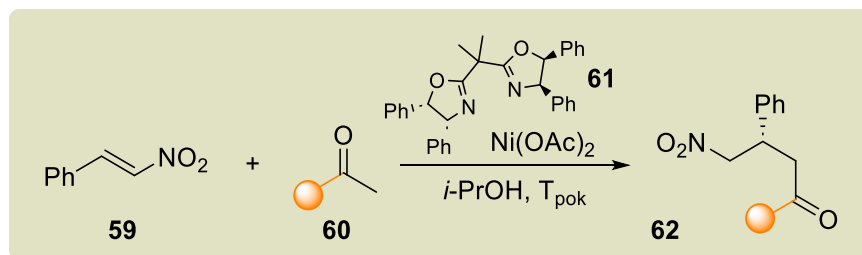
Przykładowo Hayashi i współpracownicy wykorzystali w tym celu pochodną prolinolu **56** (Schemat 31a).¹⁰⁵ W pierwszym etapie prolinol aktywuje aldehyd, tworząc z nim enaminę, która następnie reaguje z nitroalkenem. Indukcja asymetryczna jest tu wynikiem przyjęcia przez kompleks przejściowy **57** struktury minimalizującej zatłoczenie steryczne. Podobne zadanie pełną pochodne tiomocznika, np. te opracowane przez grupę Takemoto.¹⁰⁶ W związku **58** ugrupowanie tiomocznikowe oddziałuje poprzez słabe wiązania wodorowe z grupą nitrową nitroalkenu, podczas gdy grupa aminowa aktywuje malonian dietylu (Schemat 31b). W obu reakcjach docelowe produkty powstają z bardzo dobrymi wydajnościami i wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi, prowadząc do prekursorów β -arylo/alkilo-podstawionych γ -aminokwasów.



Schemat 31. Asymetryczna reakcja typu Michaela pomiędzy nitroalkenem, a acetaldehydem.

Zastosowanie chiralnych kompleksów metali przejściowych jako katalizatorów w reakcji typu Michaela odnosi podobny skutek. Częsteczka substratu w tym typie reaktywności ma „wbudowaną” funkcję zasady Lewisa. Jej obecność umożliwia dokoordynowanie kompleksu oraz utworzenie chiralnego produktu przejściowego. Obecność chiralnego otoczenia jakie wnosi ligand determinuje atak powstającego enolanu niemal tylko od jednej strony nitroalkenu. Lam w pracach nad enancjoselektywną syntezą β-podstawionych pochodnych kwasu γ-aminomasłowego (**62**) sprawdził wpływ rodzaju heterocyklu w 2-acetyloazaarenach (**60**) na wydajność ich otrzymywania w reakcji z (*E*)-β-nitrostyrenem (**59**) w obecności chiralnego kompleksu niklu jako katalizatora. Induktorem asymetrii był chiralny ligand z grupy PyBox (**61**) (Schemat 32).¹⁰⁷ Opracowane przez jego zespół warunki umożliwiły uzyskanie oczekiwanych produktów z wysokimi wydajnościami (64–94%) oraz z indukcjami w przedziale 94–99% ee. Należy podkreślić, że wykazano przy tym że rodzaj pierścienia heteroarylowego nie miał istotnego wpływu na oba parametry

charakteryzujące tę reakcję. Uzyskane produkty (**62a-f**) przekształcono następnie w odpowiednie γ -aminoketony poprzez redukcję grupy nitrowej.



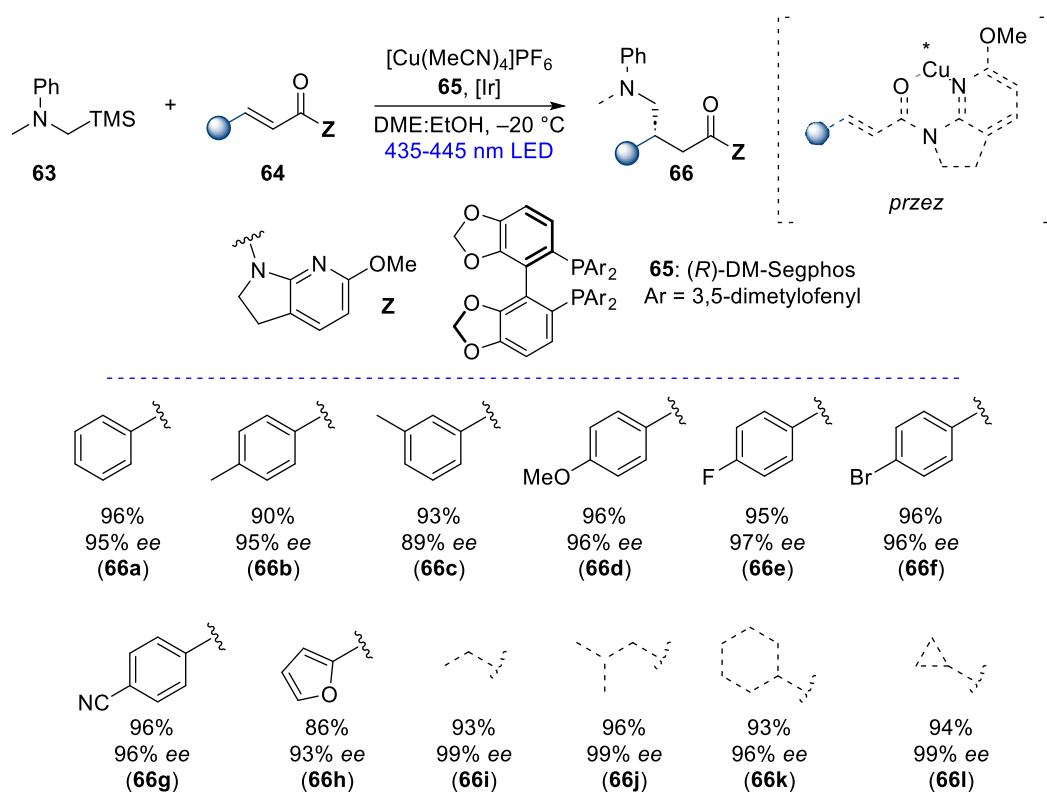
Schemat 32. Enancjoselektywna addycja typu Michaela pomiędzy (*E*)- β -nitrostyrenem oraz 2-acetyloazaarenami, katalizowana kompleksem niklu z chiralnym ligandem bis(oksazolinowym).

Dogodnymi substratami w rodnikowym wariantcie reakcji addycji do akceptorów Michaela są α,β -nienasycone amidy.¹⁰⁸ Na przykład Shibasaki i współpracownicy zademonstrowali syntezę związków **66** wykorzystując amidy **64** (Schemat 33).⁹¹ Źródłem rodników aminoalkilowych były *N*-(metylosililo)aminy (np. **63**), które ulegają addycji typu Giese'go do układów typu **64**. Rolą kompleksu miedzi jest zwiększenie elektrofilowości substratu, ale także indukcja asymetryczna.

Opracowane warunki reakcji okazały się dogodne do syntezy zarówno 2-arylo oraz 2-alkilo podstawionych analogów GABA z wysokimi wydajnościami. Wprowadzenie do mieszaniny reakcyjnej chiralnego liganda **65**, umożliwiło także uzyskanie oczekiwanych produktów z wysokimi nadmiarami

enanjomerycznymi. Choć uzyskiwane parametry reakcyjne są bardzo dobre, to na uwagę zasługuje niestety bardzo skomplikowana struktura wyjściowych olefin, wymagająca obecności specyficznego ugrupowania **Z**, zdolnego do efektywnego kompleksowania kationu metalu związanego ze złożonym chiralnym

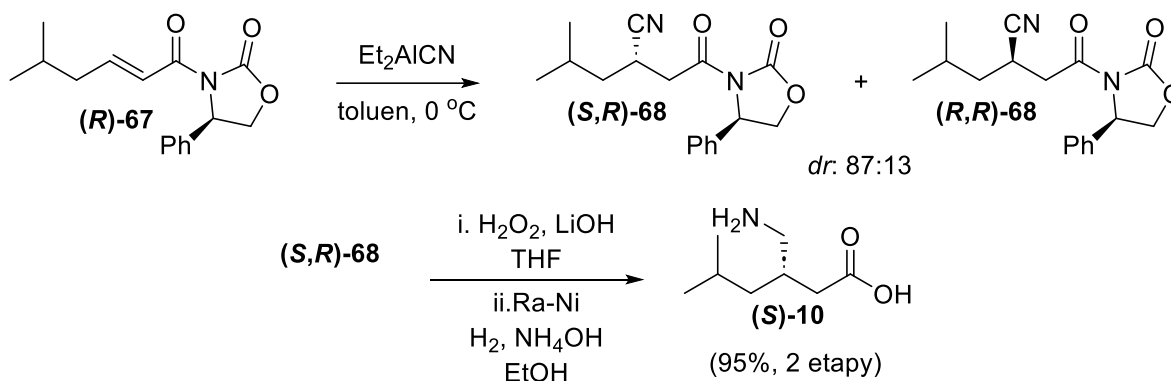
ligandem **63**. Konieczność „instalacji” takiej grupy, i późniejsze jej usunięcie, komplikuje syntezę, ograniczając jednocześnie pulę akceptorów Michaela jedynie do pochodnych kwasów.



Schemat 33.Fotochemiczna synteza chiralnych analogów GABA.

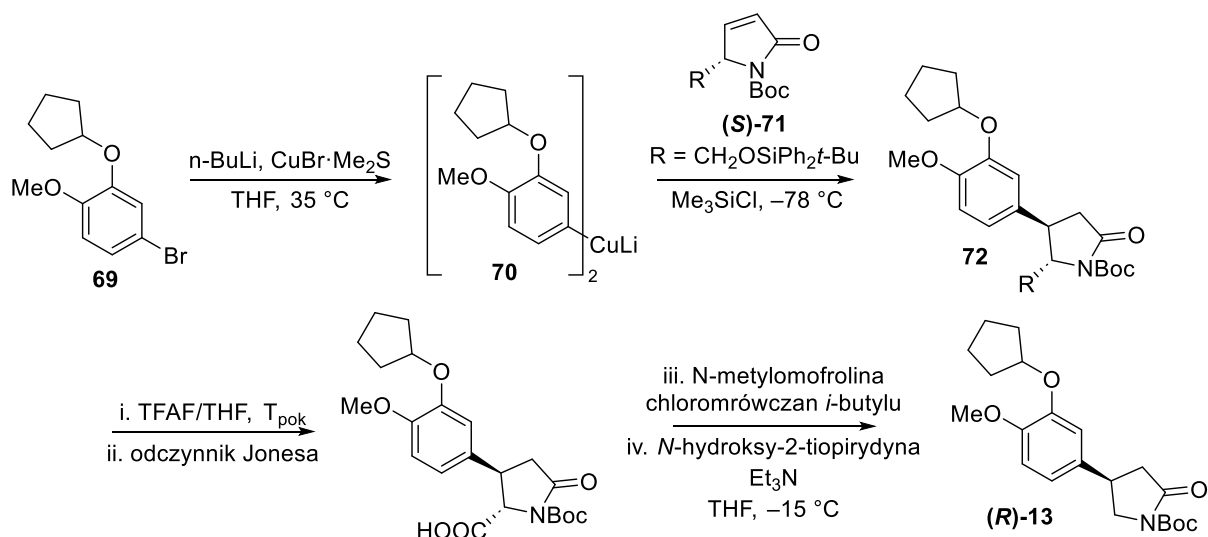
Jeszcze inny sposób realizacji stereokontrolowanej addycji obrazuje schemat 34. W tym przypadku za indukcję asymetryczną odpowiedzialny jest „zainstalowany” na grupie karboksylowej pomocnik chiralny typu Evansa (**(R)**-**67**). Natomiast jako nukleofil wykorzystano Et_2AlCN .¹⁰⁹ Przedstawiony proces enancjosektywnej addycji grupy CN, wykorzystano między innymi jako kluczowy etap w syntezie między innymi (*S*)-pregabalinę. Reakcję prowadzono w toluenie w 0 °C, uzyskując przy tym względnie satysfakcjonującą diastereoselektywność; jako główny powstał izomer (**R,S**)-**68** (*dr* 87:13). Chromatografia kolumnowa pozwoliła na rozdzielenie obu izomerów, dając główny diastereoizomer z wydajnością sięgającą 57%. Obserwowana wysoka diastereoselektywność spowodowana była atakiem nukleofila od mniej

zatlóczonej, *si* strony cząsteczki akceptora, naprzeciw fenyłowego podstawnika pomocnika chiralnego. Usunięcie pomocnika oksazolidinonowego poprzez reakcję z LiOH i H₂O₂ w THF wraz z następczą redukcją grupy nitrylowej doprowadziły do (*S*)-pregabalinu ((**S**)-**10**, Schemat 34) z 95% wydajnością w dwóch etapach.



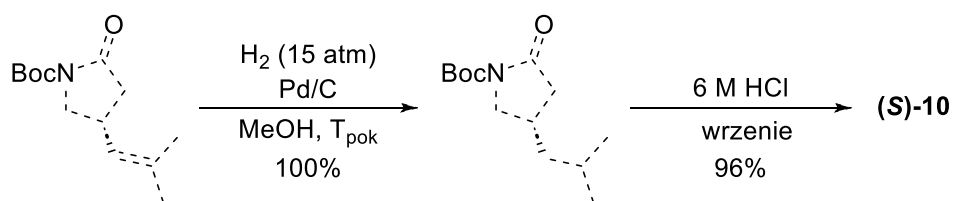
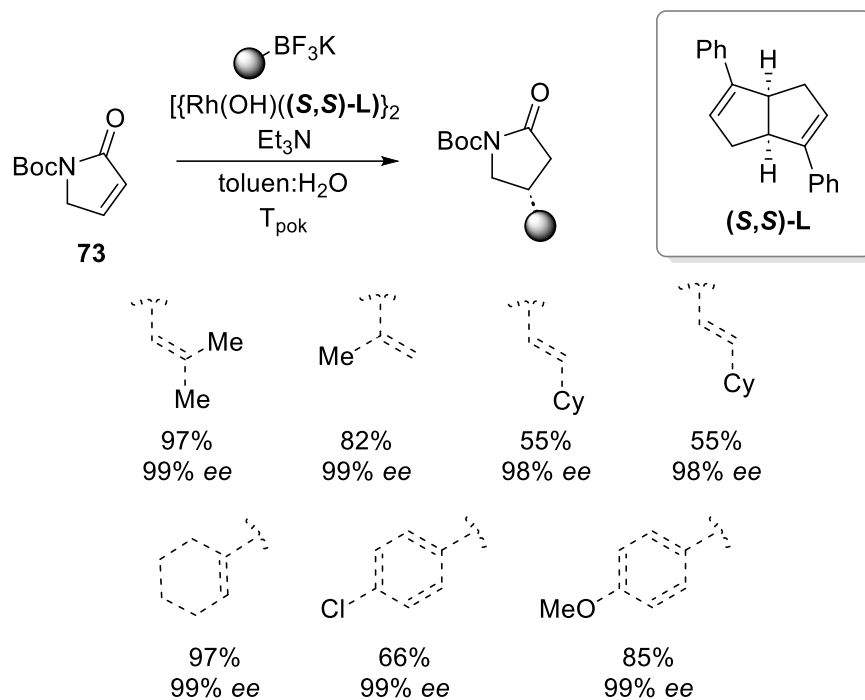
Schemat 34. Synteza (*S*)-pregabalinu.

Grupa Alvarez-Builiego, wykorzystała chiralny pirolidon (**S**)-**71** jak substrat w syntezie (*R*)-rolipramu. Nośnikiem podstawnika aryłowego w docelowym związku był odczynnik miedziorganiczny **70** uzyskany z odpowiedniego bromku (**69**) (Schemat 35).¹¹⁰ Proces addycji przebiegał z wysoką diastereoselektywnością za co odpowiadała cykliczna struktura substratu oraz obecność objętościowego podstawnika w pozycji 5 ($R = \text{CH}_2\text{OSiPh}_2t\text{-Bu}$). Uzyskany produkt **72** w kolejnych 4 etapach, obejmujących desililowanie, utlenienie alkoholu do kwasu oraz dekarboksylowanie, przekształcono w analog GABA ((**R**)-**13**). Warto nadmienić, że przedstawiona strategia ma charakter dość ogólny i pozwala na wprowadzanie rozmaitych halogenów aryłowych i alkilowych pod warunkiem łatwego ich przekształcenia w odczynniki metaloorganiczne.



Schemat 35. Synteza (*R*)-rolipramu.

Kupraty to nie jedyne odczynniki metaloorganiczne, które można wykorzystać w syntezach takich jak na schemacie 35. Równie atrakcyjnymi nośnikami grup alkilowych i arylowych są kwasy boronowe i ich pochodne.¹¹¹ Grupa Lina zaproponowała warunki katalizowanego kompleksu rodu arylowania i winylowania laktamu **73** jako jednego z etapów w syntezie (*S*)-pregabaliny.¹¹² Substratami w tej reakcji są laktamy typu **73** (Schemat 36) oraz alkenylowe trifluoroborany. Katalizowana chiralnym kompleksem rodu przemiana pozwoliła na skuteczne wprowadzenie funkcji alkenylowej. Reakcja przebiegała z bardzo dobrymi wydajnościami zarówno dla ubogich, jak i bogatych w elektrony trifluoroboranych. Wysokie nadmiary enancjomeryczne są wynikiem addycji od strony *re* do układu α,β -nienasyconego. Uwodornienie wiązania podwójnego oraz otwarcie pierścienia laktamowego w warunkach kwaśnych pozwoliły na uzyskanie (*S*)-pregabaliny z całkowitą wydajnością 93%.

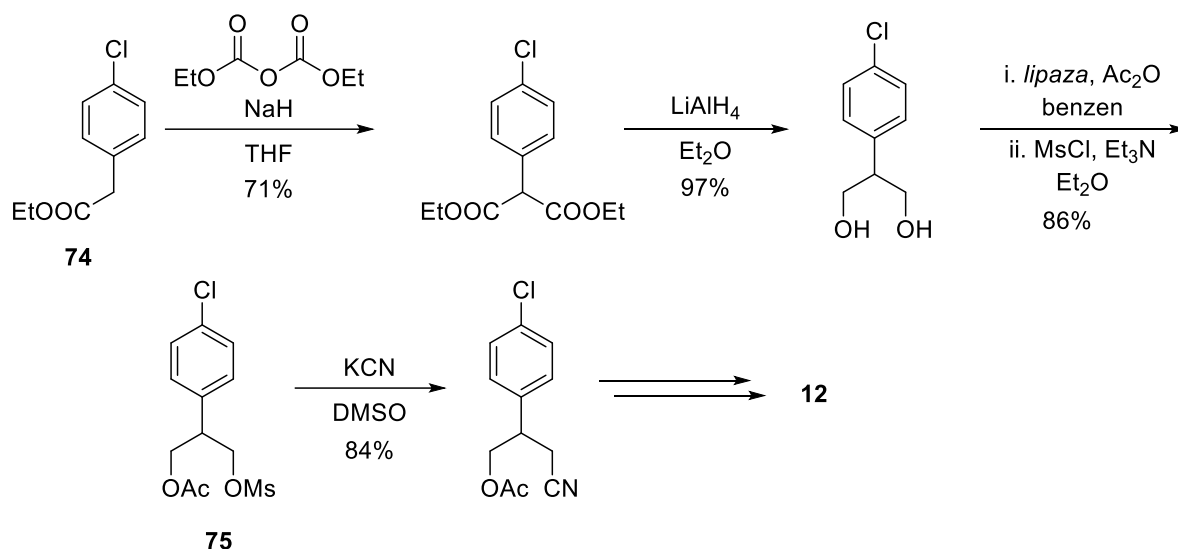


Schemat 36. Synteza (S)-pregabaliny.

Wyżej opisywane podejścia, wykorzystujące reakcji typu Michaela oraz Giesego do wprowadzania prekursora grupy aminowej oraz alkilowej/arylowej, stanowią zwykle jeden z pośrednich etapów w wieloetapowej syntezie β -podstawionych γ -aminokwasów. Uzyskane pochodne stanowią dopiero prekursor, które wymagają kolejnych transformacji, na przykład redukcji grupy funkcyjnej lub uwodornienia wiązania wielokrotnego. Wspomniana wieloetapowość jest największą wadą tej strategii.

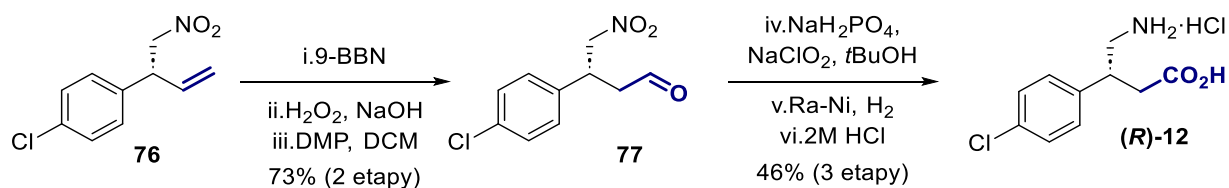
Inną możliwością otrzymywania analogów GABA jest sekwencja reakcji oparta na wprowadzeniu grupy karboksylowej do cząsteczki prekursora. Do najczęściej stosowanej strategii należy hydroliza nityli.^{84c} Ugrupowanie to wprowadzane jest do cząsteczki substratu, na przykład w wyniku substytucji nukleofilowej *O*-mesylowanego 2-podstawionego propano-1,3-diolu **75**. Reprezentatywną ścieżkę syntezy analogów GABA opracował Chênevert (Schemat 37).^{81a} Pierwszym etapem tej wieloetapowej syntezy baklofenu (**12**) było jednak alkirowanie 2-(4-chlorofenylo)octanu etylu **74**. Na anion

wygenerowany z tego substratu podziałano węglanem dietylu. Tak uzyskany 2-podstawiony malonian dietylu poddano redukcji za pomocą LiAlH₄. Uzyskany diol poddano enzymatycznej reakcji mono-acetylowania, a drugą wolną grupę hydroksylową reakcji mesylowania. Fragment mesylanowy podstawiono cyjankiem. Dalsze etapy, w tym hydroliza grupy nitrylowej w warunkach kwaśnych, pozwoliły na uzyskanie baklofenu (**12**) w całkowitą wydajnością



Schemat 37. Synteza baklofenu.

Dogodnym prekursorem grupy karboksylowej może być również wiązanie podwójne, tak jak to ma miejsce w przypadku syntezy totalnej baklofenu (**12**) opracowanej przez grupę Lou (Schemat 38). W tej syntezie wyjściowy 3-fenilo-4-nitrobut-1-en **76** poddano reakcji hydroborowania wiązania podwójnego, uzyskany produkt potraktowano H₂O₂ w środowisku zasadowym uzyskując odpowiedni alkohol. Ten ostatni utleniono następnie za pomocą odczynnika Dessa-Martina. Tak uzyskany aldehyd (**77**) poddano ponownie reakcji utleniania, tym razem w warunkach procesu Pinnicka-Lindgrena. Finalne uwodornienie grupy nitrowej^{80c} dało docelowy produkt wydzielony w postaci chlorowodoru, z sumaryczną wydajnością ok 34%.



Schemat 38. Synteza **12** poprzez hydroborowanie alkeny.

Syntezie związków aminokarbonylowych, ze względu na ich duże znaczenie, poświęcono wiele uwagi. Wśród dostępnych metodologii znajdują się klasyczne rozwiązania, m. in. substytucja nukleofilowa (z udziałem nukleofila węglowego lub azotowego), przebiegunowanie (np. z wykorzystaniem katalizatora NHC czy soli pirydyny) oraz przegrupowanie (np. Curtiusa). Do dyspozycji chemika-organika pozostaje także wachlarz strategii z udziałem odczynników metaloorganicznych (np. reakcja amidu Weinreba) oraz reakcje funkcjonalizacji układów nienasyconych (poprzez rodniki czy reagenty metaloorganiczne). Tak jak w przypadku syntezy α -aminokwasów, podejścia te wymagają pre-funkcjonalizacji substratów oraz post-funkcjonalizacji uzyskanych produktów pośrednich (np. redukcji azydków, nitroketonów czy hydroksyloamin). W przeciwieństwie to klasycznych rozwiązań, alternatywne procesy bazujące na reakcjach fotochemicznych lub wykorzystujące katalizatory metaliczne, wydają się posiadać mniej tego typu ograniczeń, co istotnie zwiększa ich wartość i atrakcyjność jako narzędzi syntetycznych.

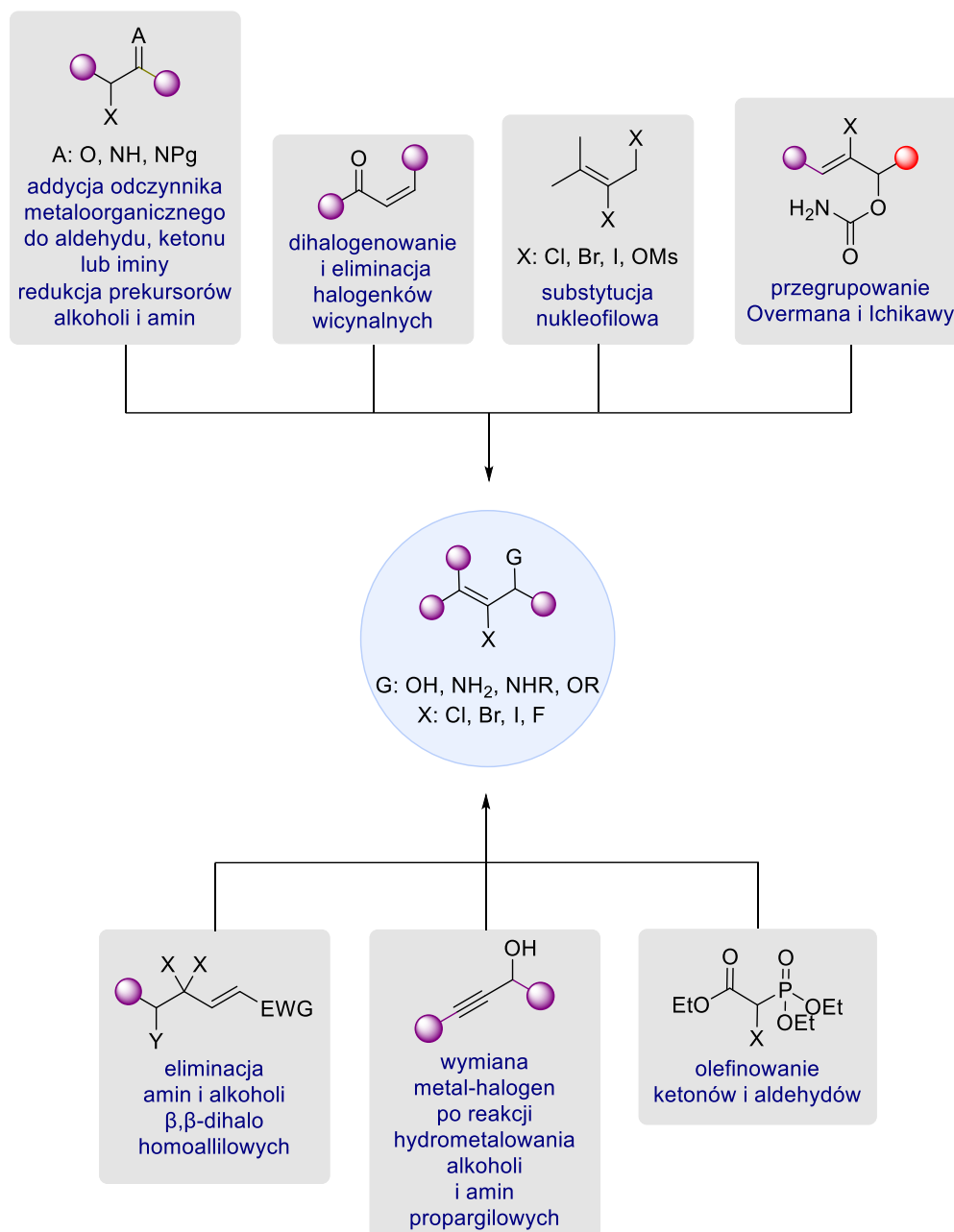
W związku z tym, jak już wspomniałam w rozdziale 1, w swoich badaniach postanowiłam skupić się właśnie na tych nowoczesnych metodach syntetycznych. Dlatego też jednym z postawionych sobie celów było opracowanie dogodnej funkcjonalnej platformy strukturalnej, jej syntezy oraz warunków jej tzw. „późnoetapowej” modyfikacji na drodze reakcji z metalami grup przejściowych tudzież w procesach. W tej roli zaproponowałam alkohole 2-haloallilowe i *N*-(2-haloallilo)aminy, co szczegółowo omówię w dalszej części rozprawy.

2.3. Przegląd metod syntezy alkoholi 2-halo allilowych i *N*-(2-haloallilo)amin

Jak wskazałam w rozdziale 1, postawiony przede mną cel badawczy zakładał wykorzystanie *N*-(2-bromoallilo)amin jako platformy strukturalnej do badań nad jej funkcjonalizacją i transformacją do α -aminoketonów i γ -aminokwasów. Badania w tym obszarze rozpoczęłam od analizy dotychczasowego stanu wiedzy tej klasy związków chemicznych. Mając na uwadze wcześniejsze prace zespołu, w studiach tych skupiłam się także na strukturalnie podobnych alkoholach 2-bromoallilowych, które mogą stanowić atrakcyjne źródło kluczowych dla moich badań amin.

Możliwość funkcjonalizacji grupy aminowej (hydroksylowej) i/lub wiązania podwójnego alkoholi i amin allilowych czyni związki należące do tej

klasy pożądanymi blokami budulcowymi w chemii medycznej, chemii związków naturalnych czy agrochemii.¹¹³ Rozbudowanie tych obu układów bifunkcyjnych poprzez dołączenie atomu halogenu do wiązania podwójnego skutkuje rozszerzenie puli możliwych transformacji. Uzyskany fragment halogenku winylowego, otwiera możliwość niemal dowolnej funkcjonalizacji pozycji (atomu węgla), do której rzeźony halogen jest dołączony. Oczywiście od razu nasuwającym się sposobem realizacji jest wykorzystanie szerokiej puli dostępnych procedur sprzęgania układów halowinylowych z różnymi reagentami takimi jak kwasy boronowe, silany, odczynniki magnezo-, cynkoorganiczne i wiele innych. Obecność atomu halogenu w pozycji α poszerza pulę dostępnych przemian. Należy tu zaznaczyć, w wyniku przeprowadzenia reakcji sprzęgania na powrót uzyskuje się naturalną reaktywność wiązania podwójnego, a tym samym możliwość poddania tak uzyskanej olefiny typowym reakcjom dla tej klasy związków. W dalszej części niniejszego podrozdziału skupię się przede wszystkim na stanie wiedzy dotyczącym syntezy układów *N*-(2-bromoallilo)amin i alkoholi 2-bromoallilowych, gdyż są one bezpośrednio związane z tematem mojej pracy.



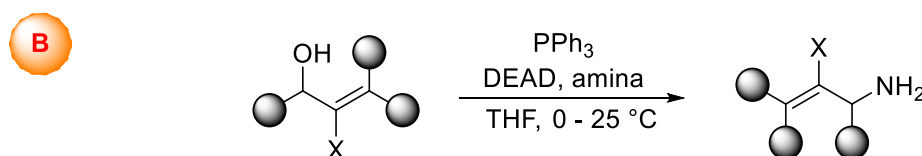
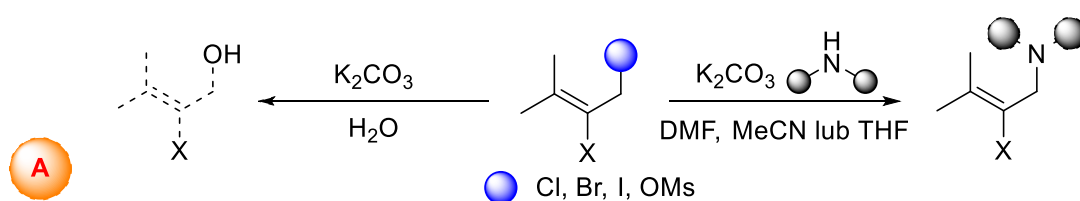
Schemat 39. Strategie syntezy α-halo alkoholi i amin allilowych.

Na schemacie 39 zebrałam podstawowe strategie pozwalające na uzyskanie układów 2-haloallilowych, przy czym w wielu przypadkach przedstawione transformacje mają charakter ogólny pozwalający na syntezę zarówno pochodnych alliloamin jak również ich alkoholowych odpowiedników.

Standardowym podejściem jest oczywiście wykorzystanie transformacji opartych o reakcje substytucji nukleofilowej, co może być realizowane na kilka sposobów. Klasyczny wariant (Schemat 40a) zakłada wymianę grup odchodzącej (np., halogenu, OTs, OMs) za pomocą aminy¹¹⁴ lub jej prekursorów: amidu,¹¹⁵ ftalimidu,¹¹⁶ azydku¹¹⁷ lub cząsteczki wody¹¹⁸ jako odczynnika

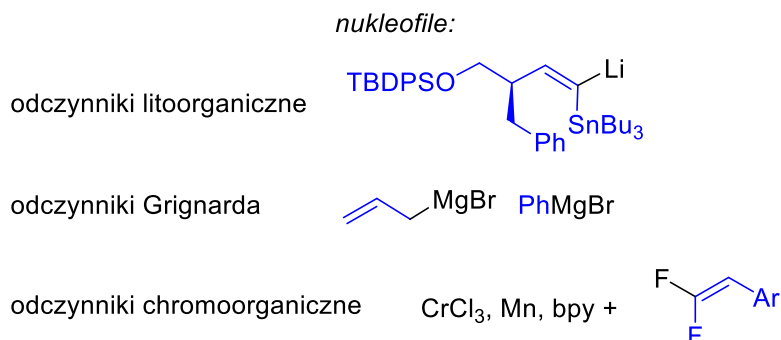
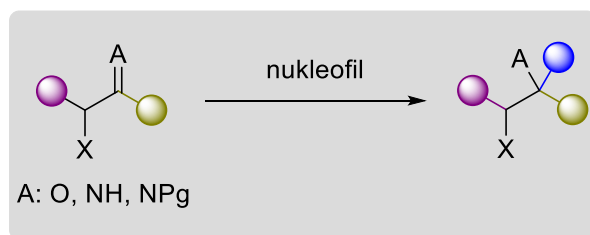
nukleofilowego. Reakcja ta wymaga użycia nadmiaru odczynnika nukleofilowego, co prowadzi do utworzenia 4° soli amoniowej ale i tworzenia dużej ilości odpadów wodnych. Szczególnym wariantem tej metody jest reakcja substytucji w warunkach Mitsunobu (Schemat 40b).¹¹⁹ W tym przypadku substratem jest α-halo alkohol allilowy oraz odczynnik nukleofilowy, najczęściej alifatyczne aminy.¹²⁰

Istotną wadą obu metod jest niska ekonomia atomowa oraz konieczność pre-aktywacji substratu (np., wprowadzenie grupy odchodzącej). Jako produkt uboczny powstają duże ilości soli oraz, w przypadku reakcji w warunkach Mitsunobu, trudnego do usunięcia tlenku fosfiny.



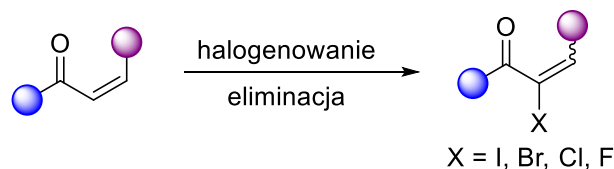
Schemat 40. Substytucja nukleofilowa w syntezie α-halo alliloamin i alkoholi allilowych.

Addycja odczynników metaloorganicznych do α-halo enali/enonów lub enimin jest kolejną efektywną metodą otrzymywania omawianych grup związków (Schemat 41). Powszechnie stosowanymi odczynnikami nukleofilowymi są odczynniki Grignarda¹²¹ oraz chemoorganiczne.¹²² Niestety użycie tych reagentów istotnie ogranicza zakres stosowalności metody z uwagi na ich szczególną reaktywność. Kolejną kwestią jest regioselektywność reakcji addycji, która w zależności od struktury substratu i/lub nukleofila może być procesem 1,2- lub 1,4-addycji. W końcu istotnym czynnikiem limitującym może być dostępność odpowiednich α-halopodstawionych substratów.

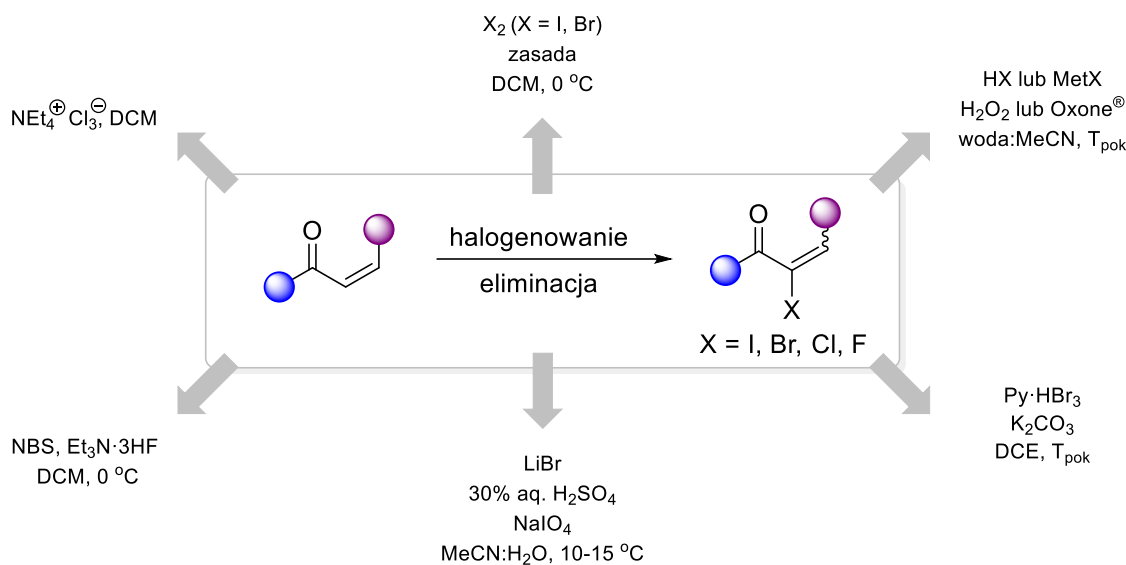


Schemat 41. Addycja odczynników metaloorganicznych do imin oraz ketonów w syntezie α -halo alkoholi i amin allilowych.

α -Halo enale lub enony uzyskuje się zwykle poprzez halogenowanie akceptorów Michaela, wraz z następczą eliminacją cząsteczki HX (Schemat 42). Typowymi czynnikami halogenującymi są brom i jod.¹²³ Można je również generować *in situ*¹²⁴ z odpowiednich halogenków w obecności utleniacza, na przykład H_2O_2 , NaIO_4 lub Oxone® (Rys. 5). Należy tu jednak pamiętać, że takie silnie utleniające środowisko nie zawsze jest kompatybilne z reaktywnymi grupami funkcyjnymi, zawartymi w substracie. Innymi, dostępnymi handlowo odczynnikami halogenującymi są $\text{Py}\cdot\text{HBr}_3$,¹²⁵ Et_4NCl_3 ^{125a, 126} czy $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$.¹²⁷ Powstałe wicynalne halogenki poddaje się następnie reakcji eliminacji w obecności zasady, na przykład np. DBU¹²⁸ lub węglanów alkalicznych¹²⁹ co prowadzi do pożądanej monohalo pochodnej. Niestety etap ten nie zawsze jest selektywny co w rezultacie prowadzi do uzyskania mieszaniny izomerów *E/Z*, z przewagą tego pierwszego.

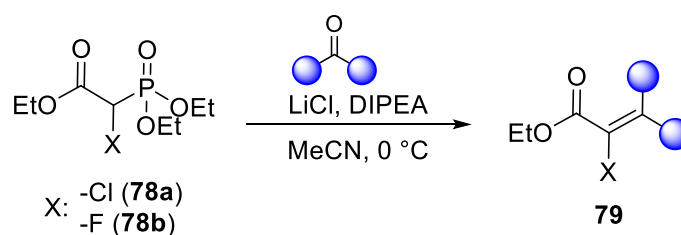


Schemat 42. Reakcja α -halogenowania ketonów.



Rysunek 5. Reakcja α -halogenowania ketonów.

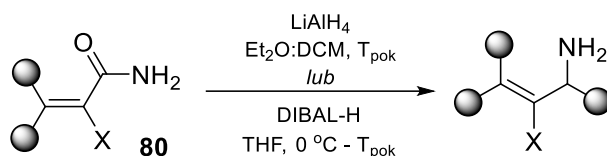
Alternatywnym sposobem jest utworzenie układu halo-winylowego poprzez reakcję olefinacji związków karbonylowych (Schemat 43). Metoda ta prowadzi głównie do odpowiednich nienasyconych α -haloestrów, z uwagi na dostępność wymaganych halo fosfonoctanów **78a,b**.^{130 131} Metoda ta prowadzi głównie do izomerów *E* i jest doskonałą alternatywą, w przypadku kiedy uzyskanie pochodnych w typowych warunkach halogenowania nie jest możliwe. Oczywiście, tak uzyskane produkty **79** wymagają kolejnych etapów by przekształcić je w oczekiwane aminy/alkohole allilowe. W przypadku tych ostatnich uzyskany ester należy poddać redukcji do alkoholu wykorzystując typowe reduktory wodorkowe, na przykład LiAlH_4 ,¹³² DIBAL-H,¹³³ NaBH_4 ,¹³⁴ LiBH_4 ¹³⁵ czy w układzie *i*-PrOH + Al_2O_3 .¹³⁶



Schemat 43. Reakcja olefinacji HWE w syntezie α -halo ketonów.

Transformacja do α -halo alliloamin jest bardziej skomplikowana i wymaga najpierw przekształcenia estru **79** w amid **80**, a następnie redukcję tego ostatniego (Schemat 44). Mnogość etapów skutecznie obniża atrakcyjność tej metody. Ponadto istotnym problemem opisanych reakcji jest ich regioselektywność wynikająca ze wspomnianej tendencji akceptorów Michaela

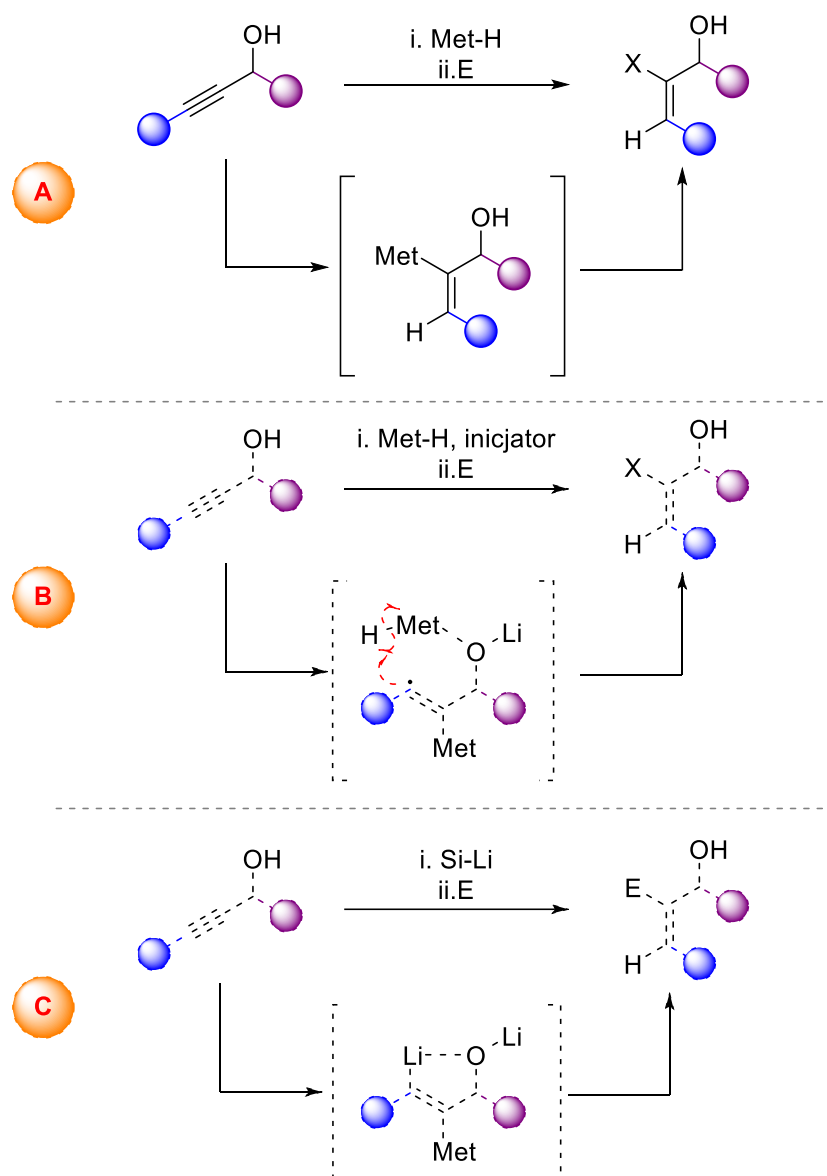
do ulegania reakcjom addycji 1,4- lub 1,2 w zależności od struktury obu partnerów reakcyjnych.



Schemat 44. Otrzymywanie α -halo alliloamin.

Trzecią grupę reakcji prowadzącą do alkoholi 2-bromoallilowych stanowią reakcje hydrometalowania alkinów z następczą wymianą metal-halogen. Typowymi czynnikami hydrometalującymi są silany,¹³⁷ alkoksylany¹³⁸ lub ich sole litowe,¹³⁹ HSnBu_3 ¹⁴⁰ oraz $n\text{-BuLi/DIBAL-H}$,¹⁴¹ natomiast w celu dokonania wymiany metal-halogen stosuje się typowe odczynniki elektrofilowe takie jak NXS ($\text{X} = \text{I}, \text{Br}$)¹⁴², X_2 ($\text{X} = \text{I}, \text{Br}$)¹⁴³ a także sole miedzi (CuCl)¹⁴⁴ oraz F-TEDA-PF_6 .¹⁴⁵ Reakcje hydrometalowania natomiast mogą być prowadzone w wariacie stechiometrycznym lub katalitycznym. Procedura stechiometryczna zakłada użycie dużych ilości czynnika hydrometalującego, które utrudniają oczyszczanie mieszaniny reakcyjnej. Procedura katalityczna z kolei wymaga zastosowania katalizatorów na bazie metali szlachetnych, np. PtCl_2 ,¹⁴⁶ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ¹⁴⁷ czy $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$.¹⁴⁸

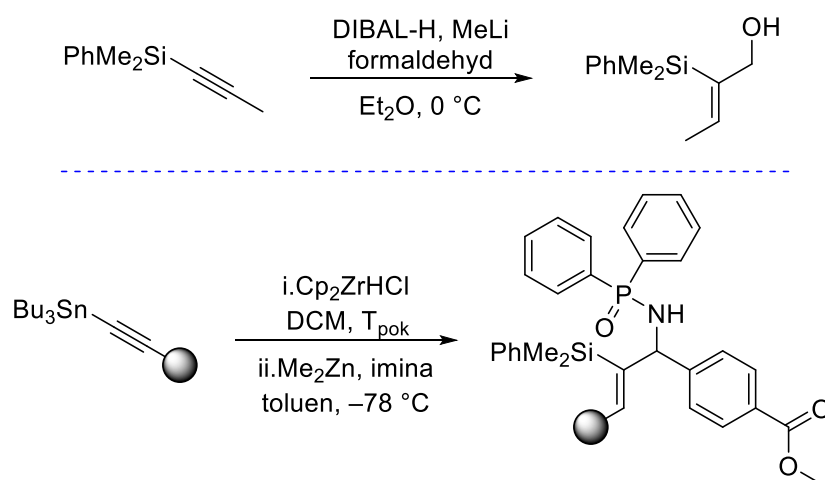
Konwencjonalne hydrometalowanie, biegnące wg dwuelektronowego mechanizmu, najczęściej daje produkty *syn* addycji (Schemat 45a). Aby przewyciężyć to ograniczenie opracowano szereg modyfikacji, których celem jest zmiana tej tendencji. Na przykład, reakcja prowadzona w warunkach rodnikowych przebiega z utworzeniem rodnika winylowego, który izomeryzuje najczęściej do termodynamicznie trwalszego izomeru *E* (Schemat 45b).¹⁴⁹ Jeżeli jako substrat zastosujemy nadmiar odczynnika sililolitowego, addycja typu *anti* będzie wynikiem utworzenia trwalszego kompleksu przejściowego pomiędzy atomem litu β -litowanego alkenu, a alkoksylanem litu utworzonym w tych warunkach z alkoholu propargilowego (Schemat 45c).¹⁵⁰



Schemat 45. Hydrometalowanie alkoholi propargilowych w syntezie α -halo alkoholi allilowych.

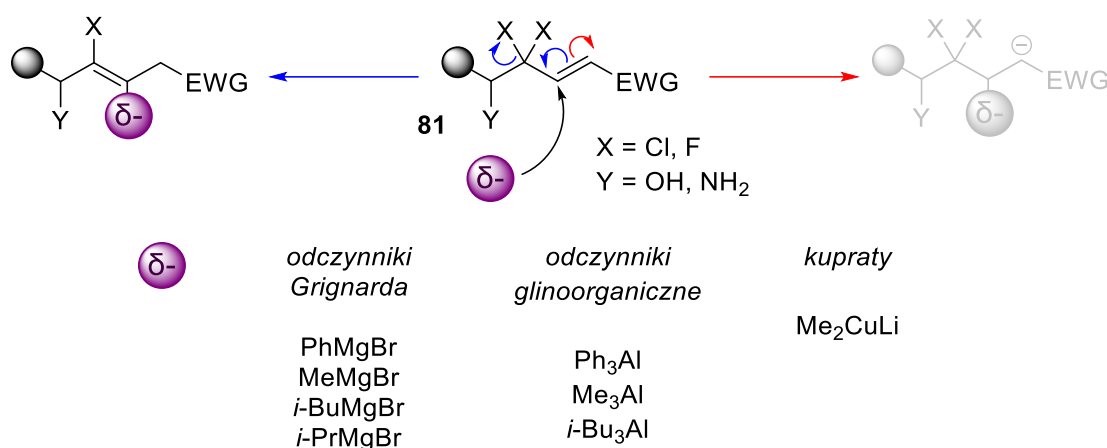
Istotną wadą tego podejścia jest jednak niska regioselektywność tej reakcji. Pomimo, że grupa hydroksylowa i aminowa posiadają wolne pary elektronowe zdolne do koordynowania katalizatora i niejako wymuszające umiejscowienie atomu metalu w pozycji α , reakcje z udziałem wewnętrznych alkinów najczęściej prowadzą do otrzymania izomeru β . Powodem tego jest polaryzacja wiązania potrójnego, która wynika bezpośrednio z typu podstawników po obu jego stronach.¹⁴⁶ Nie mniej jednak, oddzielenie regioizomerów nie jest problematyczne gdyż różnią się one polarnością, co umożliwia zastosowanie techniki chromatografii kolumnowej w oczyszczaniu mieszaniny reakcyjnej. Zdecydowanie lepsze rezultaty osiągnęto w przypadku zastosowania enonów lub jeśli grupy: hydroksylowa i aminowa zabezpieczone

są elektroujemną grupą, np. $-\text{Ac}$.¹⁵¹ Problematyczny etap hydrosililowania można wyeliminować, przeprowadzając hydrometalowanie silylowanych alkinów, które dadzą po reakcji nukleofilową, winylową pochodną. Atak takiego odczynnika na prekursor aminy, iminę,¹⁴⁷ bądź alkoholu – aldehyd lub keton,¹⁵² prowadzi do podstawionych, α -silylo(allilo) alkoholi i amin (Schemat 46). Amina lub alkohol allilowy, który posiada atom metalu w pozycji α może stać się docelowym produktem, gdyż i takie związki są użyteczne w reakcjach sprzęgań, np. Hiyama'y lub Stille'a.



Schemat 46. Przykłady syntez układów α -podstawionych alkoholi i amin allilowych.

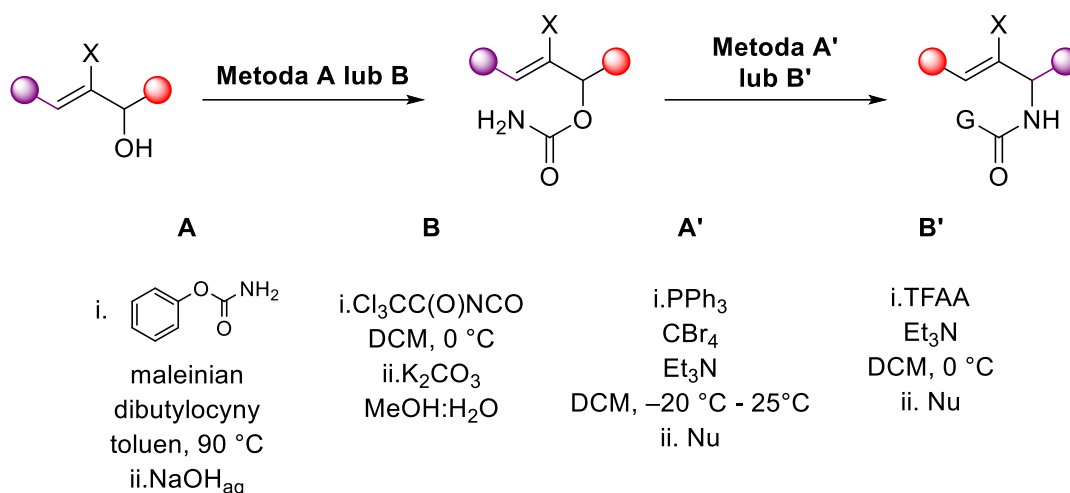
Kolejną ważną grupą reakcji otrzymywania przede wszystkim α -chloro i α -fluoro alkoholi i amin allilowych jest eliminacja odpowiednich geminalnych difluorków allilowych **81**. Reakcja ta przebiega głównie wobec odczynników metaloorganicznych w warunkach stechiometrycznych, tj. reagentów Grignarda¹⁵³ czy Me_3Al .¹⁵⁴ Mechanizm reakcji polega sprzężonej 1,4-addycji do układu akceptora Michaela, lecz terminacja reakcji nie przebiega przez protonowanie utworzonego karboanionu ale eliminacji jednego z atomów fluorowca (Schemat 47). Początkowo sukces reakcji wynikał z unikalnej budowy substratu kosztem uniwersalności tej metodologii. Z biegiem czasu naukowcy opracowali metody niewymagające obecności podstawnika $-\text{EWG}$ ¹⁵⁴⁻¹⁵⁵ lub ich usuwania.¹⁵⁶



Schemat 47. Eliminacja geminalnych difluorków allilowych w syntezie α -fluoro alkoholi i amin allilowych.

Niezwykle istotną metodą syntezy alliloamin wprost z alkoholi jest przegrupowanie [3,3]-sigmatropowe. Warunkiem przeprowadzenia tej transformacji jest zamiana grupy hydroksylowej alkoholu allilowego w cyjanian, który samorzutnie ulega nieodwracalnej reakcji przegrupowania do izocyjanianu. Powstający izocyjanian zostaje następnie poddany reakcji z nukleofilem, czego produktem jest zabezpieczona amina. Te dwa etapy można zrealizować w jednym naczyniu reakcyjnym, ograniczając możliwość utraty silnie elektrofilowego izocyjanianu podczas przerobu.

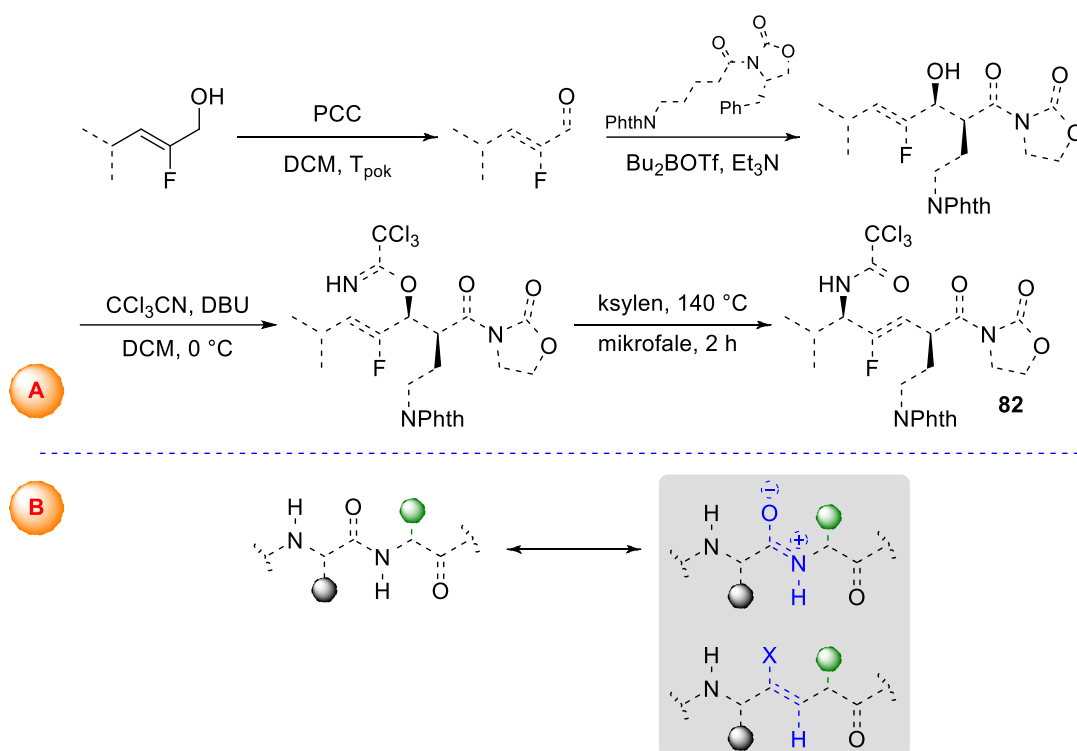
Metoda ta została zrealizowana także dla α -halo (Cl, F) podstawionych alkoholi allilowych. Warunki reakcji są takie same, jak dla większości przypadków. Przemiana grupy hydroksylowej w cyjanian następuje w wyniku przekształcenia grupy hydroksylowej w karbaminian, który następnie poddaje się odwodnieniu do cyjanianu. Wspomniane karbaminiany uzyskuje się w reakcji transkarbamoilowania¹⁵⁷ lub bezpośredniego karbamoilowania w toku reakcji z ubogimi w elektrony izocyjanianami (np. izocyjanianem trichloroacetylowym (Metoda A i B, Schemat 48) lub chlorosulfonylowym. Odwodnienie może być przeprowadzone także w dwóch wariantach: Ichikawy (PPh₃ (2.5 ekw.), CBr₄ (3 ekw.), NEt₃ (2 ekw.), DCM, -20 °C - T_{pok})^{130c} lub wobec mieszaniny Et₃N (6 ekw.) i TFAA (2 ekw.) (Metoda A' i B', Schemat 48).¹⁵⁸ Reakcja przegrupowania jest wydajną metodą, pozwalającą na syntezę także chiralnych alliloamin wychodząc optycznie czynnych pochodnych alkoholi allilowych. Taka transformacja jest stereospecyficzna, za co odpowiedzialny jest jej uzgodniony mechanizm przebiegający przez cykliczny stan przejściowy, umożliwiając w większości przypadków efektywny transfer chiralności pomiędzy substratem a produktem.



Schemat 48. Przegrupowanie [3,3] sigmatropowe α -halo karbaminianów w syntezie α -halo alliloamin.

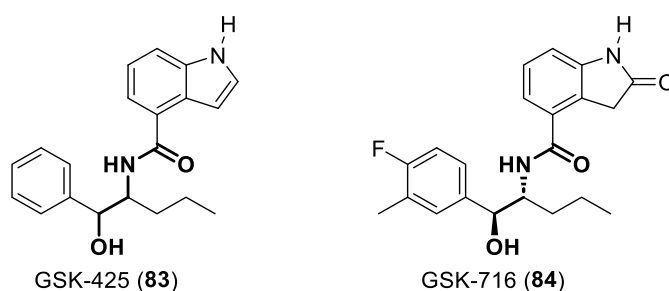
Inną metodą uzyskiwania alliloamin z pochodnych alkoholi allilowych poprzez w wyniku reakcji przegrupowania [3,3]-sigmatropowego jest reakcja Overmana.¹⁵⁹ Substratem w tej przemianie jest trichloroacetimidan, utworzony w jednym etapie z alkoholu allilowego. Poddanie takiego substratu działaniu wysokiej temperatury (*p*-ksylen, temp. wrzenia) skutkuje jego transformacji w *N*-allilo trichloroacetamid.¹⁵⁸

Tym sposobem możliwe było zsyntetyzowanie peptydomimetycznego leku przeciwnowotworowego, w którym ugrupowanie amidowe zastąpione jest grupą fluorowinylową (**82**, Schemat 49a).¹⁶⁰ Praktyka taka jest często stosowana w chemii medycznej, gdyż układ fluorowinylowy cechuje się wyższą lipofilowością, przy jednoczesnym podobieństwie we właściwościach fizykochemicznych obu grup (Schemat 49b).¹⁶¹ Hydroliza zasadowym roztworem umożliwia w łatwy sposób zdjęcie ugrupowania trichloroacetamidowego i zastąpienie dowolną, dogodną grupą, np. -Boc.¹⁵⁴



Schemat 49. Przeprowadzenie Overmana w syntezie α -fluoro alliloamin.

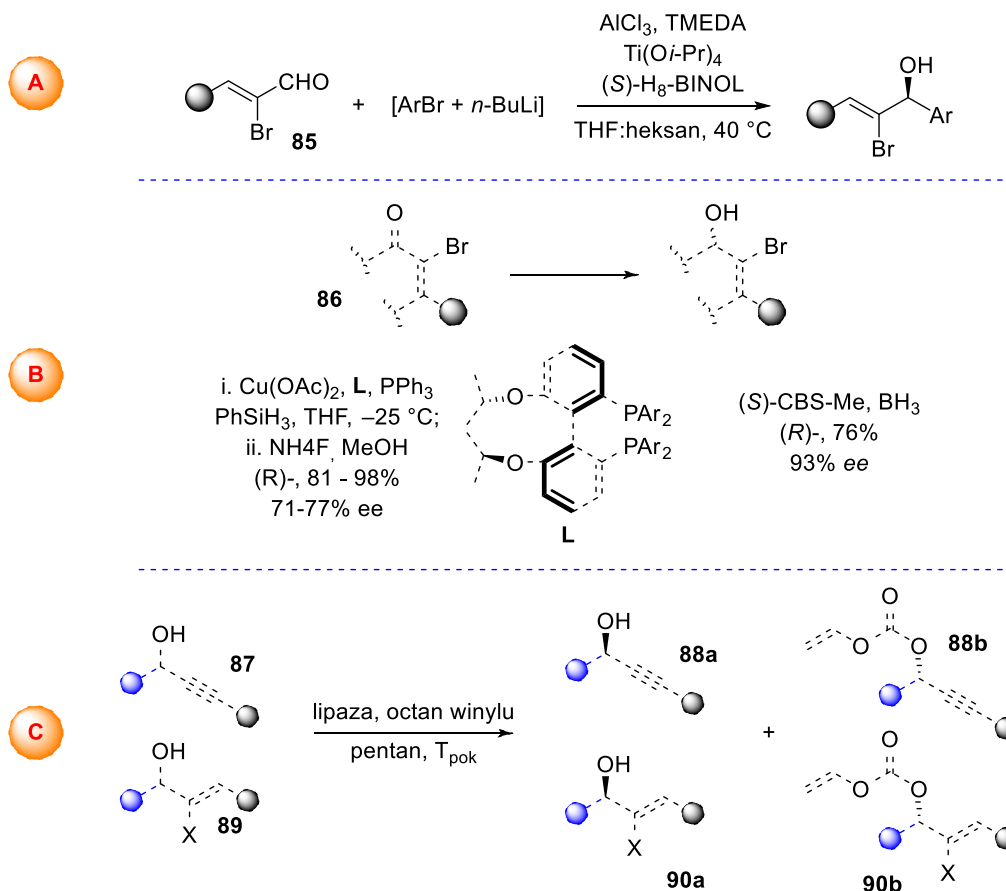
Ważną pulą substratów są chiralne α -halo alkohole i aminy allilowe, które pełnią rolę bloków budulcowych związków biologicznie aktywnych. Przykładami związków zawierających zmodyfikowany układ chiralnej alliloaminy są GSK-425 (**83**, Rys. 6) i GSK-716 (**84**), dwa potencjalne inhibitory α_1 -antytrypsyny (A_1A_T) hamujące stan zapalny i uszkodzenia tkanek z niego wynikające (Rysunek 6).¹⁶²



Rysunek 6. Substancje aktywne, zawierające zmodyfikowany fragment chiralnej alliloaminy.

Syntezy takich układów przeprowadzić można w dwojaki sposób. Pierwszy polega na wprowadzeniu do protokołu chiralnych katalizatorów, np. w reakcji addycji odczynnika metaloorganicznego do α -bromoeni **85** (Schemat 50a)¹⁶³ lub redukcji α -bromoenonów **86** (Schemat 50b).¹⁶⁴ Drugi z kolei polega na przeprowadzeniu analogicznych przemian na chiralnym substracie (**88** lub

90),¹⁶⁵ uzyskanym np. w wyniku kinetycznego podziału racematu **87** i **89** (Schemat 50c).¹⁶⁶

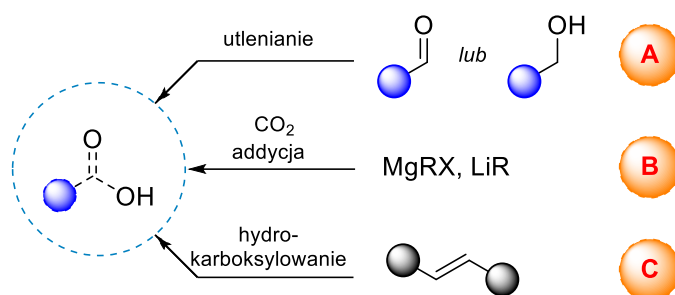


Schemat 50. Synteza chiralnych alkoholi α -halo allilowych.

2.4. Reakcje hydrokarboksylowania wiązań wielokrotnych

Jak wskazują raporty, w 2010 ponad 450 dostępnych na rynku substancji aktywnych stanowiły związki z wolną grupą karboksylową, wśród nich głównie niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ; kwas acetylosalicylowy, ibuprofen czy diklofenak) czy antybiotyki β -laktamowe (z grupy penicylin).¹⁶⁷ Ponadto, grupa karboksylowa to także prekursor wiązania amidowego, będącego podstawą leków peptydowych. Związki z wolną grupą karboksylową są więc jednymi z najbardziej pożądaných bloków budulcowych w szeroko rozumianej syntezy organicznej. Jedną z klas cząsteczek chemicznych, posiadających zarówno grupę karboksylową jak i aminową są aminokwasy. Związki te są podstawowym składnikiem budującym żywe organizmy, o czym już kilkakrotnie wspominałam. Pozwala to stwierdzić, że kwasy karboksylowe o różnych motywach strukturalnych stanowią grupę związków o znaczeniu biologicznym. W tym podrozdziale zebrałam informacje dotyczące metod ich syntezy. W syntezy organicznej istnieje szereg metod uzyskiwania kwasów karboksylowych.

Najpowszechniejszymi z nich są reakcje utlenienia alkoholi lub aldehydów prowadzone zwykle w obecności silnych utleniaczy takich jak związki chromu lub manganu na wysokim stopniu utlenienia, tj. odczynnik Jonesa,¹⁶⁸ Cornforth¹⁶⁹ czy KMnO_4 ¹⁷⁰ (Schemat 51A). Reakcje z ich udziałem nie są jednak selektywne.



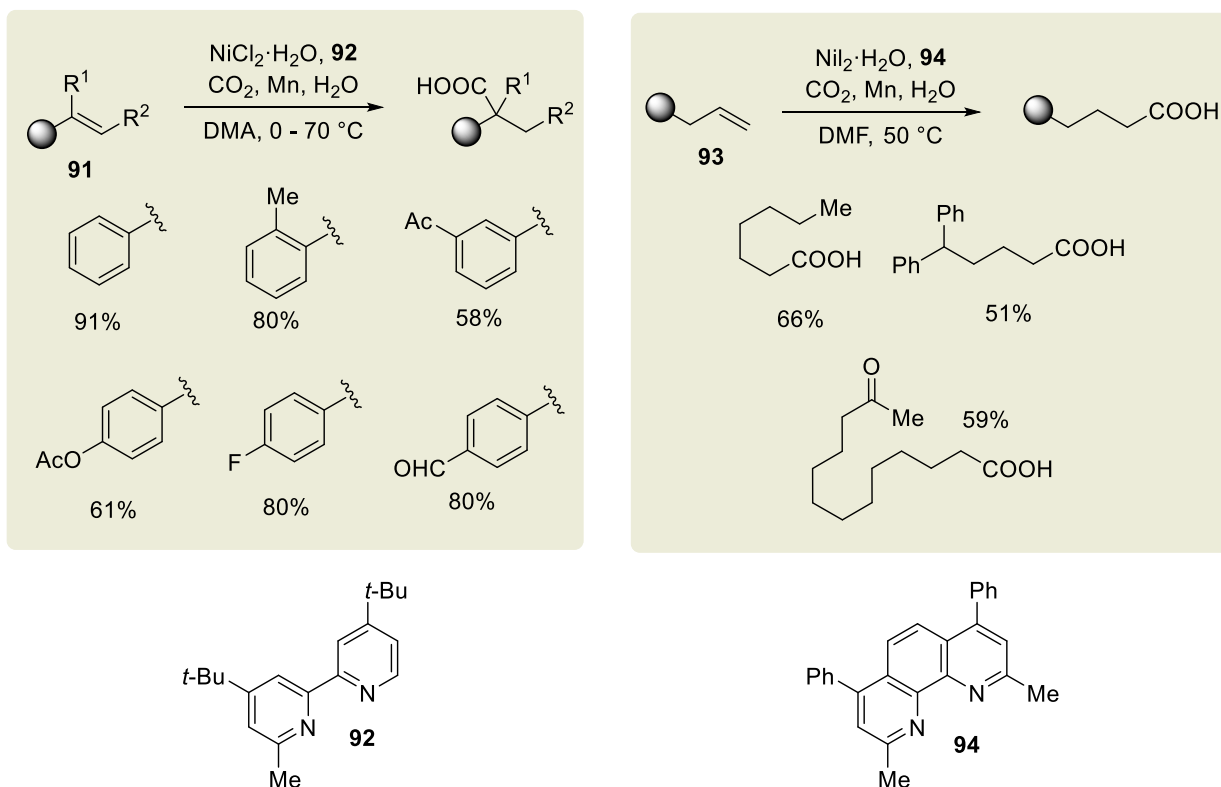
Schemat 51. Najczęstsze strategie syntezy kwasów karboksylowych.

Druga powszechnie stosowana strategia opiera się na addycji odczynników nukleofilowych, głównie magnezo- lub litoorganicznych, do CO_2 (Schemat 51B). Pomimo prostoty, metoda ma spore ograniczenie substratowe wynikające z natury stosowanych odczynników nukleofilowych.

Dużo atrakcyjniejszą jest kolejna z możliwych strategia opierająca się na bezpośredniej hydrofunkcjonalizacji olefin, poprzez przyłączenie do wiązania podwójnego atomu wodoru i CO_2 (Schemat 51C). Proces ten jest podobny do reakcji hydrokarbonylowania olefin za pomocą gazu syntezowego, jednakże w przeciwieństwie do tego ostatniego operowanie CO wiąże się z koniecznością posiadania specjalistycznej aparatury, gdyż gaz ten jest silnie toksyczny. W porównaniu do hydrokarbonylowania, hydrokarboksylowanie jest trudniejsze ze względu na mniejszą reaktywność CO_2 . Gaz ten ma niższą entalpię standardową ($\Delta H^\circ \sim -400 \text{ kJ/mol}$),¹⁷¹ co czyni go bardziej stabilnym termodynamicznie niż wspomniany CO ($\Delta H^\circ \sim -111 \text{ kJ/mol}$).¹⁷²

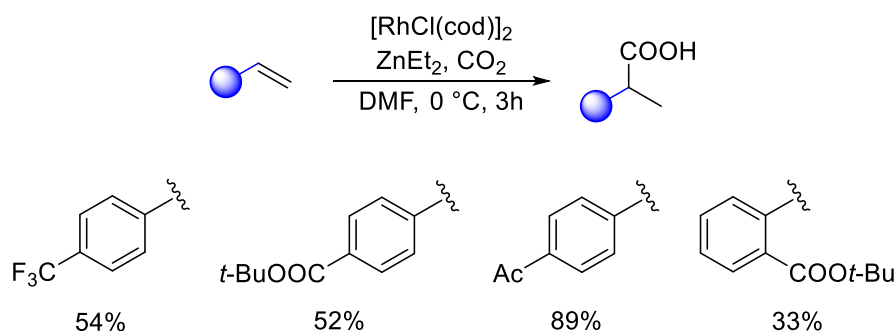
Martin i współpracownicy opracowali warunki reduktywnego hydrokarboksylowania alkenów katalizowanego kompleksami niklu (Schemat 52).¹⁷³ Kombinacja NiCl_2 oraz liganda pochodnej bipirydyny lub 1,10-fenantroliny, umożliwiła syntezę zarówno liniowych jak i rozgałęzionych kwasów karboksylowych. Bezpośredni wpływ na regioselektywność reakcji była struktura liganda (np. **92** i **94**). W reakcji wykorzystano gazowy CO_2 , oraz wodę, która posłużyła jako źródło atomu wodoru. Przeprowadzone badania zakresu stosowalności przedstawionej metody wykazały, że reakcji ulegają zarówno

olefiny typu styrenowego **91**, posiadające donorowe lub akceptorowe podstawniki, jak i alifatyczne, terminalne alkeny (np. **93**). Jednocześnie autorzy wskazali na wysoką tolerancję grup funkcyjnych. Pewną wadą reakcji jest konieczność użycia stechiometrycznych ilości reduktora, w tym przypadku manganu, odpowiedzialnego za zawrótienie soli niklu do cyklu katalitycznego.

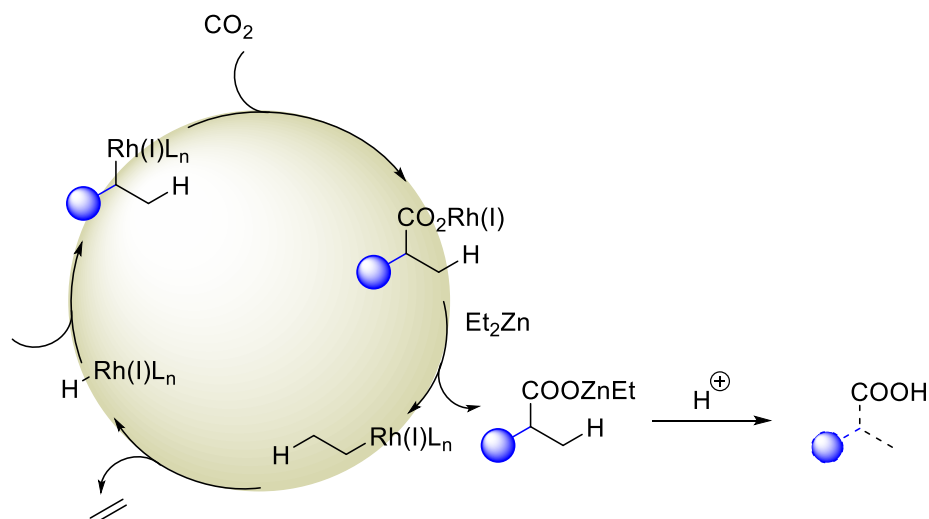
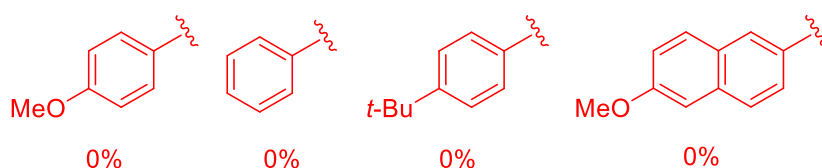


Schemat 52. Katalizowane kompleksami niklu hydrokarboksylowanie alkenów.

Grupa Mikamiego zademonstrowała możliwość hydrokarboksylowania olefin w obecności generowanego *in situ* wodorku rodu Rh(I)-H (Schemat 53).¹⁷⁴ Woderek ten był odpowiedzialny za proces hydrometalowania wiązania podwójnego z następczą insercją cząsteczki CO₂ prowadzącą do finalnego produktu. Niestety metoda okazała się skuteczna jedynie w przypadku ubogich w elektrony olefin typu styrenowego. W przypadku bogatych w elektrony substratów obserwowano znaczne wydłużenie czasu reakcji. Autorzy nie podają jednak tego przyczyny.

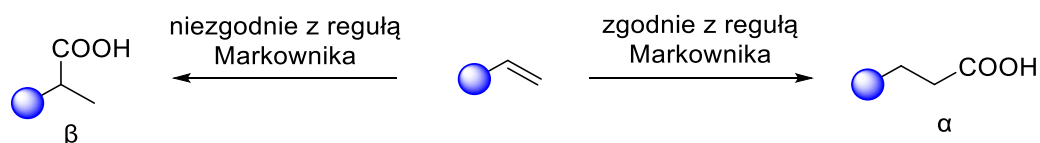


przykłady, dla których ta metoda jest nieskuteczna



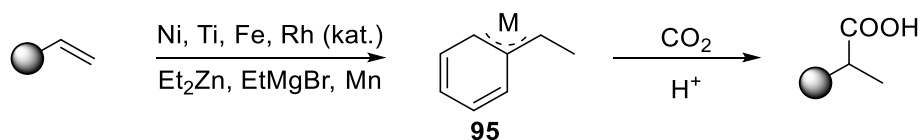
Schemat 53. Katalizowane kompleksami rodu hydrokarboksylowanie alkenów.

Ważną kwestią związaną z dowolnym procesem hydrofunkcjonalizacji olefin jest regioselektywność reakcji. Jak już napomknęłam w przypadku omawiania prac zespołu Martina, możemy wyróżnić dwa warianty wprowadzenia funkcji karboksylowej: 1) addycja przebiega zgodnie z regułą Markownikowa, tworząc izomer α , oraz przeciwnie do niej, dając jako główny produkt addycji w pozycję β wiązania podwójnego (Schemat 54).¹⁷⁵



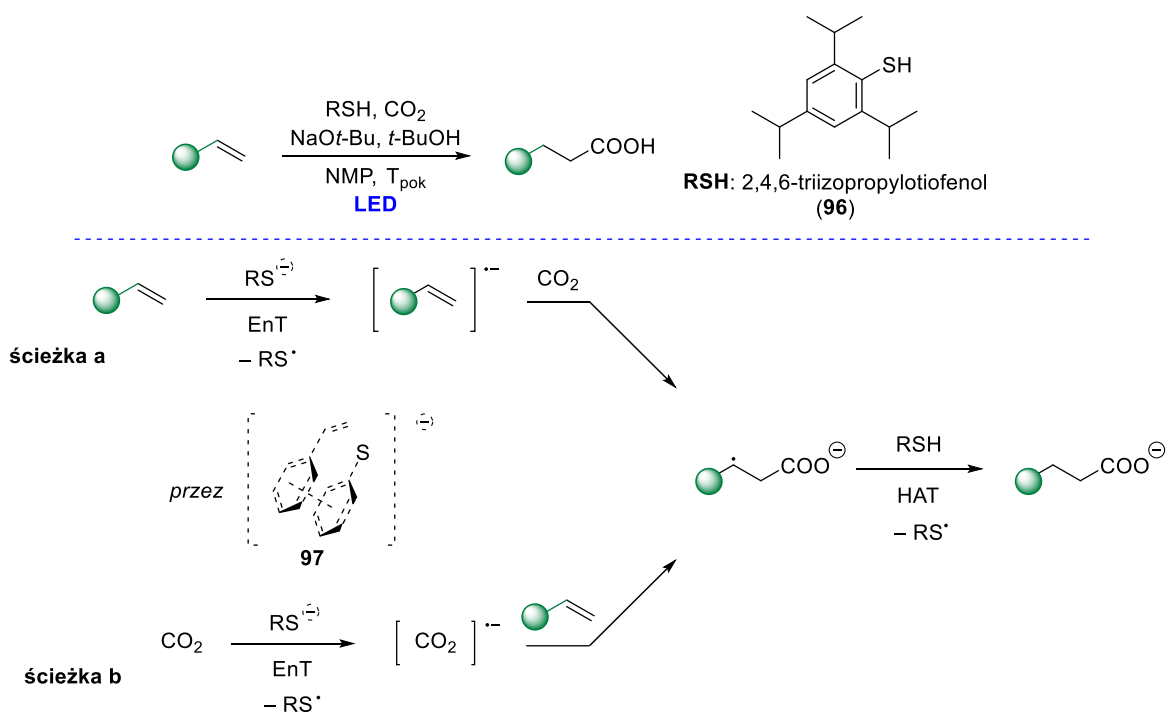
Schemat 54. Warianty wprowadzania grupy karboksylowej.

Addycja zgodna z regułą Markownikowa obserwowana jest dla reakcji katalizowanych kompleksami metali przejściowych, głównie dla substratów typu styrenowego.^{174, 176} Wynika to głównie z lepszej stabilizacji tworzącego się przejściowo η^3 kompleksu metalu z podstawionym alkenem (**95**) (Schemat 55).



Schemat 55. Kompleks η^3 -Rh jako produkt przejściowy podczas hydrokarboksylowania alkenów.

Odwrotna tendencja obserwowana jest dla reakcji rodnikowych, których naturą jest dążenie do tworzenia trwalszych rodników, na przykład typu benzyłowego, będących stabilizowanymi produktami pośrednimi wspomnianych przemian.¹⁷⁷ Reprezentacyjny przykład znajduje się na Schemacie 56. Propozycja grupy Yu zakłada możliwość otrzymania izomerycznych kwasów β -karboksylowych w reakcji pochodnych styrenów, CO₂ oraz tiolu RSH **96** wobec niebieskiego światła. W podanych warunkach reakcji postulowanym produktem pośrednim jest kompleks CTC (z ang. *charge-transfer complex*) **97**, którego naświetlenie prowadzi do utworzenia rodnika alkilowego lub anionorodnika CO₂^{-•}.

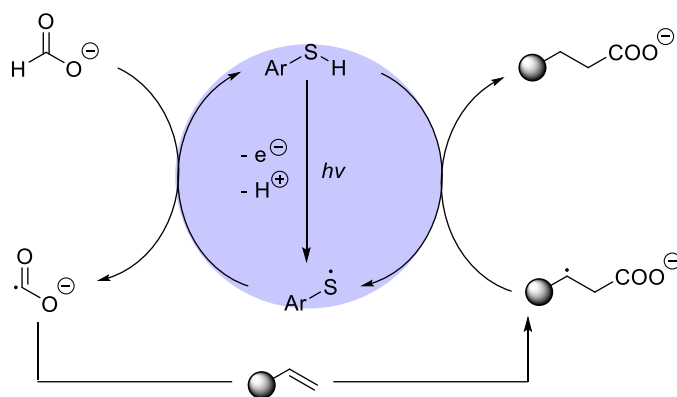
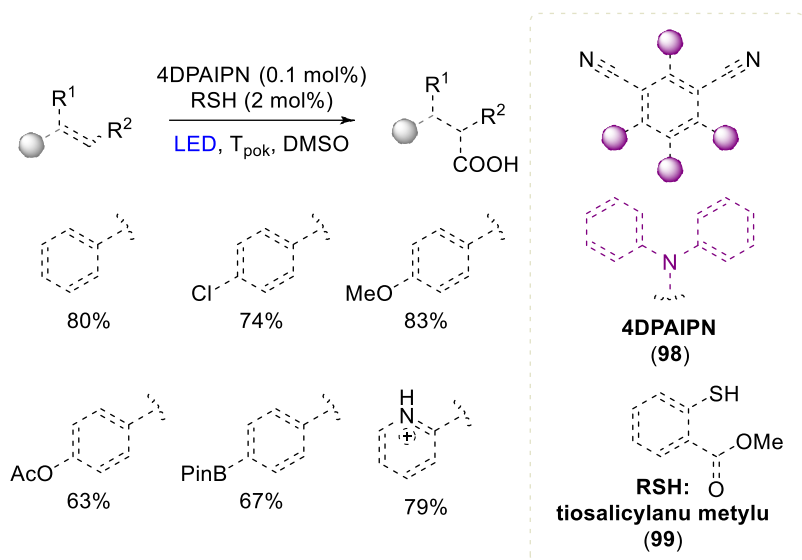


Schemat 56. Hydrokarboksylowanie styrenów w warunkach rodnikowych.

Wymagające warunki (jak również stechiometryczne ilości reduktorów (Mn, Zn, Et₂Zn) zwiększają prawdopodobieństwo zachodzenia ubocznych reakcji oraz konieczność izolacji dodatkowych produktów. By tego uniknąć koniecznym jest modyfikacja warunków reakcji. Jednym z rozwiązań jest prowadzenie reakcji hydrofunkcjonalizacji w warunkach fotochemicznych naświetlając mieszaninę reakcyjną światłem widzialnym.¹⁷⁸ Takie podejście wymaga oczywiście wprowadzenia do mieszaniny reakcyjnej dodatkowego reagenta, fotouczulacza, a więc związku zdolnego do absorpcji energii światła widzialnego, który w tych warunkach ulega ekscytacji (wzbudzeniu) a następnie aktywowania substratu poprzez transfer energii lub elektronu.

Możliwym scenariuszem podczas przeprowadzania hydrokarboksylowania alkenów jest utworzeniu nukleofilowego rodnika karboksylanowego. Przeprowadzenie tej reakcji jest trudne ze względu na wysoki potencjał redukcyjny CO₂ ($E^\circ = -2.21\text{v vs. NEK w DMF}^{179}$). W literaturze opisanych jest zaledwie kilka przykładów reduktorów, które są w stanie zainicjować ten etap, np. *p*-terfenyl ($E^\circ = -2.63\text{ V vs NEK w DMF}$),¹⁸⁰ niektóre kompleksy niklu¹⁸¹ czy anion jodkowy pod wpływem światła UV.¹⁸²

Alternatywnym źródłem anionrodnika karboksylanowego mogą być sole kwasu mrówkowego. W tym przypadku, koniecznym jest użycie dodatkowego odczynnika HAT, zdolnego do oderwania atomu wodoru od mrówczanu. Typowymi reagentami, zdolnymi do takiego działania są rodniki siarkowe uzyskiwane z odpowiednich tioli. Taką propozycję przedstawił Wickens (Schemat 57).¹⁸³ Współdziałanie fotokatalizatora (**98**, Schemat 57) oraz tiosalicylanu metylu (**99**) pod wpływem niebieskiego światła o długości 467 nm pozwala na uzyskanie wachlarza kwasów karboksylowych.



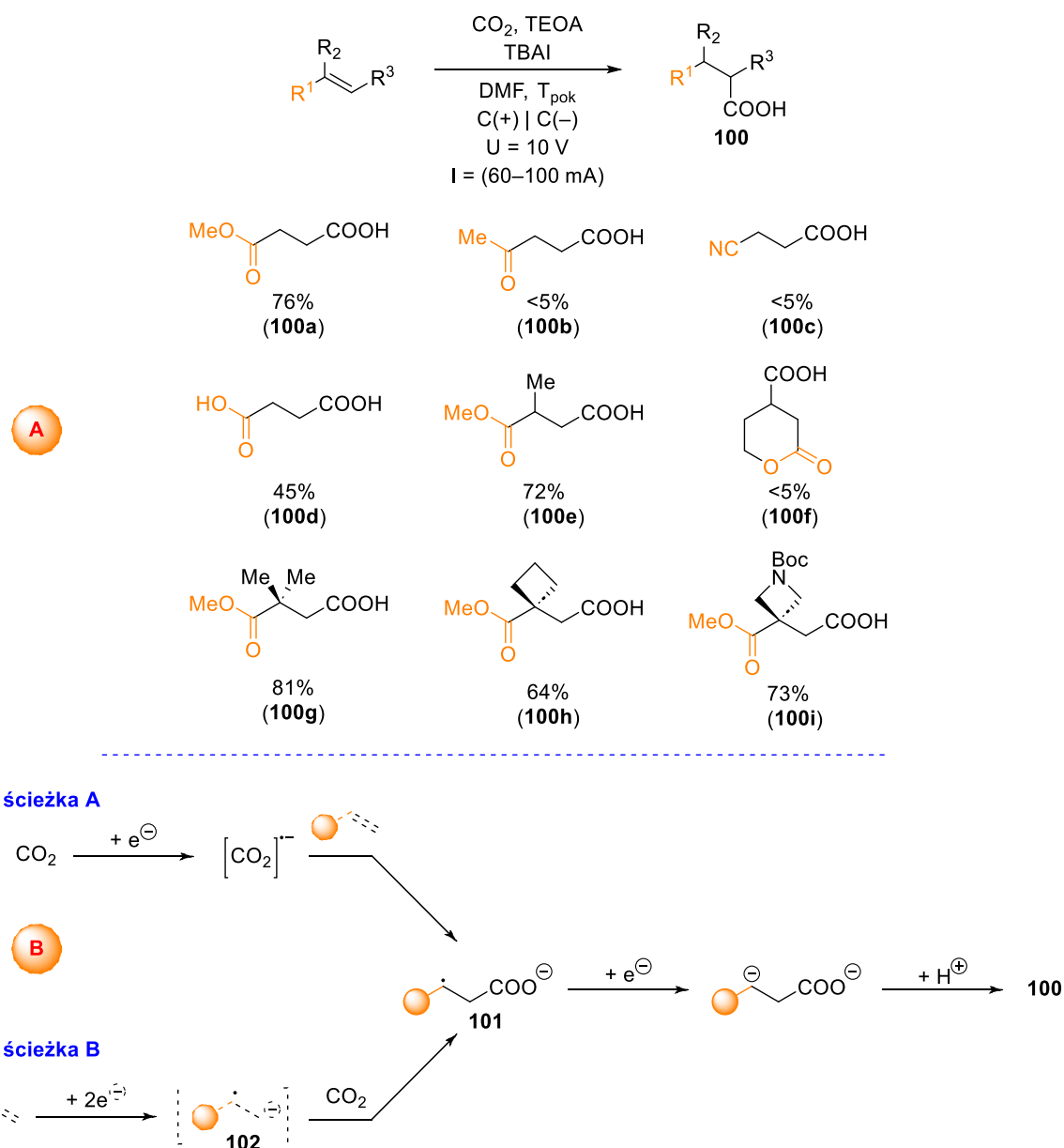
Schemat 57. Hydrokarboksylowanie alkenów z udziałem mrówczanów.

Jeszcze jednym wariantem hydrokarboksylowania olefin komplementarnym do procesów prowadzonych w warunkach katalizy metalami przejściowymi czy fotoredoks jest elektrokataliza. W porównaniu do pozostałych metod, nie wymaga ona użycia reduktorów oraz innych reagentów, które – tak jak w przypadku katalizy fotoredoks, mają na celu zamknięcie cyklu katalitycznego, dając w ten sposób redoks-obojętną transformację. Rolę tę pełnią bezpośrednio elektrony, co ma przełożenie na wyższą ekonomię atomową oraz uproszczony mechanizm.

Grupa Buckley'a (Schemat 58a) opracowała warunki elektrochemicznego hydrokarboksylowania akceptorów Michaela,¹⁸⁴ w tym α,β -nienasyconych estrów, nitryli, ketonów czy kwasów. Reakcję prowadzono w elektrolizerze wyposażonym w dwie elektrody grafitowe, w obecności trietanolaminy (TEOA) będącej źródłem protonów. Co ciekawe, użycie w tym celu wody prowadziło do oczekiwanych produktów, jednak z niższymi wydajnościami. W optymalnych

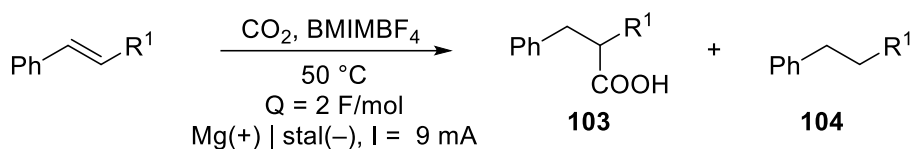
warunkach odpowiednie produkty uzyskiwano ze zróżnicowanymi wydajnościami, uzależnionymi od użytego substratu. Według autora, obniżona wydajność jest skutkiem zachodzącej ubocznie redukcji wiązania podwójnego. We wszystkich przypadkach powstawał wyłącznie izomer β . Autorzy wykazali przy tym, że reakcja nie jest wrażliwa na czynniki steryczne, co pozwoliło rozszerzyć pulę substratów także o tri- i tetrapodstawione alkeny. Podejście to jest szczególnie ważne, gdyż umożliwia uzyskanie β,β -dipodstawionych kwasów karboksylowych, w których podstawniki połączone są przez atom węgla.

Z mechanistycznego punktu widzenia możliwe są dwie ścieżki reakcji przedstawione na schemacie 58b. Zgodnie z postulatami autorów, w pierwszej, aktywacja CO_2 następuje poprzez jednoelektronową redukcję na katodzie. 1,4-Addycja anionorodnika $\text{CO}_2^{\cdot-}$ do akceptora Michaela prowadzi do utworzenia adduktu **101**, którego redukcja i protonowanie pozwala uzyskać docelowy kwas karboksylowy **100**. Alternatywny mechanizm zakłada redukcję alkeny. Utworzony w jej wyniku karboanion **102** przeprowadza nukleofilowy atak na cząsteczkę CO_2 , także prowadząc do otrzymania adduktu **101**. Dalej reakcja biegnie według opisanego wcześniej toku.

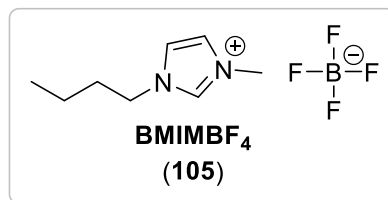


Schemat 58. Reakcja hydrokarboksylowania akceptorów Michaela.

W analogicznym procesie hydrokarboksylowania, Lu i współpracownicy zaproponowali użycie cieczy jonowej **105** zarówno jako elektrolitu jak i rozpuszczalnika (Schemat 59).¹⁸⁵ Jak donoszą autorzy, jej dodatek pozwolił na zwiększenie ekonomii atomowej poprzez zmniejszenie zużycia lotnych i toksycznych rozpuszczalników oraz roztworów elektrolitów wspomagających. Niestety reakcja cechuje się niską selektywnością, gdyż obok pożądanej reakcji hydrokarboksylowania, prowadzącej do kwasów karboksylowych **103**, ubocznie przebiega także redukcja alkenu do alkanu **104**.

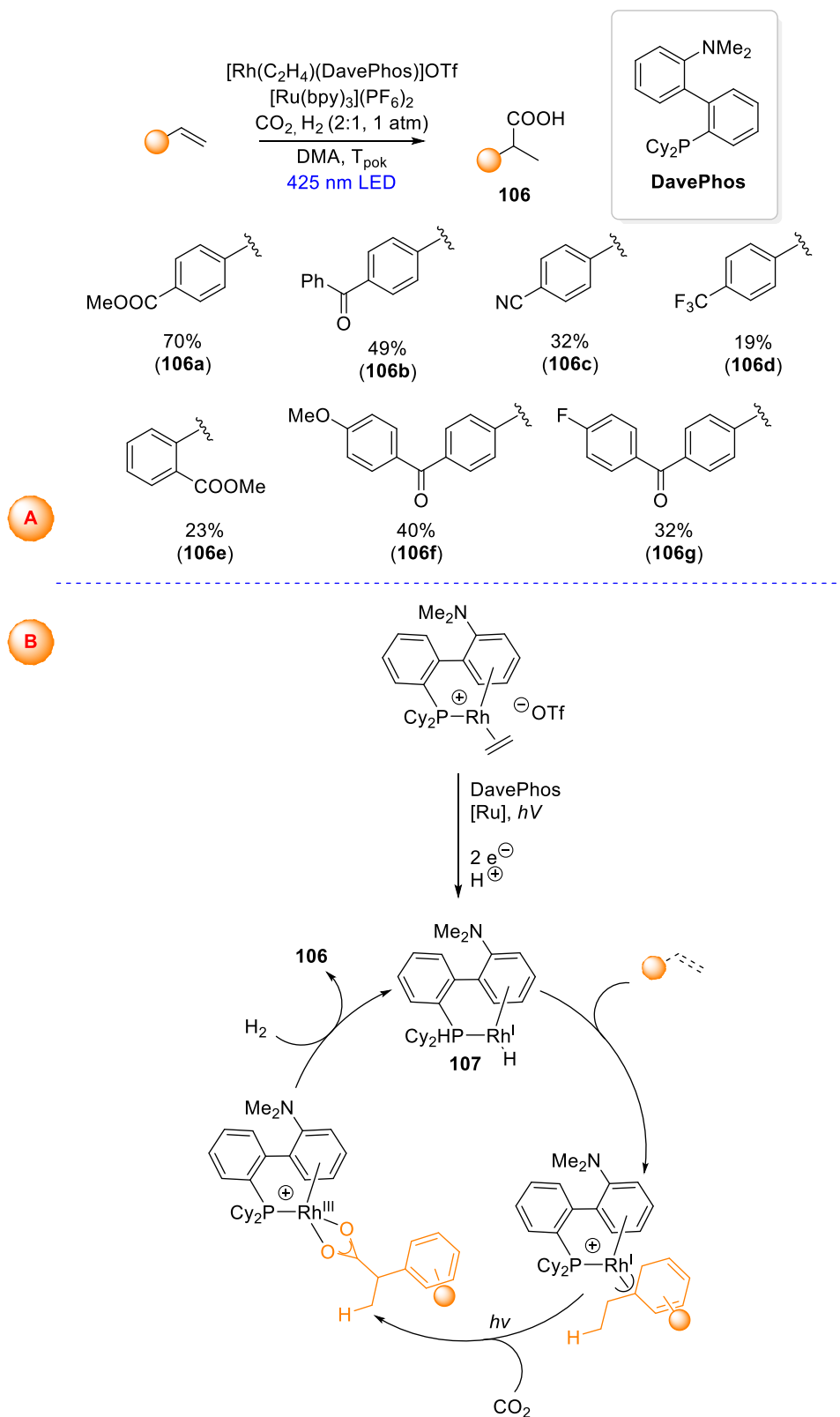


R ¹	99	100
COOEt	41%	22%
COOMe	35%	32%
CN	55%	22%



Schemat 59. Elektrochemiczne hydrokarboksylowanie alkenów.

Wysoko cenionymi rozwiązaniami w syntezie organicznej są te, które łączą dokonania fotochemii z innymi gałęziami katalizy. Pozwala to na korzystanie z zalet oraz eliminowanie wad stosowania każdej strategii z osobna. Grupa Iwasawa zaproponowała rozwiązanie, w którym hydrokarboksylowanie alkenu przeprowadzane jest w obecności CO₂, kompleksu Rh(III) i światła o barwie niebieskiej (Schemat 60a).¹⁸⁶ W wyniku naświetlania mieszaniny reakcyjnej najpierw następuje utworzenie kompleksu Rh(I) **107**, który jest odpowiedzialny za hydrometalowanie substratu, w tym przypadku styrenu. Dalej następuje wymiana ligandów z CO₂ oraz reduktywna eliminacja. Wylimitowanie stechiometrycznych ilości reduktorów i reagentów metaloorganicznych znacząco zwiększa ekonomię atomową, a światło widzialne jako źródło odnawialnej energii pozwala wpisać tą procedurę w ekologiczny trend. Metoda ta pozwala ponadto uzyskać szeroki wachlarz kwasów karboksylowych (**106**). Wadą tego rozwiązania jest natomiast stosunkowo niska wydajność reakcji oraz konieczność stosowania drogich kompleksów rodu.



Schemat 60. Hydrokarboksylowanie alkenów, katalizowane światłem i kompleksami Rh(III).

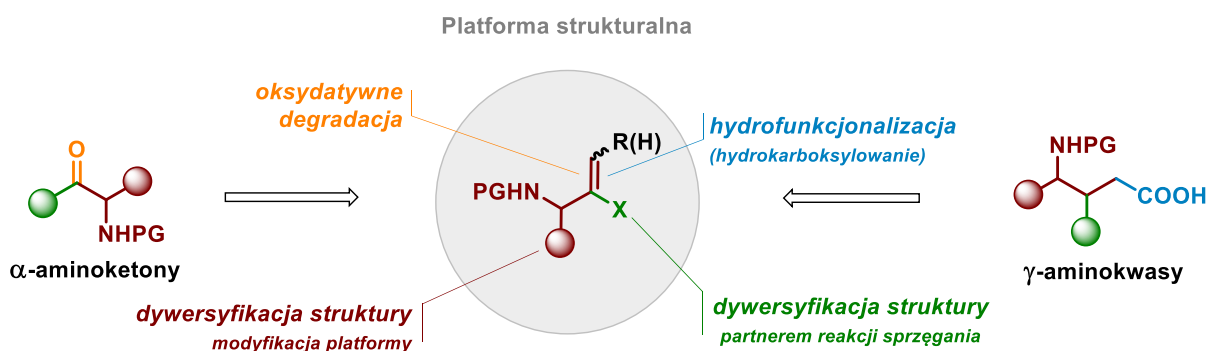
Podsumowując, najliczniej opisywaną grupą bezpośrednich metod otrzymywania kwasów karboksylowych z olefin jest ich hydrofunkcjonalizacja. Procedury te przeprowadzić można z zastosowaniem metali grup przejściowych

jako katalizatorów i CO₂ lub jego syntonu jako źródła grupy karboksylowej. Do najczęściej opisywanych trudności związanych z operowaniem tymi procedurami należy niska regioselektywność czy koniecznością użycia dodatkowych ko-reagentów, np. silnych reduktorów. Najwyższą ekonomią atomową cechują się reakcje prowadzone w warunkach elektrokatalitycznych. Procesy te wymagają jednak dalszych optymalizacji, tak by minimalizować powstawanie produktów przekarboksylowania (tworzenie kwasów dikarboksylowych) jak również powstrzymać uboczny proces redukcji prowadzący alkanów.

Z tego punktu widzenia reakcje rodnikowe, w szczególności generowane w procesach fotoredoks wydają się być najkorzystniejszymi z uwagi lepszą kontrolę regioselektywności i bardziej precyzyjną kontrolę nad procesami ubocznymi. Z tych też względów, planując swoje badania nad syntezą γ -aminokwasów postanowiłam się skupić właśnie na wykorzystaniu reakcji indukowanych światłem widzialnym.

3. Badania własne

Jak nadmieniałam w rozdziale 1, celem moich badań było opracowanie dogodnych warunków syntezy *N*-(2-bromoallilo)amin. Związków, które planowałam wykorzystać jako platformę strukturalną w syntezie dwóch grup związków chemicznych, α -aminoketonów oraz γ -aminokwasów, o istotnym znaczeniu i potencjale farmakologicznym. Zaletą takiego podejścia jest użycie tylko jednej bazy substratowej, której następcze transformacje, wedle przyjętych założeń, mają prowadzić do dwóch różnych typów produktów. Zgodnie z przyjętą koncepcją, obecne w strukturze *N*-(2-bromoallilo)amin ugrupowanie bromku winylowego ma posłużyć do dywersyfikacji struktury tejże platformy, poprzez zastąpienie atomu halogenu różnymi podstawnikami, w tym prostymi grupami aryłowymi, alkiłowymi jak również ich analogami posiadającymi dodatkowe grupy funkcyjne. Uzyskane w ten sposób podstawione wiązanie podwójne planowałam następnie poddać oksydatywnej degradacji lub hydrofunkcjonalizacji, co pozwoliłoby na uzyskanie docelowych bifunkcyjnych motywów strukturalnych (Schemat 61). Warto przy tym zaznaczyć, że dywersyfikacja strukturalna możliwa jest również na etapie syntezy samego rdzenia, co dodatkowo zwiększyć powinno atrakcyjność przyjętej strategii syntezy.

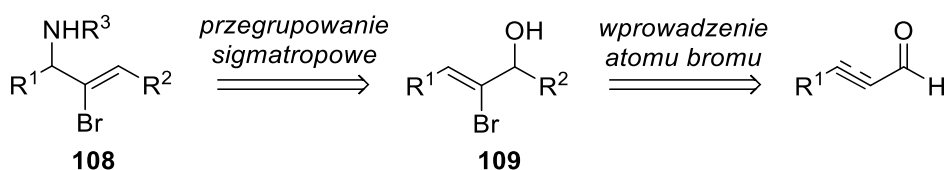


Schemat 61. Ogólna koncepcja realizacji badań.

3.1. Synteza substratów

3.1.1. Synteza alkoholi i karbaminianów α -bromoallilowych

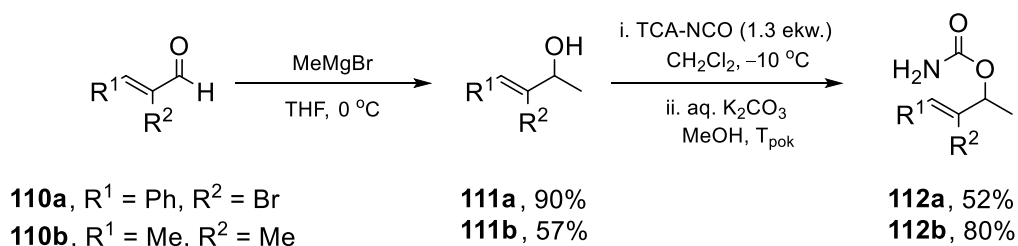
Pierwszym krokiem realizacji moich badań było opracowanie dogodnej metody syntezy strukturalnie zróżnicowanych tytułowych *N*-(2-bromoallilo)amin **108** (Schemat 62). Związki te postanowiłam uzyskać z odpowiednich alkoholi allilowych **109**. Jedną z przyczyn wyboru takiej strategii były wcześniejsze doświadczenia Zespołu w obszarze przegrupowań sigmatropowych pochodnych alkoholi allilowych, prowadzących właśnie do pochodnych alliloamin.^{1-2, 157, 187} Dodatkowym argumentem za takim wyborem jest doświadczenie Zespołu w syntezie rozmaitych typów alkoholi allilowych, w tym w syntezie ich nieracemicznych form. Ten ostatni aspekt jest szczególnie istotny, gdyż docelowo planowałam uzyskiwać nieracemiczne alliloaminy z myślą ich dalszej transformacji do optycznie czynnych α -aminoketonów i γ -aminokwasów. Ostatnim kluczowym aspektem był wybór sposobu wprowadzenia atomu bromu, tak by uzyskać pochodne bromków winylowych typu **109**. Do tego zagadnienia powrócę w dalszej części niniejszego rozdziału. W tym miejscu należy jeszcze uściślić dlaczego spośród czterech możliwych halogenów, skupiłam się wyłącznie na pochodnych z atomem bromu. Z oczywistych względów, wynikających z właściwości atomu fluoru, odpowiednie fluorki winylowe w ogóle nie nadają się jako reagenty w planowanych reakcjach sprzęgań. Natomiast z pozostałych trzech halogenów tylko bromki winylowe wykazują optymalną reaktywność w reakcjach sprzęgania przy jednoczesnej relatywnej trwałości. Ten ostatni aspekt jest istotnym ograniczeniem w przypadku analogicznych jodków, natomiast aspekt pierwszy, reaktywność, skutecznie ogranicza szersze wykorzystanie odpowiednich chlorków.



Schemat 62. Ogólna strategia syntezy substratów.

W pierwszym etapie realizacji tej części badań postanowiłam wykorzystać handlowo dostępny (*Z*)-2-bromo-3-fenylakryloaldehyd (**110a**). Uznałam, iż związek ten będzie idealnym substratem do przygotowania w krótkim czasie większych ilości związków modelowych, w celu weryfikacji koncepcji badań i optymalizacji procesów jednostkowych.

Związek ten poddałam reakcji z bromkiem metylomagnezowym, a uzyskany 2° alkohol **111a** (wyd. 90%) przekształciłam w karbaminian **112a** (Schemat 63) w oparciu o standardowe procedury stosowane we wcześniejszych pracach zespołu. W tym celu związek **111a** poddałam reakcji z izocyjanianem trichloroacetylowym w chlorku metylenu. Uzyskany produkt pośredni, po usunięciu rozpuszczalnika, poddałam hydrolizie za pomocą roztworu węgla potasu w mieszaninie MeOH-H₂O. W ten sposób uzyskałam karbaminian **112a** z wydajnością 52%. W kolejnych eksperymentach wykazałam, że syntezę związku **112a** można wykonać bezpośrednio z aldehydu **110a**, realizując ją w wariacie „one-pot”. W tym celu związek **110a** poddałam reakcji z odczynnikami Grignarda w THF, a uzyskany alkohol **111a**, w postaci soli magnezowej, bezpośrednio potraktowałam izocyjanianem. Finalne dodanie wodnego roztworu K₂CO₃ oraz MeOH pozwoliło na uzyskanie oczekiwanego produktu **112a** z wydajnością całkowitą 84% po 3 etapach. W ciągu analogicznych przemian, wychodząc z handlowego (*E*)-2-metylo-2-butenalu **110b** uzyskałam karbaminian **112b** z wyd. 46%.

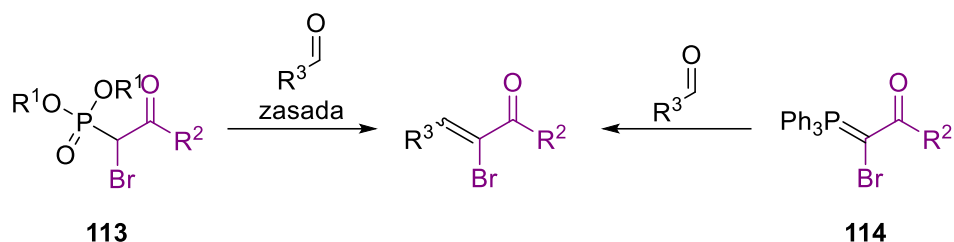


Schemat 63. Strategia syntezy karbaminianów.

Następnie przystąpiłam do poszerzenia puli karbaminianów, mając na uwadze w szczególności syntezę analogów związku **112a** posiadających inne niż grupa fenylova podstawniki, w szczególności fragmenty alifatyczne.

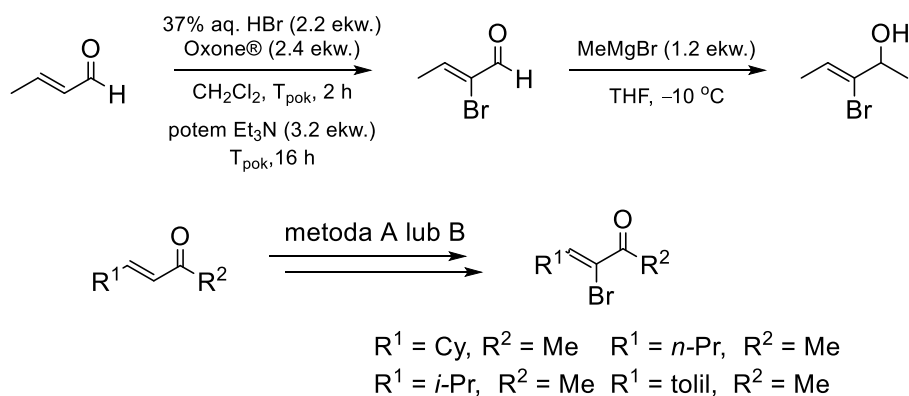
Początkowo próbowałam je uzyskać na drodze reakcji olefinacji wybranych aldehydów wykorzystując w tym celu α -bromofosfonoctan **113** lub bromoylid **114** (Schemat 64). Niestety, metody te okazały się mało skuteczne. Nie dość, że charakteryzowały się niskimi wydajnościami to dodatkowo prowadziły do mieszaniny izomerów geometrycznych *E/Z*. Niestety ich rozdział metodami chromatograficznymi, w tym z wykorzystaniem modyfikowanej fazy stacjonarnej,* był niemożliwy z uwagi na zbliżoną polarność obu izomerów.

* Żel krzemionkowy modyfikowany solami srebra.



Schemat 64. Synteza prekursorów alkoholi 2-bromoallilowych poprzez olefinację Wittiga oraz HWE.

Alternatywne podejście zakładało bromowanie olefiny typu akceptora Michaela, z następczą eliminacją cząsteczki HBr w obecności zasady (Schemat 65). Reakcje te prowadziłam zarówno wykorzystując brom, jak i generując go *in situ* z HBr w obecności utleniacza (np. Oxone®). Natomiast eliminację prowadziłam w obecności Et₃N albo DBU jako zasady. O ile metoda ta dość dobrze się sprawdziła w przypadku syntezy 2-bromo pochodnej aldehydu krotonowego, to obecność bardziej rozbudowanych fragmentów alkilowych w pozycji 3, podobnie jak wcześniej prowadziło do mieszaniny izomerów *E/Z*. Brak jakiegokolwiek preferencji w tworzeniu jednego z izomerów geometrycznych oraz niemożność ich rozdzielenia wykluczył tę strategię z dalszych badań.

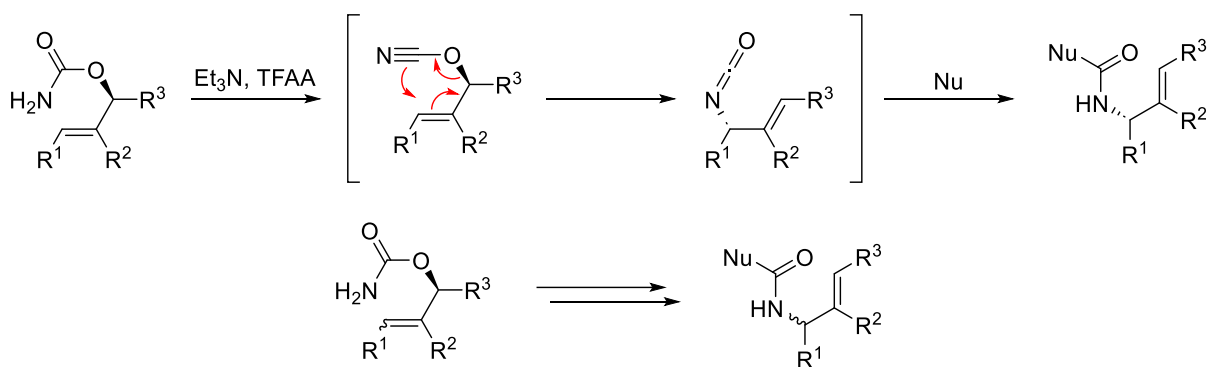


Metoda A: 1.1 ekw. Br₂, DCM, -10 - 25 °C, ciemność, potem 1.2 ekw. DBU
Metoda B: 2.4 ekw. Oxone, 2.2 ekw. 37% HBr_{aq}, DCM, T_{pok}, ciemność, potem 1.2 ekw. DBU

Schemat 65. Synteza 2-bromoenonów, prekursorów alkoholi 2-bromoallilowych.

W tym miejscu warto jeszcze uściślić dlaczego tak ważne jest uzyskiwanie ściśle określonego izomeru geometrycznego olefiny. Zgodnie z przyjętą koncepcją uzyskane alliloaminy planowałam przekształcić w α-aminoketony poprzez oksydatywne cięcie wiązania C=C. Z punktu widzenia tej reakcji, geometria olefiny nie ma tu znaczenia. Natomiast ma ona istotne znaczenie w przypadku wybranej metod „instalowania” grupy aminowej poprzez reakcję

przegrupowania [3,3]-sigmatropowego, zaprezentowaną na schemacie 66. Uzgodniony mechanizm tej reakcji, przebiegający przez sześcioczłonowy stan przejściowy, wymaga całkowitej „czystości” geometrii wiązania podwójnego w substracie. W przeciwnej sytuacji użycie nieracemicznego substratu, o ściśle zdefiniowanej konfiguracji absolutnej centrum stereogenicznego, ale będącego mieszaniną izomerów geometrycznych w obrębie wiązania podwójnego spowoduje uzyskanie produktu o obniżonej czystości optycznej w stosunku do substratu.



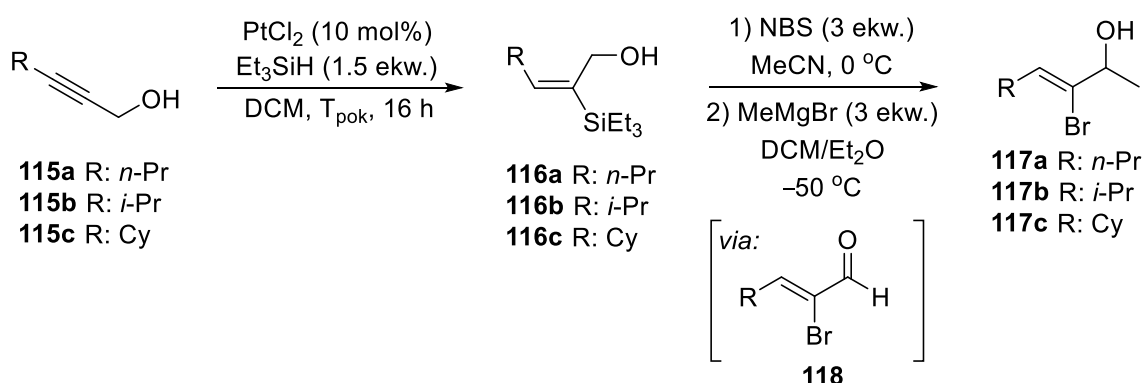
Schemat 66. Enancjoseptyczny przebieg przegrupowania [3,3]-sigmatropowego cyjanianów allilowych.

Wobec niezadowolających rezultatów uzyskiwania α -bromoenonów, postanowiłam sprawdzić możliwość syntezy niezbędnych związków poprzez kombinację reakcji hydrosililowania pochodnych alkoholi propargilowych (**115**) z następczą wymianą Si-Br.

Jako czynnik sililujący wykorzystałam Et_3SiH . Prowadząc reakcję w obecności katalitycznych ilości PtCl_2 , uzyskałam niemal wyłącznie α -regioizomery **116a-c**.¹⁵¹ Niewielkie ilości tworzącego się ubocznie podczas regioizomeru β (<5%) mogłam bezproblemowo usunąć chromatograficznie z uwagi na sporą różnicę w ich polarności. Wyjściowe alkohole **115a-c** uzyskałam z odpowiednich alkinów poddając je reakcji z $n\text{-BuLi}$, a powstały acetylenek traktując formaldehydem. Tu warto nadmienić, że wydzielanie tych produktów wymagało szczególnej ostrożności, z uwagi na ich wysoką lotność.

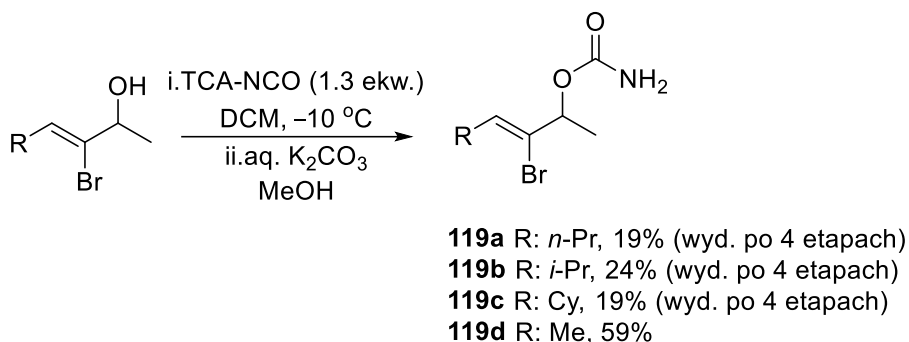
Następnie uzyskane alkohole α -sililoallilowe poddałam reakcji wymiany Si-Br. Co ciekawe, wymiana ta była możliwa wyłącznie dla 1° alkoholi α -sililoallilowych. Analogiczna przemiana z udziałem 2° alkoholi kończyła się degradacją substratu. Jako źródło atomu bromu wykorzystałam Br_2 oraz NBS. W przypadku reakcji z bromem, uzyskiwałam mieszaninę izomerów *E/Z*. O takiej

możliwości wspominają także doniesienia literaturowe.¹⁸⁸ Natomiast użycie NBS pozwalało mi uzyskać wyłącznie izomer Z. Należy tu zaznaczyć, iż w opisanych warunkach produktem reakcji nie był odpowiedni alkohol, lecz α -bromoenal (**118**), powstający na skutek utlenienia 1° alkoholu (na etapie substratu lub produktu) do aldehydu za pomocą NBS. Utleniające właściwości NBS w stosunku do alkoholi są znane w literaturze.¹⁸⁹ Dzięki bezpośredniemu utlenieniu alkoholu 2-bromoallilowego do aldehydu w warunkach reakcji postanowiłam od razu podać ten ostatni reakcji z odczynnikiem Grignarda uzyskując tym samym serię 2° alkoholi (Z)- α -bromoallilowych **117a-c** (Schemat 67).



Schemat 67. Synteza alkoholi 2-bromo(allilowych) poprzez hydrosylilowanie alkoholi propargilowych i wymianę Si-X.

Uzyskane alkohole 2-bromoallilowe przekształciłam następnie w karbaminiany **119a-c**, stosując opisaną wcześniej metodę (Schemat 68). Reakcja w każdym przypadku przebiegała bez zakłóceń, niezależnie czy podstawnikiem R była grupa fenylova, czy dowolna grupa alkilowa.



Schemat 68. Synteza 2-bromo(allilowych) karbaminianów.

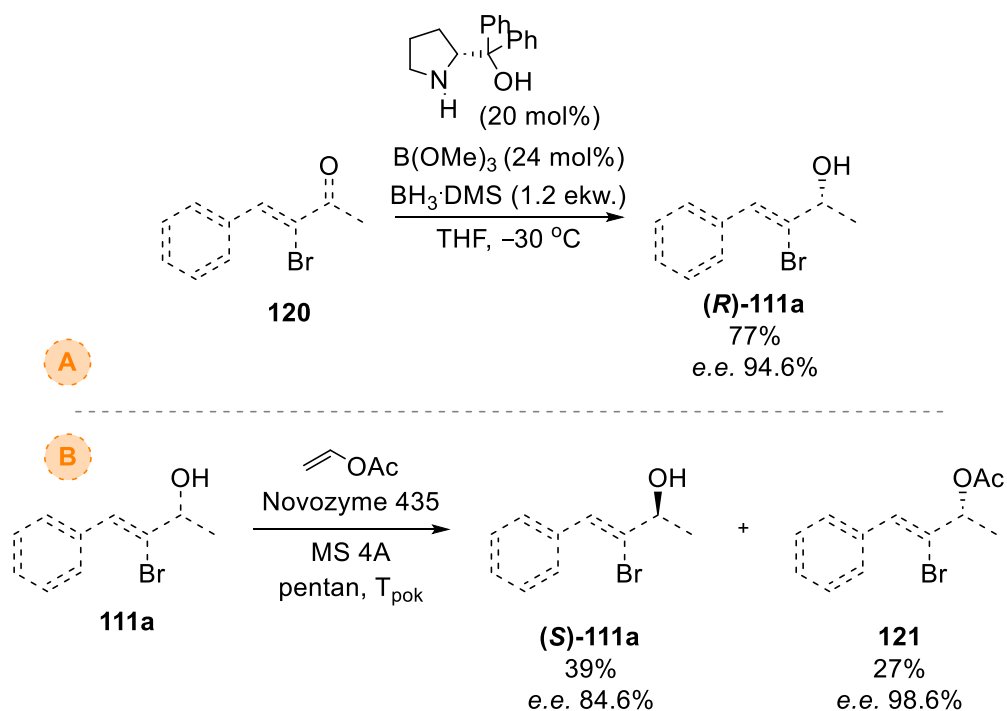
Jak wspomniałam we wstępie do niniejszego rozdziału, mając za nadrzędny cel opracowanie warunków syntezy α -aminoketonów oraz

γ -aminokwasów, planowałam również opracowanie warunków syntezy wyjściowych *N*-(2-bromoallilo)amin w formie optycznie czystej. Aby tego dokonać, opierając ich syntezę na reakcji przegrupowania [3,3]-sigmatropowego, musiałam dysponować odpowiednimi nieracemicznymi karbaminianami 2-bromoallilowymi, a tym samym mieć dostęp do optycznie czynnych nieracemicznych alkoholi.

Skupiłam się na dwóch metodach ich uzyskiwania: enancjoselektywnej redukcji 2-bromoenu **120** oraz kinetycznego rozdziału racemicznego alkoholu **111a**. W pierwszym przypadku, wyjściowy alkohol **111a**, najpierw utleniałam za pomocą MnO₂ uzyskując odpowiedni keton, a ten z kolei poddałam redukcji w warunkach reakcji Corey'a-Bakshiego-Shibaty za pomocą boranu w obecności (*S*)- α,α -difenyloprolinolu jako induktora asymetrii. W ten sposób uzyskałam alkohol (**R**)-**111a** z wyd. 77% i z nadmiarem enancjomerycznym 94.6% (Schemat 69a). Warto zaznaczyć, że obecność atomu bromu w pozycji α sprzyja indukcji asymetrycznej z uwagi na zróżnicowanie zatłoczenia sterycznego w obrębie grupy karbonylowej. W tych samych warunkach analogiczne substraty, nie posiadające atomu halogenu, ulegały redukcji z umiarkowanymi nadmiarami enancjomerycznymi,^{2b} co wykazano we wcześniejszych pracach zespołu realizowanych między innymi przez dr. A. Narczyk.

Natomiast w warunkach kinetycznego rozdziału racemicznego alkoholu **111a** prowadzonego wobec lipazy B z *Candida antarctica* i octanu winylu, uzyskałam (*R*)-octan **121** oraz alkohol (**S**)-**111a** z nadmiarami enancjomerycznymi odpowiednio 98.6% i 84.6%. Uzyskane optycznie czynne alkohole 2-bromoallilowe przekształciłam następnie w odpowiednie optycznie czynne karbaminiany bez utraty ich czystości optycznej[†] stosując opisaną wcześniej procedurę (Schemat 69b).

[†] Na podstawie analizy HPLC z użyciem kolumny z chiralnym złożem.



Schemat 69. Synteza nieracemicznych alkoholi 2-bromo(allilowych).

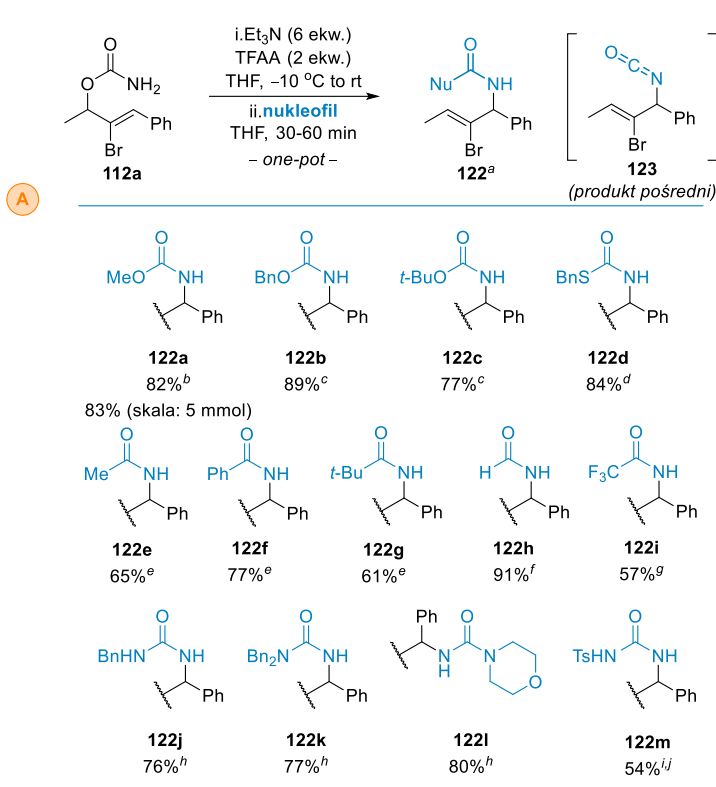
3.1.2. Synteza *N*-(2-bromollilo)amin

Realizację tej części badań rozpoczęłam od transformacji karbaminianu **112a**, uzyskanego z (*Z*)-2-bromo-3-fenylakryloaldehydu. Związek ten posłużył modelowy substrat do optymalizacji warunków przegrupowania Ichikawy.

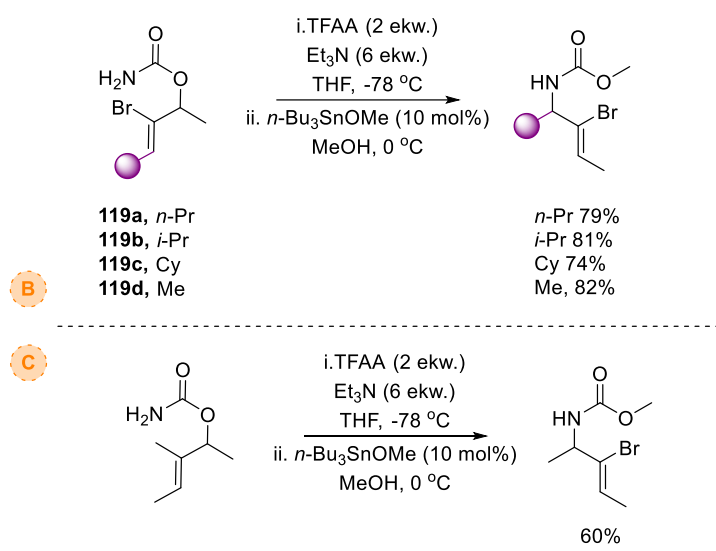
Tak więc, karbaminian **112a** poddałam sekwencji dwóch reakcji obejmującej: odwodnienie grupy karbaminianowej do cyjanianu oraz właściwe przegrupowanie sigmatropowe prowadzące do izocyjanianu allilowego **123**. Reakcję odwodnienia prowadziłam w standardowych warunkach stosowanych w naszym zespole, tj. traktując roztwór karbaminianu (1 ekw.) i Et₃N (6 ekw.) w suchym THF-ie dwoma ekwiwalentami bezwodnika trifluorooctowego (TFAA) w temperaturze ok. 0 °C. Powstającego izocyjanianu nie wydzielałam, tylko od razu po zakończeniu obu etapów (w oparciu o analizę TLC) poddawałam bezpośrednio reakcji z odczynnikami nukleofilowym. We wstępnych pracach stosowałam *t*-BuOLi (6 ekw.); związek ten generowałam *in situ* w osobnym naczyniu poprzez reakcję zasady, LiHMDS-u, z *t*-BuOH, a następnie dodawałam go do przechłodzonego roztworu izocyjanianu (-10 °C). Ku mojemu zaskoczeniu, oczekiwany produkt uzyskałam jedynie w ilościach śladowych. Pozostałą część mieszaniny reakcyjnej stanowiła mieszanina niezidentyfikowanych produktów rozpadu. Obniżenie temperatury etapu addycji, w której dodawany był nukleofil oraz modyfikacje dotyczące warunków

przewodzenia reakcji odwodnienia, takich jak odwrócenie kolejności dodawania reagentów czy zmiana czynnika odwadniającego (np. $\text{PPh}_3/\text{Et}_3\text{N}/\text{CBr}_4$), nie przyniosły oczekiwanej poprawy wydajności procesu. Podobne rezultaty uzyskiwałam w przypadku użycia jako czynnika nukleofilowego BnOLi (6 ekw. BnOH i 6 ekw. LiHMDS). Potencjalną przyczyną niepowodzenia jest obecność w cząsteczce substratu atomu bromu, co skutkowało podatnością tego związku na szereg reakcji ubocznych w warunkach reakcji. Doniesienia literaturowe dotyczące przegrupowania alkoholi α -fluoro¹⁵⁸ lub α -chloroallilowych^{130c} przeprowadzane były wobec łagodniejszych odczynników nukleofilowych.

Zaproponowałam więc alternatywny sposób „przechwycenia” izocyjanianu **123** poprzez jego reakcję z metanolem wobec katalitycznych lub subkatalitycznych ilości $n\text{-Bu}_3\text{SnOMe}$ (TBTM). Mniejsza zasadowość metoksylationu cyny w połączeniu działaniem cyny jako kwasu Lewisa, pozwoliła mi na uzyskanie odpowiedniej *N*-Moc zabezpieczonej pochodnej *N*-(2-bromoalliloaminy) **122a** z wydajnością 82% (Schemat 70). Zachęcona tym wynikiem postanowiłam sprawdzić możliwość syntezy *N*-Boc i *N*-Cbz-zabezpieczonych analogów związku **122a**. W oparciu o procedurę opracowaną przez Limwanicha i współpracowników¹⁹⁰ zsyntezowałam odpowiednie alkoksylany cyny, $n\text{-Bu}_3\text{SnOt-Bu}$ oraz $n\text{-Bu}_3\text{SnOBn}$, a następnie wykorzystałam te związki w addycji do izocyjanianu. Ponownie obserwowałam tworzenie jedynie śladowych ilości oczekiwanych produktów. Użycie innych kwasów Lewisa, na przykład $\text{Ti}(\text{OR})_4$ ¹⁹¹ również nie przyniosło oczekiwanych rezultatów.



^a suma wydajności z trzech etapów (odwodnienie/przegrupowanie/addycja); ^b mieszanina MeOH/*n*-Bu₃SnOMe (20 mol%) jako nukleofil (dodana w 0 °C); ^c ROLi jako nukleofil (dodany w -78 °C); ^d BnSH jako nukleofil (dodany w T_{pok}); ^e RMgX jako nukleofil (dodany w -78 °C); ^f NaBH₄ jako nukleofil (dodany w -78 °C); ^g mieszanina TFAA/Py jako nukleofil (dodana w 0 °C); ^h czynnik nukleofilowy (amina) dodany w T_{pok}; ⁱ TsNLI jako nukleofil (dodany w T_{pok}), mieszanina reakcyjna ogrzana do 40 °C; ^j wydajność na podstawie NMR



Schemat 70. Przegrupowanie Ichikawy karbaminianów 2-bromo(allilowych).

Tak więc, tym razem ROLi przygotowałam dodając *n*-BuLi do ochłodzonego do -78 °C roztworu *t*-BuOH lub BnOH w THF-ie. Reakcję odwodnienia karbaminianu z następczym przegrupowaniem prowadziłam w

Co ciekawe, ponowne użycie *t*-BuOH lub BnOH, ale w obecności katalitycznych ilości *n*-Bu₃SnOMe, doprowadziło do utworzenia mieszaniny *N*-Boc/*N*-Cbz alliloamin wraz z domieszką *N*-Moc pochodnej w ilości odpowiadającej ilości użytej pochodnej cyny.

Na podstawie opisanych powyżej rezultatów, doszłam do wniosku, iż za niskie wydajności tworzenia *N*-Cbz i *N*-Boc produktów (**122b** i **122c**; Schemat 70) odpowiadać może sposób generowania odczynnika nukleofilowego. Istotną różnicą pomiędzy standardową metodą a metodą bazującą na metanolanie cyny, jest brak HMDS. W celu zweryfikowania tej hipotezy postanowiłam zmienić zasadę stosowaną do tworzenia soli ROLi i zastąpić LiHMDS *n*-butylolitem.

dotychczasowych warunkach, przy czym przed dodaniem nukleofila uzyskany roztwór izocyjanianu także schłodziłam do $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dodatkowym istotnym elementem była ścisła kontrola czasu reakcji od momentu zakończenia dodawania alkoholaniu litu; zwykle do ok. 60 min. Ten aspekt okazał się być równie kluczowy, gdyż wydłużenie tego czasu przy ścisłej kontroli temperatury prowadziło do powstawania licznych produktów ubocznych, a tym samym obniżenia wydajności docelowego produktu. Przestrzeganie ustalonej temperatury i czasu trwania reakcji umożliwiło mi otrzymanie *N*-Cbz i *N*-Boc zabezpieczonych *N*-(2-bromoallilo)aminy **122b** i **122c** z wydajnością odpowiednio 89% i 77%. W tych samych warunkach prowadziłam reakcję z NaBH_4 , jako źródłem anionu wodorkowego, co pozwoliło mi na uzyskanie pochodnej *N*-allilo formamidu **122h** z wydajnością 91% (Schemat 70).

Kolejne eksperymenty wykazały, że wydajności docelowych produktów znacząco wzrastają wraz z obniżeniem zasadowości nukleofila, co oczywiście przekłada się na ograniczenie reakcji ubocznych. Tendencja ta była najsilniejsza dla omówionych już alkoholów i wydajność stopniowo rosła w szeregu: odczynniki Grignarda, aminy i tiole.

Bazując na tych doświadczeniach, kolejne reakcje addycji odczynników nukleofilowych, w tym przypadku odczynników Grignarda RMgX także prowadziłam w temperaturze $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, przy czym w ich przypadku restrykcyjna kontrola czasu reakcji nie była konieczna. W tym przypadku reakcje trwały ok. 16-20 h. Tym sposobem udało mi się uzyskać *N*-zabezpieczone *N*-alliloamidy **122e**, **122f** i **122g** (Schemat 70), odpowiednio z wydajnościami 65%, 77% i 61%.

Izocyjaniany zdolne są także reakcji z kwasami karboksylowymi¹⁹² oraz bezwodnikami,¹⁹³ co stanowi alternatywę do syntezy amidów poprzez ich reakcję z odczynnikami Grignarda. Przykładowo, traktując uzyskany w wyniku przegrupowania izocyjanian TFAA w kombinacji z pirydyną, uzyskałam *N*-(2-bromoallilo)-trifluoroacetamid **122i** z wydajnością 57% (Schemat 70).

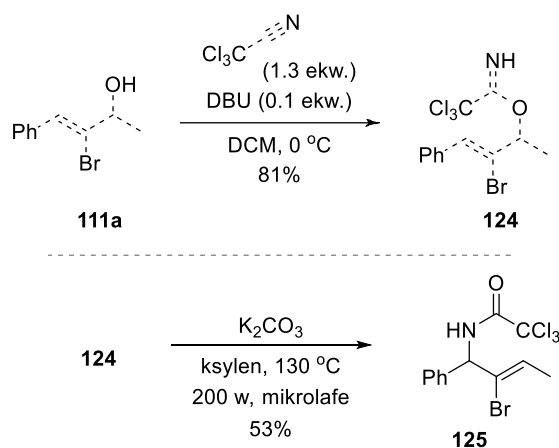
Jak już wspomniałam, aminy oraz tiole stanowiły grupę najłagodniejszych odczynników nukleofilowych, w związku z czym ich reakcję z izocyjanianami prowadziłam w temperaturze pokojowej, dodając bezpośrednio odczynnik nukleofilowy do mieszaniny reakcyjnej. Jednocześnie czas reakcji nie wymagał restrykcyjnej kontroli, więc reakcję addycji prowadziłam przez noc. Przykładowo traktując izocyjanian **123**, odpowiednio benzyloaminą, dibenzyloaminą oraz morfoliną uzyskałam oczekiwane pochodne uretanowe **122j**, **122k** i **122l**

z wydajnościami 76%, 77% i 80%. W przypadku użycia BnSH, jako odczynnika nukleofilowego, oczekiwaną tiopochodną **122d** uzyskałam z wydajnością 84% (Schemat 70).

Postanowiłam także sprawdzić możliwość uzyskania *N*-Ts pochodnej mocznika wykorzystując w tym celu TsNHLi jako czynnik nukleofilowy. Anion ten wygenerowałam w reakcji TsNH₂ z *n*-BuLi. We wcześniej omówionych warunkach nie uzyskałam oczekiwanego produktu z uwagi na niską nukleofilowość amidku, jak również słabą rozpuszczalność soli litowej. Natomiast modyfikacja sposobu realizacji reakcji, poprzez dodanie roztworu amidku do izocyjanianu, a następnie podniesienie temperatury reakcji do 40 °C, pozwoliło na otrzymanie oczekiwanej *N*-Ts pochodnej **122m** z wydajnością 54% (wg NMR). Niestety, nie byłam w stanie wydzielić tego produktu w czystej formie, z uwagi na niemal identyczną polarność, związek ten był zanieczyszczony pewną domieszką nadmiarowego TsNH₂. Kolejne próby opracowania warunków rozdziału tych substancji nie przyniosły pozytywnych rezultatów (Schemat 70).

W tym miejscu warto zaznaczyć, że dużo powszechniejszą metodą uzyskiwania alliloamin na drodze reakcji przegrupowania sigmatropowego jest reakcja (przegrupowanie) Overmana¹⁹⁴ wykorzystująca jako substraty trichloroacetimidany allilowe. Choć reakcja ta jest znacznie popularniejsza niż przegrupowanie Ichikawy, to jednak w porównaniu z tą ostatnią ma szereg istotnych wad i ograniczeń. Po pierwsze przegrupowanie Overmana jest procesem termicznym, wymagającym podwyższonej temperatury, zwykle powyżej 110 °C. W wariacie katalitycznym, z wykorzystaniem kompleksów palladu, temperaturę tą można obniżyć, jednak z uwagi na subtelność aktywacji substratu przez pallad, istotny wpływ na proces ma struktura substratu a w szczególności obecność dodatkowych grup funkcyjnych zdolnych do koordynowania do atomu metalu. Rezultatem tego jest oczywiście ograniczenie puli substratowej. W przypadku reakcji Ichikawy, proces przebiega bez udziału katalizatora i w większości przypadków, w łagodnych warunkach. Ponadto wyjściowe imidany stosowane w reakcji Overmana są związkami nietrwałymi, wrażliwymi na środowisko kwaśne i o ograniczonym czasie przechowywania. Te cechy nie dotyczą wykorzystywanych przeze mnie karbaminianów. Ostatnią przewagą reakcji Ichikawy nad procesem opracowanym przez Overmana, jest możliwość szerokiej *N*-funkcjonalizacji a to za sprawą tworzącego się pośrednio izocyjanianu allilowego. Reakcja Overmana ogranicza się (z pewnymi wyjątkami) do syntezy *N*-trichloroacetamidów

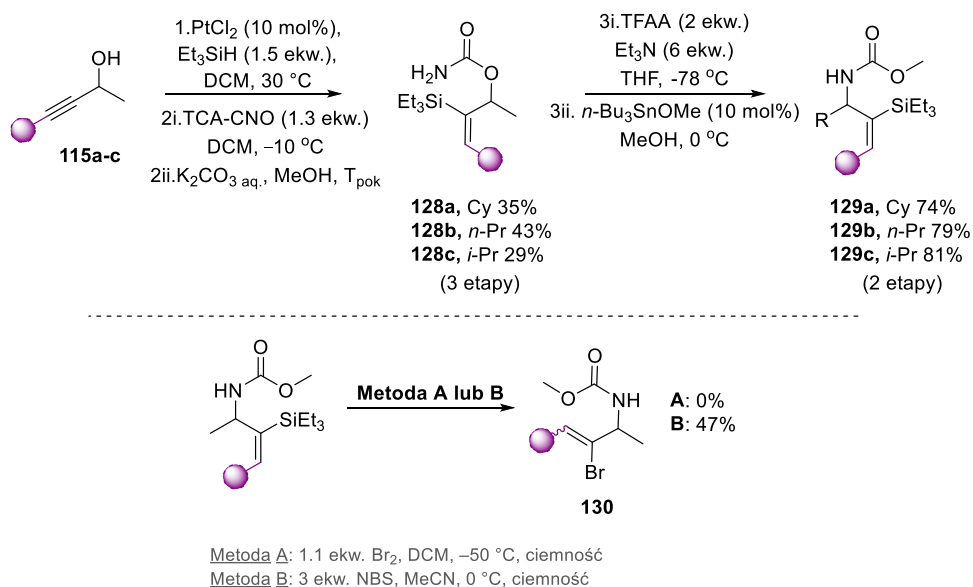
allilowych. Pomimo nie kwestionowanej przewagi reakcji Ichikawy, postanowiłam także przygotować odpowiedni imidan 2-bromoallilowy (**124**), a następnie poddać go przegrupowaniu. Związek **124** uzyskałam z alkoholu **111a** poddając go reakcji z trichloroacetonitrylem w obecności katalitycznej ilości DBU jako zasady (wyd. 81%) (Schemat 71). Następnie związek **124** poddałam termicznej reakcji przegrupowania; reakcję prowadziłam w ksylenie w temperaturze 130 °C. Kluczowym był tu dodatek K₂CO₃, którego zadaniem była neutralizacja ubocznie tworzących się kwaśnych produktów ubocznych powodujących dalszą degradację substratu. Niestety oczekiwany produkt **125** uzyskałam zaledwie z 53% wydajnością. Warto to nadmienić, że katalityczny wariant procesu, prowadzony wobec kompleksów typu Pd(RCN)₄Cl₂ całkowicie zawiódł, gdyż prowadził do całkowitego rozpadu wyjściowego imidanu.



Schemat 71. Synteza imidanu oraz przegrupowanie Overmana.

Zgodnie z dotychczas opisaną strategią, tytułowe *N*-(2-bromoallilo)aminy uzyskiwałam z odpowiednich pochodnych alkoholi 2-bromoallilowych. Jak wspomniałam wcześniej, obecność atomu halogenu w pozycji 2 sprawia, iż związki te (zarówno karbaminiany jak i alliloaminy) są względnie nietrwałe i wrażliwe na warunki silnie zasadowe. W rezultacie proces addycji nukleofila do powstającego izocyjanianu, w szczególności alkoholanów i odczynników Grignarda, musiałam prowadzić trzymając odpowiedni poziom temperatury i czasu trwania reakcji. Dlatego też postanowiłam sprawdzić, jak przebiega przegrupowanie układów, które w pozycji 2 zamiast atomu halogenu posiadałyby ugrupowanie stanowiące jego prekursor. Innymi słowy, chciałam sprawdzić, czy wprowadzenie atomu bromu po reakcji przegrupowania umożliwi na mniej restrykcyjne prowadzenie i wydajniejszy przebieg reakcji przegrupowania.

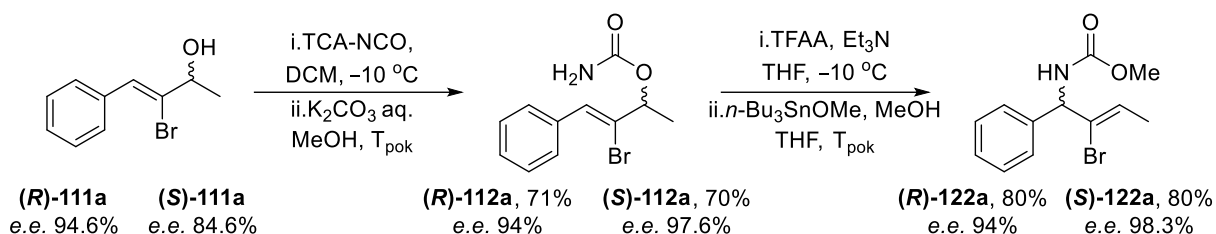
W tym to celu postanowiłam wykorzystać alkohole, które uzyskiwałam poprzez hydrosililowanie alkoholi propargilowych **115** (patrz Schemat 72). Związki te przekształcałam następnie w karbaminiany **128a-c** w standardowych warunkach. Przegrupowanie karbaminianów **128a-c** do alliloamin **129a-c** przebiegało bez problemów, przy czym w celu zapewnienia wysokich wydajności produktów ponownie musiałam zastosować zmodyfikowane warunki reakcyjne, a więc przegrupowanie prowadziłam przez cały czas w temperaturze $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, aż do zaniku substratu (względem TLC). Addycję nukleofilową prowadziłam także w tej temperaturze, po czym mieszaninę reakcyjną pozostawiłam do powolnego ogrzania się, przy czym rygorystyczna kontrola czasu reakcji nie była wymagana. W ostatnim kroku dokonałam wymiany Si-Br. Reakcję prowadziłam analogicznie jak poprzednio stosując brom lub NBS jako elektrofily. Wymiana przebiegała z niską wydajnością, także prowadząc do utworzenia mieszaniny izomerów geometrycznych wiązania podwójnego. Związki **130** były słabo widoczne w świetle UV oraz słabo reagowały z wywoływaczami stosowanymi w technice TLC, co utrudniało ich wydzielanie.



Schemat 72. Synteza 2-sililo(alliloamin) oraz wymiana Si-Br.

Jak nadmieniałam w rozdziale 2.3, docelowo planowałam także przygotować pulę nieracemicznych *N*-(2-bromoallilo)amin i poddać je dalszej funkcjonalizacji w kierunku syntezy nieracemicznych α -aminoketonów i γ -aminokwasów. We wspomnianym przed chwilą rozdziale omówiłam szczegółowo jedną z dwóch strategii realizacji tego podzadania, bazującej na

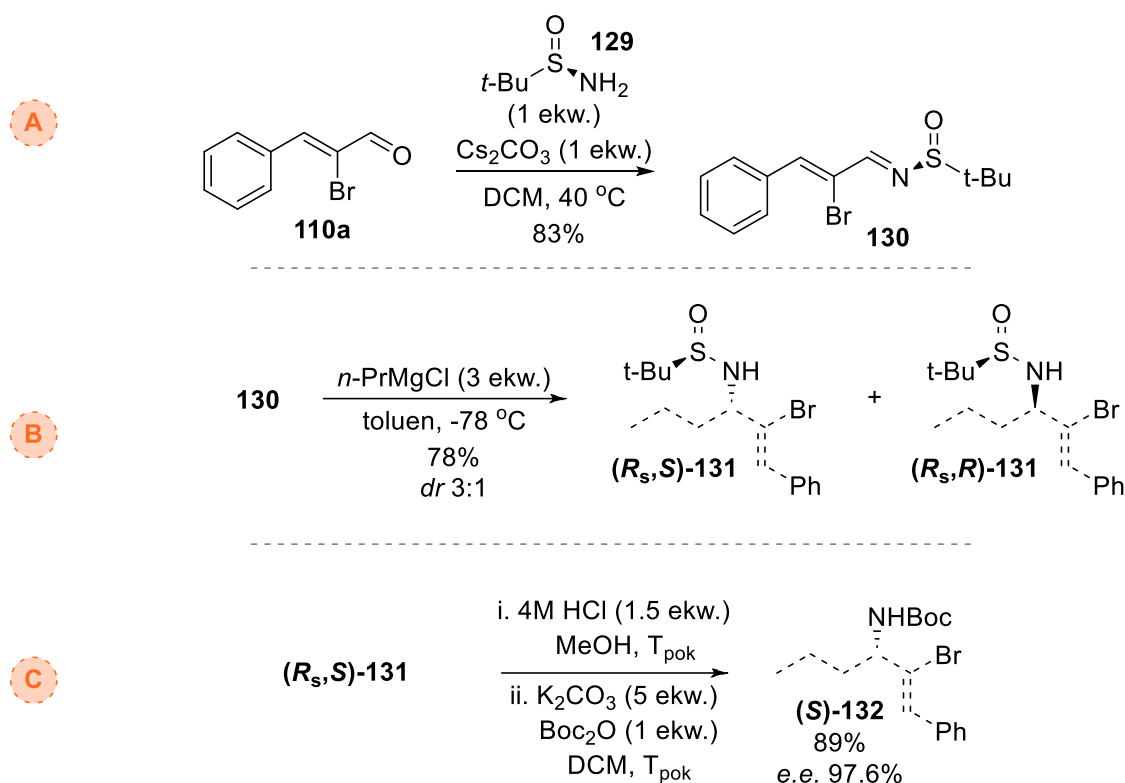
enancjoselektywnej redukcji 2-bromoenonów lub na kinetycznym rozdziale racemicznego alkoholu. Uzyskane nieracemiczne alkohole **(S)**-111a i **(R)**-111a poddałam reakcji z TCA-NCO z następczą hydrolizą, natomiast powstałe karbaminiany **(S)**-112a i **(R)**-112a przegrupowaniu. W ten sposób uzyskałam enancjomeryczne pochodne alliloaminowe **(S)**-122a i **(R)**-122a z wysokimi wydajnościami i bez utraty czystości enancjomerycznej (Schemat 73).



Schemat 73. Synteza nieracemicznych 2-bromo(alliloamin) poprzez przegrupowanie Ichikawy.

W ramach realizacji tego zadania postanowiłam sprawdzić także efektywność jeszcze drugiej metody syntezy optycznie czynnych alliloamin opartej o diastereoselektywną addycję do imin posiadających chiralny pomocnik na atomie azotu. Jako pomocniki chiralne wykorzystałam sulfinyloamidy Ellmana,^{163b, 195} będące bardzo dobrym źródłem atomu azotu w syntezie stabilizowanych imin oraz bardzo dobrymi induktorami asymetrii w reakcjach addycji.

Stosowany wcześniej *(Z)*-2-bromo-3-fenylakryloaldehyd (**110a**) poddałam reakcji z *(R)*-*t*-butylosulfinamidem (**129**; Schemat 74). Reakcję prowadziłam wobec Cs₂CO₃ w DCM-ie w temperaturze 40 °C. Uzyskaną iminę **130** potraktowałam następnie nadmiarem *n*-PrMgCl (3 ekw.) uzyskując produkt **131** z wysoką wydajnością (65%) jednak z umiarkowaną diastereoselektywnością (*dr* 3:1). Jako główny uzyskałam izomer **(R_s,S)**-**131**; konfigurację absolutną nowopowstałego centrum stereogenicznego określiłam na podstawie danych literaturowych.^{163b} W wyniku hydrolizy kwasowej głównego izomeru oraz następczego *N*-zabezpieczenia wolnej aminy uzyskałam *N*-Boc alliloaminę **(S)**-**132** z całkowitą wydajnością 45% po czterech etapach.



Schemat 74. Synteza nieracemicznych 2-bromo(alliloamin) poprzez diastereoselektywną addycję do chiralnej iminy.

3.1.3. C2-Funkcjonalizacja *N*-(2-bromoallilo)amin- dywersyfikacja struktury platformy molekularnej

Będąc w posiadaniu serii *N*-(2-bromoallilo)amin, stanowiących platformę strukturalną do dalszych transformacji, przystąpiłam do realizacji drugiego etapu zaplanowanych badań koncentrujących się na funkcjonalizacji pozycji 2 w celu dokonania strukturalnej dywersyfikacji ich struktury. W pierwszym kroku skupiłam się na procesie arylowania, a w kolejnym na reakcjach C2 alkilowania.

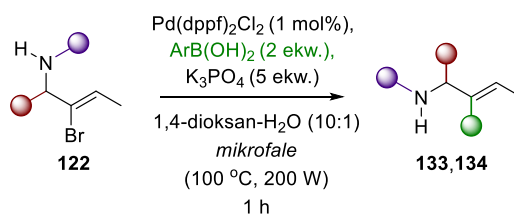
3.1.4. C2-Arylowanie *N*-(2-bromoallilo)amin w warunkach reakcji Suzukiego

Spośród kilku powszechnie wykorzystywanych reakcji tworzenia wiązań C(sp²)-C(sp²) skupiłam się katalizowanych kompleksami palladu reakcjach sprzęgania bromków winylowych. Mając do wyboru takie reakcje jak sprzęganie Negishiego, Stilla, Kumady oraz Suzukiego, zdecydowałam się na tę ostatni typ reakcji. Decydującym i kluczowym argumentem była tu dostępność partnerów reakcji sprzęgania, a więc kwasów aryloboronowych. Związki te są handlowo dostępne, a wybór motywów strukturalnych, jak również struktur posiadających dodatkowe grupy funkcyjne ogromny. W przypadku niedostępnych handlowo kwasów aryloboronowych, ich synteza nie nastęrcza większych problemów i jest

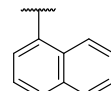
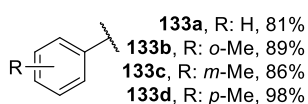
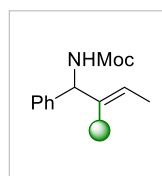
względnie prosta. Istotnym elementem są tu też względnie łagodne warunki reakcyjne.

Przystępując do realizacji prac, początkowo prowadziłam reakcje sprzęgania klasycznie, w kolbie w atmosferze gazu ochronnego, ogrzewając mieszaninę reakcyjną przez kilka do kilkunastu godzin. Oczekiwane produkty (**133a-p**, **134a-k**) uzyskiwałam z umiarkowanymi wydajnościami. Kolejne prace optymalizacyjne obejmujące między innymi dobór rozpuszczalnika, katalizatora oraz dodatków, wykazały, że wydajność procesu można poprawić, a czas reakcji skrócić do 60-90 min zastępując konwencjonalne ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej (poprzez łaźnię olejową), ogrzewaniem mikrofalowym. Modelowymi substratami w reakcji sprzęgania był bromek winylowy **122a** oraz kwas fenyloboronowy. Najlepsze rezultaty uzyskałam prowadząc reakcję w mieszaninie dioksan/woda (10/1 v/v), w obecności 1 mol% Pd(dppf)Cl₂, jako katalizatora oraz K₃PO₄ jako zasady.

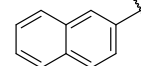
W optymalnych warunkach sprzęganie związku modelowego **122a** z kwasem fenyloboronowym przebiegało ze średnią wydajnością 81% (**133a**) (Schemat 75a). Równie wysokie wydajności uzyskałam w przypadku sprzęgania z izomerycznymi kwasami toluilo- (**133b-d**) oraz naftyloboronowymi (**133e,f**). Obecność dodatkowych elektronodonorowych (np. Me, OMe) i elektronoakceptorowych grup (np. CN, COOMe, Ac, NO₂) w kwasie aryloboronowym miała niewielki wpływ na wydajność, choć w porównaniu z tymi pierwszymi, uboższe w elektrony kwasy dawały nieco niższe wydajności. Podobnie nieznaczny wpływ miała lokalizacja podstawnika w pierścieniu kwasu aryloboronowego. Jedynie w przypadku *orto*-podstawionych układów wpływ ten był zauważalny (**133d** vs **133b** lub **133g** vs **133h**).



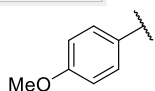
A podstawione kwasy aryloboronowe



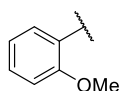
133e
91%



133f
94%



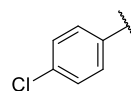
133g
97%



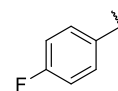
133h
93%



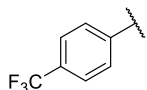
133i, 94%
(S)-133i, 45%



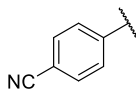
133j
93%



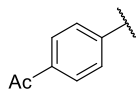
133k
82%



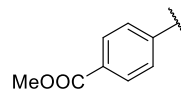
133l
94%



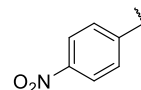
133m
86%



133n, 99%
(S)-133n, 74%

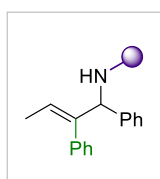


133o, 63%
(S)-133o, 72%

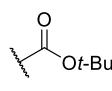


133p
79%

B N-zabezpieczone 2-bromoalliloaminy



134a
89%



134b
50%



134c
0%



134d
85%



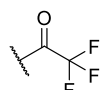
134e
73%



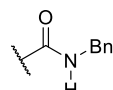
134f
67%



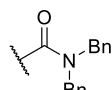
134g
97%



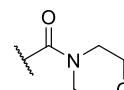
134h
83%



134i
80%



134j
80%

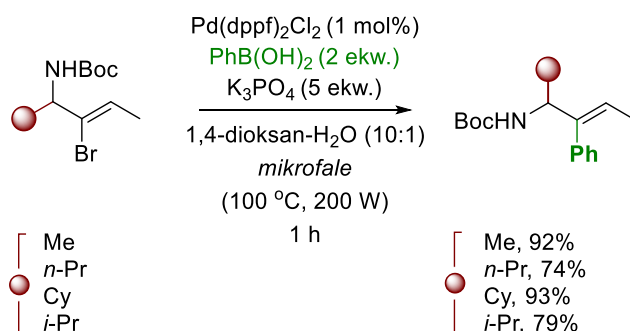


134k
80%

Schemat 75. Sprzężenie Suzukiego 2-bromo(alliloamin).

Także rodzaj podstawnika obecnego na atomie azotu nie miał większego wpływu na przebieg reakcji sprzężania z dwoma wyjątkami (Schemat 75b). Niższe wydajności zanotowałam w przypadku substratów posiadających grupy na atomie azotu, takie jak Boc czy Piv (**134b** i **134f**), co niewątpliwie jest efektem większej zawady sterycznej. Natomiast obecność atomu siarki w wyjściowej pochodnej alliloaminy uniemożliwiła mi uzyskanie produktu **134c**. Najpewniej jest to spowodowane dezaktywacją katalizatora przez siarkę. Oczywiście brałam pod uwagę taką możliwość, jednak chciałam potwierdzić eksperymentalnie tą hipotezę.

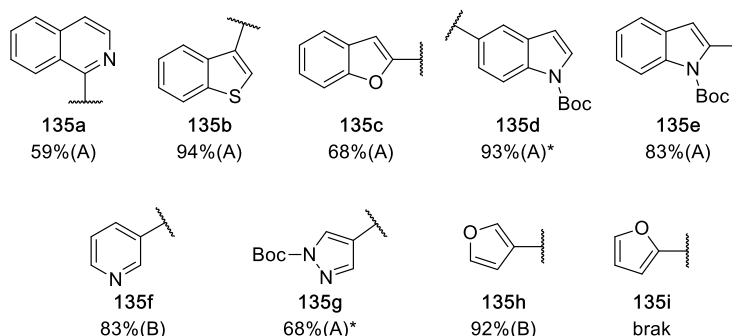
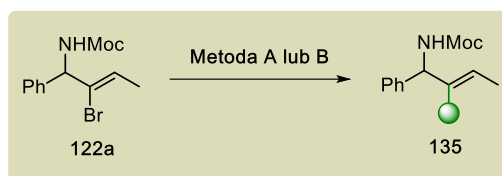
Kolejną serią związków które poddałam C2-arylowaniu były *N*-(2-bromoallilo)amin uzyskane z alkoholi propargilowych, a więc związki posiadające podstawniki alkilowe zamiast arylowych w pozycji C1. Zgodnie z informacjami przedstawionymi na schemacie 76, także te związki bez większych problemów ulegały reakcji przyłączenia modelowego fragmentu arylowego.



Schemat 76. Sprzężenie Suzukiego 2-bromo(allilo)amin jako metoda syntezy układów 1-alkilo-2-arylowych alliloamin.

Ostatnią serią związków, które planowałam uzyskać były C2-heteroarylo podstawione *N*-(2-bromoallilo)aminy **135a-i** (Schemat 77). Przeciwnie do omówionych przeze mnie reakcji z udziałem kwasów aryloboronowych, sprzężanie z udziałem heteroaromatycznych analogów jest trudniejsze. Standardowe warunki, które wcześniej stosowałam z powodzeniem, nie zawsze okazywały się optymalne stąd w przypadku poszczególnych kwasów heteroaryloboronowych byłam zmuszona do wprowadzania indywidualnych modyfikacji procedury. Standardowe warunki okazały się odpowiednimi w przypadku syntezy związków **135a** (pierścień izochinoliny), **135d** (5-podstawiony indol), **135d** (2-podstawiony indol) oraz **135c** (pierścień benzofuranu). Natomiast w przypadku syntezy związków **135f**, **135g** oraz **135h**, zmuszona byłam zwiększyć ilość katalizatora z 1 mol% do 20 mol% oraz zastąpić K₃PO₄ węglanem cezu. Ponadto w przypadku związku **135d** korzystniejszym było zastąpić kwas boronowy jego estrem z alkoholem pinakolowym (ArBpin).

Niestety, żadna z powyższych metod jak również inne próby optymalizacji nie pozwoliły mi na wprowadzenie podstawnika 2-furylowego. Także zamiana substratu z kwasu boronowego na jego estry (-BPin, -MIDA) czy sole (-BF₃K) nie przyniosła oczekiwanego skutku; w mieszaninie reakcyjnej za każdym razem pozostawał nieprzereagowany substrat, natomiast kwas ulegał degradacji.



Metoda A: Pd(dppf)Cl₂ (1 mol%), ArB(OH)₂ or ArB(OR)₂ (2 ekw.), K₃PO₄ (5 ekw.), 1,4-dioksan-H₂O (10:1), MW (100 °C, 200 W), 1 h

Metoda B: Pd(dppf)Cl₂ (20 mol%), ArB(OH)₂ (5 ekw.), Cs₂CO₃ (1.5 ekw.), THF-H₂O (1:1), MW (90 °C, 200 W), 30 min;

* BPin ester kwasu boronowego zamiast wolnego kwasu

Schemat 77. Heteroaromatyczny wariant sprzęgania Suzukiego 2-bromo(alliloamin).

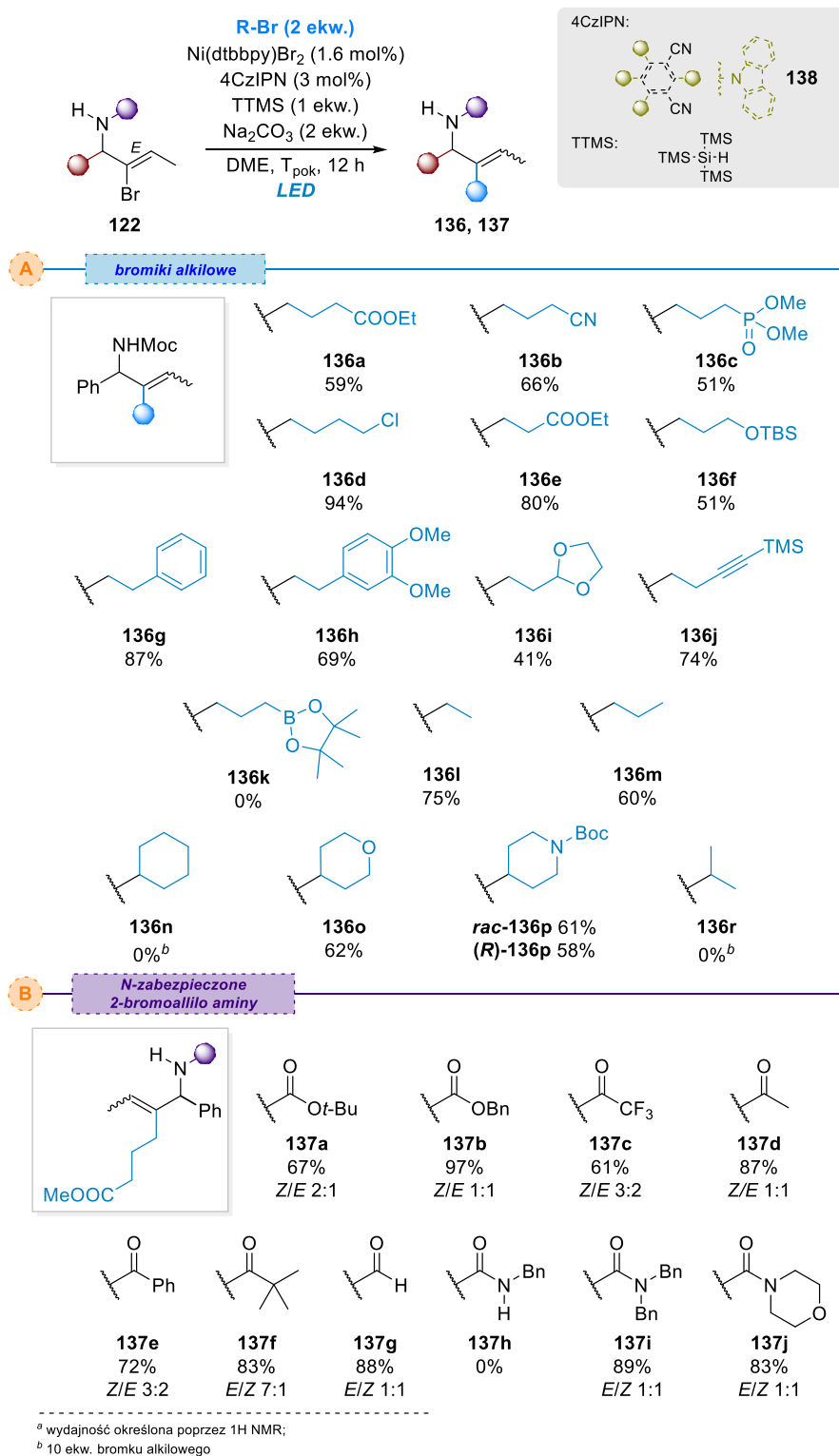
3.1.5. C2-Alkilowanie *N*-(2-bromoallilo)amin w warunkach fotoredoks

Kolejnym krokiem w realizacji powierzonego mi projektu było opracowanie warunków alkilowania pozycji C2 w tytułowych *N*-(2-bromoallilo)aminach. Początkowo planowałam realizować to zadanie wykorzystując reakcje Negishiego lub Kumady z udziałem odpowiednio alkilowych odczynników cynko- i magnezoorganicznych. Niestety, wstępne eksperymenty jak również doświadczenia członków zespołu kazały mi porzucić tę koncepcję.

Reakcje z odczynnikami cynkoorganicznymi ograniczały się wyłącznie do reagentów utworzonych z 1° halogenków alkilowych, gdyż wzrost rzędowości promował proces β-eliminacji wodorku palladu i degradację czynnika alkilującego. W przypadku reakcji Kumady, charakter odczynników Grignarda ograniczył pulę substratów eliminując z niej te spośród nich, które posiadały w swej strukturze grupy funkcyjne o charakterze elektrofilowym. Poza tym, zarówno w przypadku użycia 1° związków RZnX jak RMgX reakcje sprzęgania przebiegały z niskimi wydajnościami.

Poszukując alternatywnej strategii zwróciłam swoją uwagę w stronę procesów sprzęgania fotoredoks, które stawały się w tym czasie jedna z nowych tematów realizowanych w zespole.³ Bazując na doświadczeniach dra Mateusza

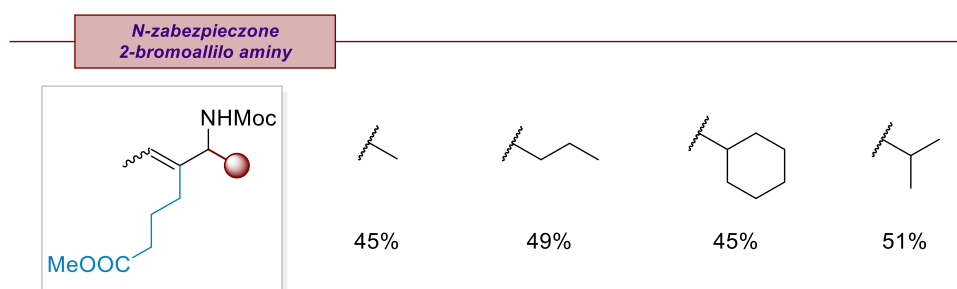
Garbacza postanowiłam sprawdzić możliwość sprzężenia bromków alkilowych z moją platformą strukturalną celem dywersyfikacji jej struktury.



Schemat 78. Dualne, katalizowane światłem oraz kompleksem Ni sprzężenie *N*-(2-bromoalilo)amin) z bromkami alkilowymi.

Warunki reakcyjne, które z powodzeniem działały w przypadku *N*-zabezpieczonych *N*-(3-bromoallilo)amin okazały się również skuteczne w przypadku ich 2-bromo izomerów.

Modelową reakcją było sprzężenie pomiędzy bromkiem winylowym **122a** a 4-bromomaślanem etylu (Schemat 78). Reakcję prowadziłam w dimetoksyetanie w obecności 2 mol% fotokatalizatora 4CzIPN (**138**) 1 mol% kompleksu niklu Ni(dtbbpy)Cl₂; Na₂CO₃ jako zasady oraz odczynnika XAT w postaci TTMS. Reakcję prowadziłam przy naświetlaniu mieszaniny reakcyjnej niebieskim światłem (2×36W, 460-465 nm) przez 12 h. W rezultacie uzyskałam modelowy produkt **136a** z wydajnością 59%. Eksperymenty z innymi bromkami alkilowymi, wykazały, że opisane warunki są odpowiednie dla uzyskania szerokiej gamy 2-alkilowanych produktów (**136**, **137**). Metoda umożliwia zarówno wprowadzanie prostych łańcuchów alkilowych jak etylowy (**136l**), *n*-propylowy, jak również ugrupowań posiadających dodatkowe grupy funkcyjne na przykład OTBS (**136f**), Cl (**136d**), acetal (**136i**), a także grupy elektrofilowe: COOEt (**136e**), CN (**136b**) czy P(O)(OMe)₂ (**136c**). Podobnie jak w przypadku reakcji sprzężania Suzukiego, rodzaj grupy zabezpieczającej na atomie azotu ma niewielki wpływ na przebieg i wydajność reakcji; zarówno karbaminiany (**137a-b**), amidy (**137c-g**) jak i uretany (**137h-j**) reagują wydajnie bez większych problemów. Tak samo w przypadku różnych podstawników w pozycji C1 (Schemat 79).

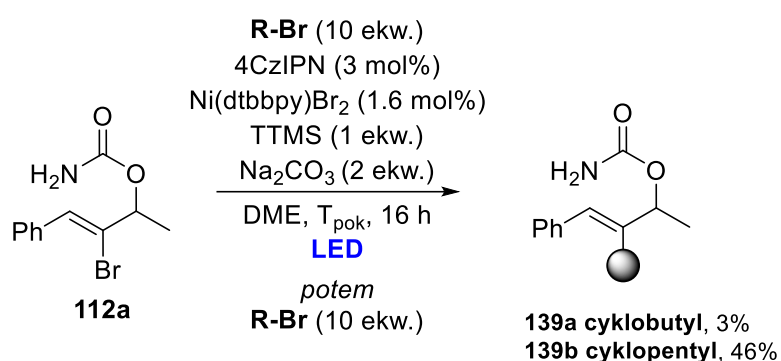


Schemat 79. Sprzężenie fotoredoks 2-bromo(allilo)amin jako metoda syntezy układów 1-alkilo-2-arylowych alliloamin.

O ile reakcje z udziałem 1° bromków alkilowych przebiegały bez większych problemów. To w przeciwieństwie do wcześniejszych badań dra Garbacza z substratami 3-bromoallilowymi, 2-bromo pochodne dużo trudniej reagowały 2° bromkami alkilowymi. Na przykład reakcja z bromkiem *i*-propylu czy cykloheksylu nie przebiegała w ogóle, a po 12 h odzyskałam prawie ilościowo substrat. Natomiast w przypadku dwóch heterocyklicznych bromków,

pochodnych tetrahydropirany i piperidyny, oczekiwane produkty wydzieliłam z wydajnością ponad 60%. Dla odmiany 3° halogenki w ogóle nie reagowały i to nawet w tych przypadkach, gdy tworzenie odpowiedniego produktu w przypadku 3-bromoanalogów było obserwowane. Podobne obserwacje poczyniłam, gdy 2° bromki alkilowe zastąpiłam innymi prekursorami drugorzędowych rodników alkilowych, na przykład kwasami karboksylowymi, solami Katritzky'ego, pochodnymi dihydropirydyny (estry Hantzcha) czy redoks aktywnymi estrami pochodnymi ftalimidu.

Niewątpliwie zaobserwowane problemy są efektem zawaad sterycznych jakie mogą istnieć w przypadku 2-bromopodstawionych substratów związanych z bliską obecnością *N*-funkcjonalizowanego atomu azotu. Odzysk sporych ilości substratu świadczyć może o negatywnym wpływie tych zawaad na kluczowy etap oksydatywnej addycji niklu do wiązania C(sp²)-Br. Co ciekawe, kiedy jako substrat w analogicznej przemianie posłużył karbaminian 2-bromoallilowy (**139**) (Schemat 80), wprowadzenie 2° grupy alkilowej było „możliwe” jednak wymagało 20-krotnego nadmiaru bromku alkilowego względem substratu, co znacząco obniżyło ekonomię atomową procesu.



Schemat 80. Sprzęganie fotoredoks karbaminianów 2-bromoallilowych.

Przeprowadzone przeze mnie eksperymenty ujawniły bardzo istotną różnicę w przebiegu sprzęgania *N*-(2-bromoallilo)- i *N*-(3-bromoallilo)amin z bromkami alkilowymi. Otóż, w przypadku tych pierwszych reakcja sprzęgania przebiegała z izomeryzacją wiązania podwójnego w warunkach reakcji, czego nie obserwowano w przypadku w 3-bromo analogów. Początkowo myślałam, że złożone widma NMR produktów zawierające zduplikowane sygnały są efektem ograniczonej dynamiki w obrębie wiązania C-N, co ogranicza swobodną rotację grupy obecnej na atomie azotu, i dając w rezultacie widmo NMR typowe jak w przypadku mieszaniny rotamerów. Hipoteza ta upadła w momencie wykonania temperaturowych widm NMR jak również rejestracji widm w lepkich

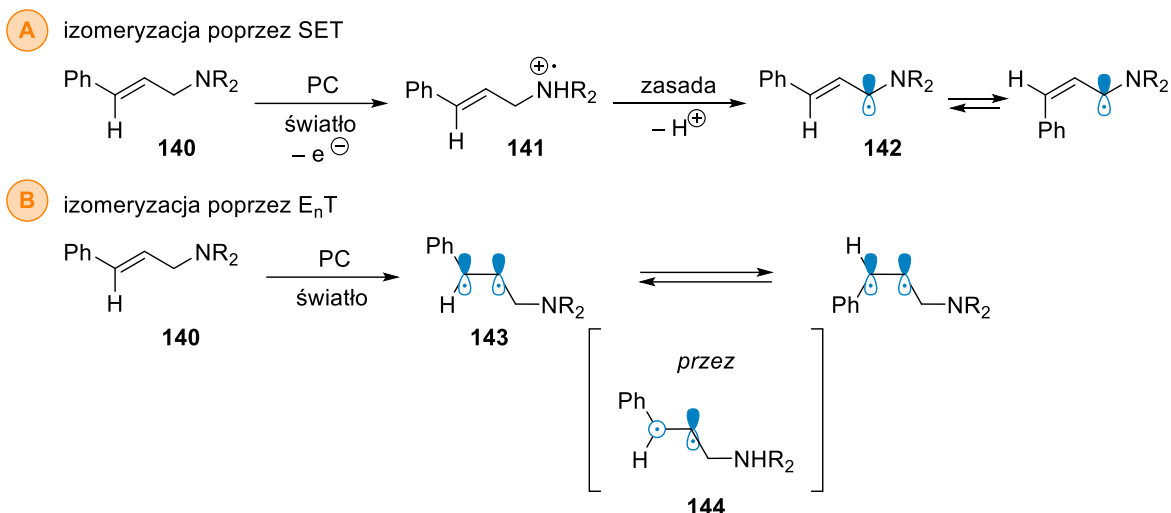
rozpuszczalnikach, na przykład DMSO-*d*₆. Natomiast koronnym dowodem na to, że mamy do czynienia z izomerami *E/Z* był chromatograficzny ich rozdział i analiza każdego przypadku z osobna poparta rejestracją indywidualnych widm NMR każdego z izomerów w tym eksperymencie nOe. Efekt ten obserwowałam w całej serii związków uzyskanych w warunkach katalizy fotoredoks.

Jak już nadmieniałam, opisaną izomeryzację zaobserwowałam wyłącznie w przypadku sprzęgania *N*-(2-bromoallilo)amin z bromkami alkilowymi. Zjawisko to nie miało miejsca w przypadku 3-bromoanalogów badanych przez dra Garbacza. Niewątpliwie istotę stanowią to względy steryczne wynikające z obecności trójpodstawionego wiązania podwójnego. Analiza danych literaturowych ujawniła szereg analogicznych przypadków indukowanej światłem bezpośredniej i pośredniej izomeryzacji olefin. Ostatnio ukazał się także interesujący artykuł przeglądowy autorstwa Carretero,¹⁹⁶ opisujący takie przypadki, a biorąc pod uwagę ilość zawartych w niej przykładów to proces ten jest często obserwowanym zjawiskiem.

W obecności fotouczulacza możliwe są dwie ścieżki przebiegu izomeryzacji; poprzez przeniesienie pojedynczego elektronu (mechanizm SET; Schemat 81a)¹⁹⁷ lub przeniesienie energii (mechanizm E_nT; Schemat 81b).¹⁹⁸

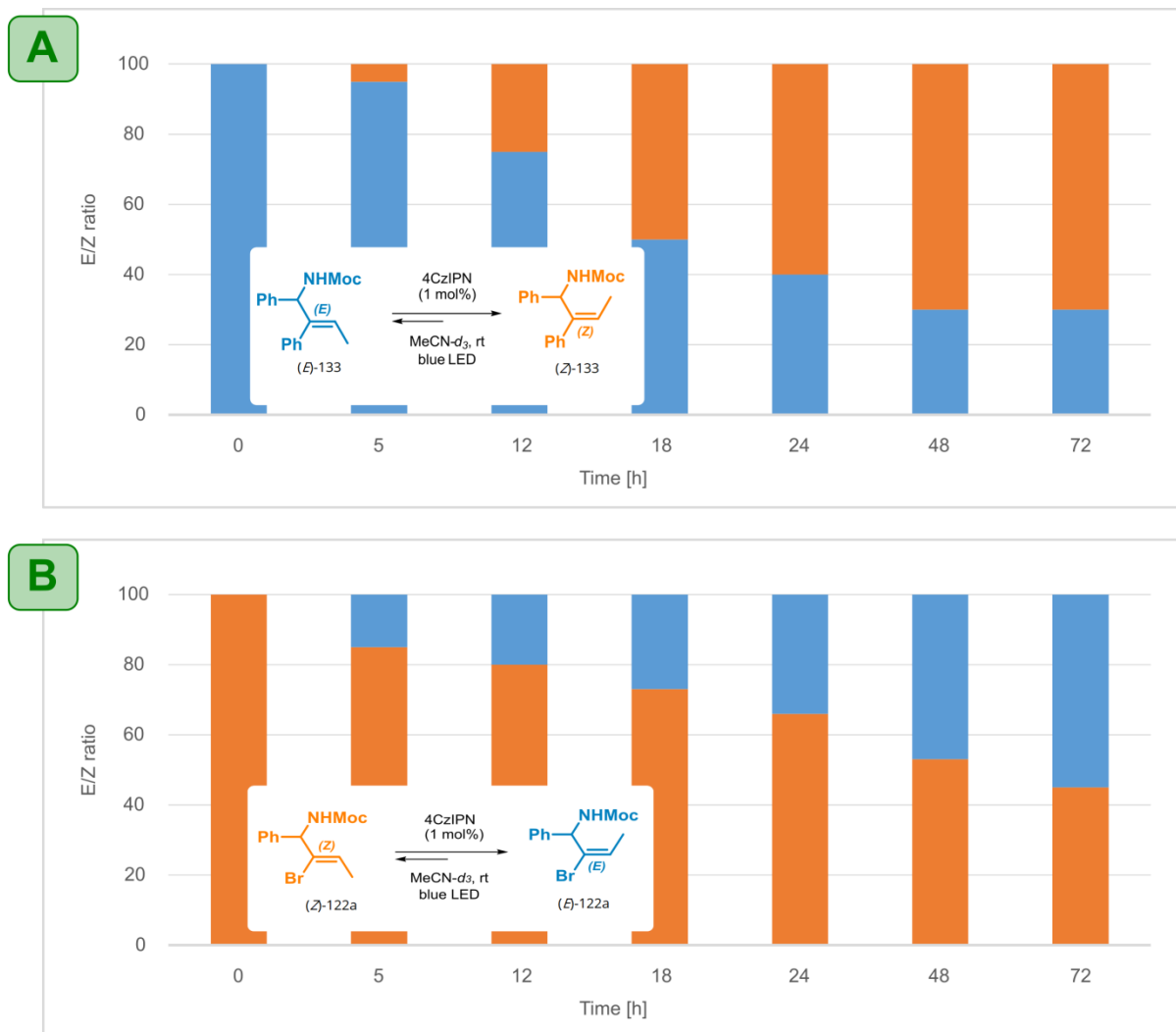
Według pierwszego mechanizmu izomeryzacja jest konsekwencją przegrupowania rodnika allilowego. Przemiana zaczyna się od wzbudzenia światłem fotokatalizatora, który przekazuje elektron grupie aminowej cząsteczki **140** (Schemat 81a), co skutkuje utworzeniem kationorodnika **141**. Tak utleniona amina wykazuje znaczną kwasowość protonu α w stosunku do atomu azotu. Obecność zasady powoduje deprotonowanie jej w tej pozycji i utworzenie rodnika allilowego **142**, który z kolei łatwo ulega izomeryzacji, dając trwalszy termodynamicznie produkt.

Natomiast w drugim mechanizmie (Schemat 81b) wzbudzony fotokatalizator dostarcza do cząsteczki energię. W przypadku alkeny (**140**), jej przyjęcie wiąże się z zerwaniem wiązania π i utworzeniem niestabilnego dirodnika **143**. Izomeryzacja alkeny jest wynikiem przyjęcia przez orbitale p dirodnika takiej konformacji, aby kąt między nimi wyniósł 90° (**144**, Rys. 7).



Rysunek 7. Mechanizm izomeryzacji alkenów w warunkach sprzężenia fotoredoks.

Aby potwierdzić, że w stosowanych warunkach fotoredoks następuje izomeryzacja wiązania podwójnego, przeprowadziłam eksperyment, w którym w standardowych warunkach naświetlania poddałam związek **133a**. Związek ten uzyskałam w wyniku omówionej w poprzednim rozdziale reakcji C2-arylowania *N*-(2-bromoalilo)amin, a więc był to czysty jeden izomer geometryczny. Skład mieszaniny reakcyjnej monitorowałam za pomocą widm ¹H NMR. Zgodnie z informacjami zawartymi na rys. 8, testowy związek rzeczywiście ulega fotoizomeryzacji. Równomolową ilość izomerów *E* i *Z* uzyskałam po ok. 18 h naświetlania. Wydłużenie czasu do 72 h ponownie zmniejszyło udział izomeru *E*, jednak dalsze wydłużenie czasu ekspozycji na światło nie przyniosło dalszych zmian. Istotnym pytaniem, było także czy obserwowana izomeryzacja jest procesem wtórnym, a więc po reakcji sprzężenia, czy może ulega jej także substrat. Przeprowadzone eksperymenty z udziałem związku **122a**, potwierdziły, że także bromek winylowy izomeryzuje w warunkach naświetlania światłem niebieskim w obecności fotokatalizatora 4CzIPN. W porównaniu ze związkiem **133a**, równomolową ilość izomerów *E/Z* uzyskałam po ok. 48 h. Uzyskane rezultaty pozwoliły mi na stwierdzenie, że izomeryzacja w warunkach dualnej katalizy fotoredoks i kompleksami niklu zachodzi zarówno w przypadku produktu jak i substratu, przy czym prawdopodobnie w przypadku produktu sprzężenia jest to szybszy proces, w szczególności, gdy w związku tym będą obecne sterycznie rozbudowane podstawniki (zwłaszcza w pozycji C2).



Rysunek 8. Fotoizomeryzacja alkenów.

3.2. Synteza α -aminoketonów

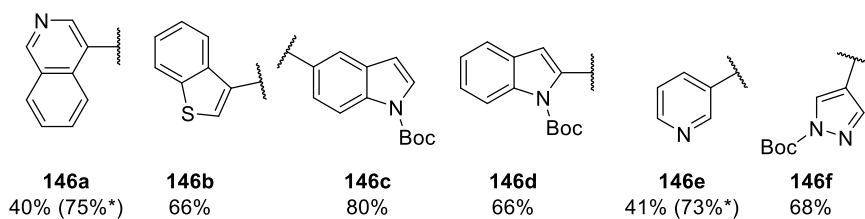
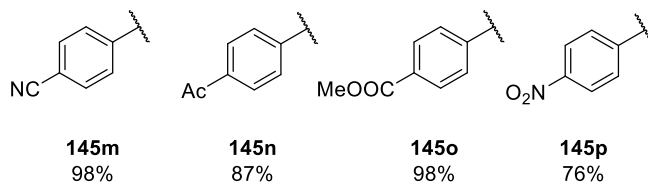
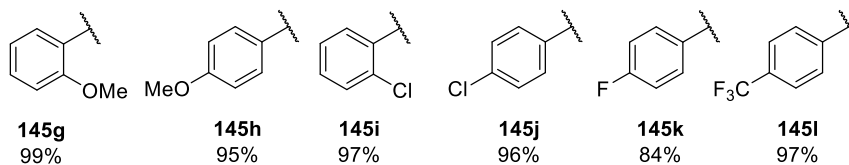
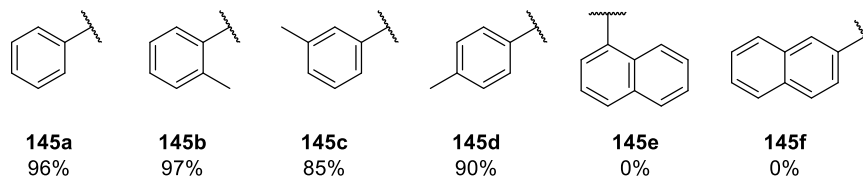
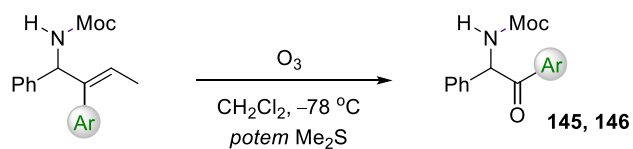
Po zakończeniu prac nad C2-arylowaniem i C2-alkilowaniem *N*-(2-bromoalilo)amin przystąpiłam do finalnej części mojej rozprawy doktorskiej, a więc syntezy α -aminoketonów oraz γ -aminokwasów. Realizację tej części badań rozpoczęłam od syntezy α -aminoketonów.

Wybór 2-podstawionych aliloamin, jako prekursorów w syntezie tej klasy związków nie był przypadkowy, albowiem możliwość oksydacyjnej transformacji wiązania podwójnego do grupy karbonylowej w tych układach nasuwa się sama jako niemal oczywista metoda z wyboru. Stąd nie jest zaskoczeniem, że w pierwszej kolejności zdecydowałam się poddać uzyskane aliloaminy reakcji ozonolizy. Warto tu zaznaczyć, że choć C2-alkilowane substraty uzyskane poprzez sprzężanie z bromkami alkilowymi w warunkach katalizy fotoredoks i kompleksami Ni, były mieszaniną izomerów *E/Z* to z punktu

widzenia procesu ozonolizy nie ma to większego znaczenia, gdyż oksydacyjne cięcie w obu przypadkach (dla obu izomerów) prowadzi do tego samego produktu.

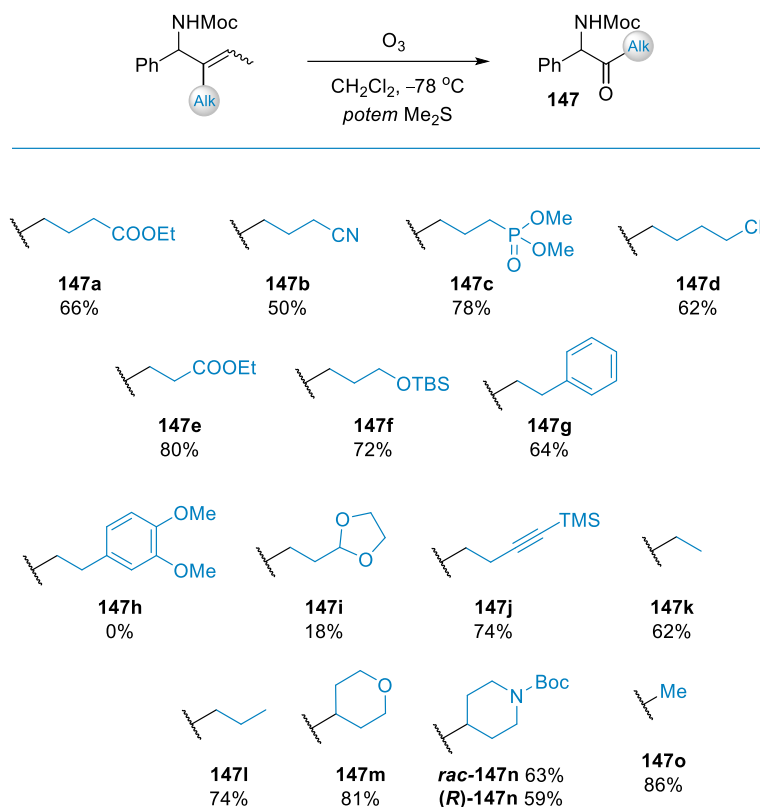
Na schemacie 81 zebrałam wyniki reakcji ozonolizy dla serii C2-arylo podstawionych alliloamin. Jak obrazują zamieszczone dane, w większości przypadków, docelowe 1,2-diarylo α -aminoketony (**145a-p**, **146a-f**) powstawały z wysokimi wydajnościami, bez względu na charakter podstawników obecnych w pierścieniu aromatycznym w pozycji α . Przemiana układów posiadających podstawniki naftylowe nie okazała się skuteczna. W tym przypadku, utlenianie mogło zajść także w dienowym pierścieniu naftalenu, co doprowadziło do uzyskania złożonej mieszaniny reakcyjnej.¹⁹⁹ Co więcej, ozonoliza przebiegała względnie łatwo także w przypadku substratów posiadających pierścienie heteroaromatyczne. Początkowe eksperymenty z udziałem substratów posiadających w swej strukturze pierścieni typu pirydynowego przebiegało z niskimi wydajnościami (Schemat 81, związki **146a**, **146e**) z uwagi na częściowe utlenienie atomu azotu do *N*-tlenku. Aby zwiększyć wydajność produktu, postanowiłam zastąpić dodawany do mieszaniny reakcyjnej Me₂S trifenylofosfiną. Fosfina, jako reduktor, nie tylko pozwoliła mi usunąć z mieszaniny reakcyjnej potencjalnie niebezpieczne molozonki, ale również była odpowiedzialna za odtlenienie tworzących się *N*-tlenków. Użycie PPh₃ jako reduktora pozwoliło mi w obu przypadkach na zwiększenie wydajnością produktów **146a,e** z ok. 40% do ponad 70%.

Równie dobrze przebiegały reakcje ozonolizy w przypadku serii 1-arylo-2-alkilowych (**147a-o**; Schemat 82) oraz 1,2-dialkilowych substratów (Schemat 83). Jedynie nie udało mi się otrzymać związku **147h**; W warunkach reakcji jego substrat ulegały degradacji, najpewniej z uwagi na obecność bardzo bogatego w elektrony pierścienia fenyloвого.

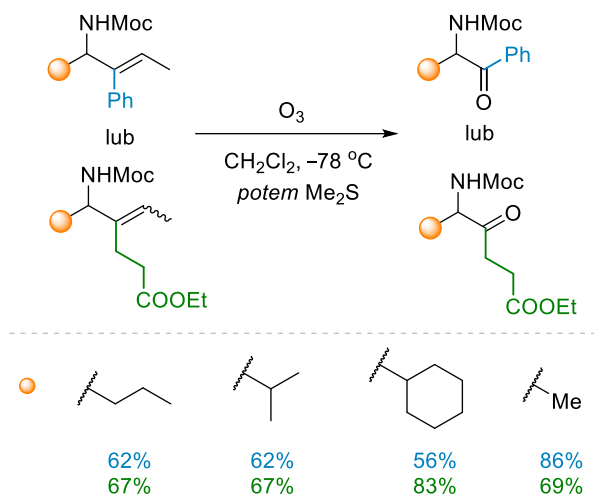


* Ph_3P jako reduktor

Schemat 81. Ozonoliza 2-arylo(alliloamin).



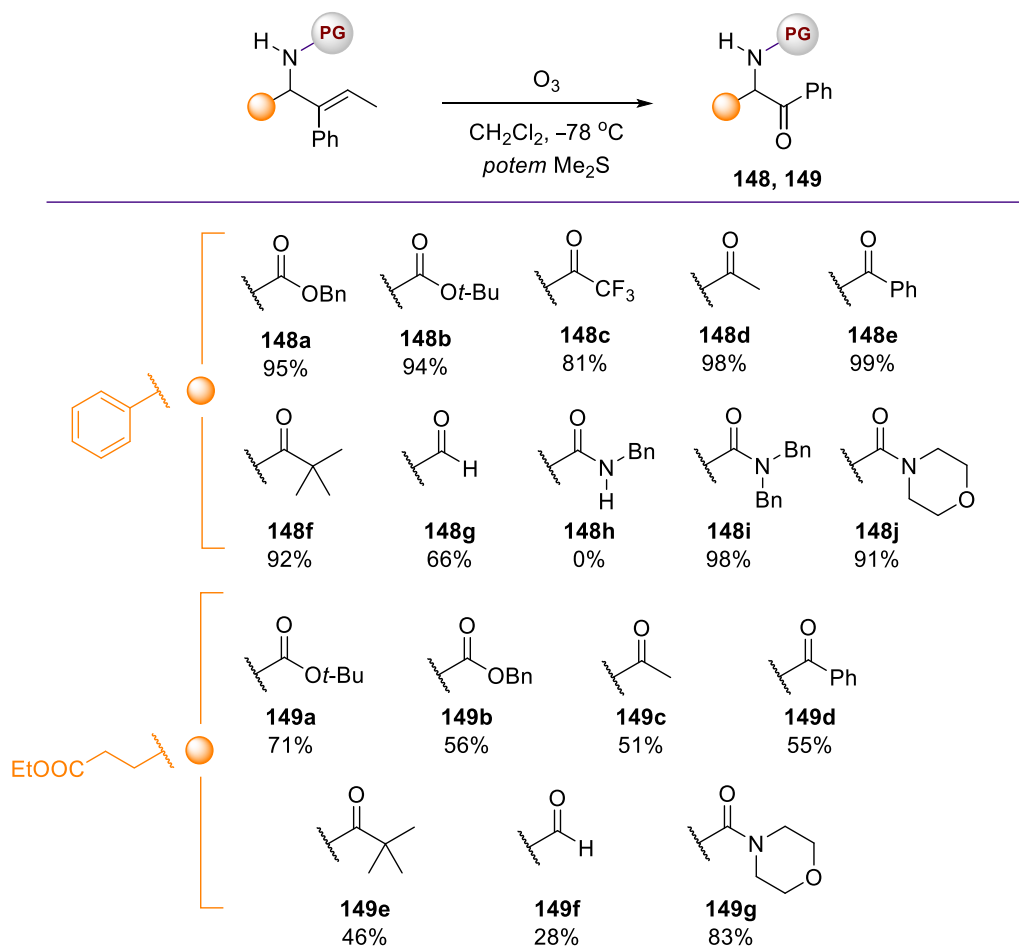
Schemat 82. Ozonoliza 2-alkilo(alliloamin).



Schemat 83. Ozonoliza układów 1-alkilo-2-arylo(alliloamin).

W końcu sprawdziłam także jak sposób zabezpieczenia atomu azotu alliloaminy wpływa na przebieg ozonolizy (Schemat 84). Podobnie jak wcześniej reakcje różnych pochodnych alliloaminowych przebiegały wydajnie bez względu na charakter grupy przyłączonej do atomu azotu (**148a-i** oraz **149a-i**). Nieco niższe wydajności uzyskałam w przypadku serii *N*-acylo amidów, co było spowodowane trudniejszym wydzieleniem i oczyszczaniem tych związków. W tej

serii związków nie powiodła się synteza pochodnej **152h**, po reakcji uzyskałam jedynie liczne produkty degradacji substratu.



Schemat 84. Ozonoliza 2-fenyl(oalliloamin) o różnych motywach zabezpieczenia na atomie azotu.

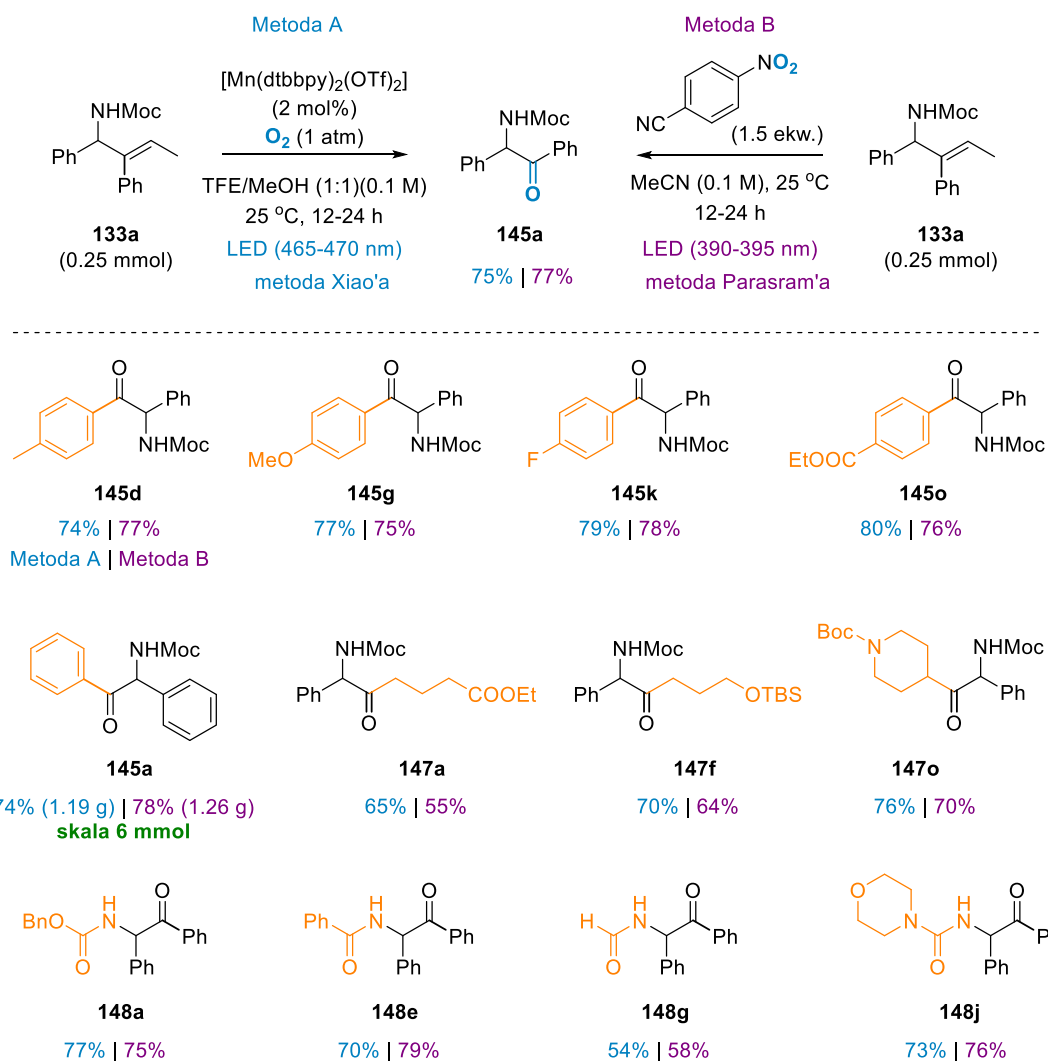
W przypadku problematycznych substratów, takich jak pochodne naftyłowe **133e** i **133f**, alliloamina **136h** oraz pochodna mocznika **137h**, postanowiłam także sprawdzić alternatywną strategię opartą na dihydroksylacji wiązania podwójnego w substracie z następczym utleniającym rozcięciem diolu. Niestety to podejście w przypadku trudnych przypadków także nie przyniosło pozytywnych rezultatów. Tak jak w przypadku zastosowania ozonu jako utleniacza, po reakcji uzyskałam złożoną mieszaninę reakcyjną.

Chociaż reakcja ozonolizy należy do kanonu standardowych i powszechnie stosowanych metod transformacji wiązań wielokrotnych do grupy karbonylowej to jednak ma także szereg istotnych ograniczeń. Zasadniczym problemem jest konieczność pracy w niskich temperaturach -70°C , z uwagi na wybuchowy charakter powstających pośrednio połączeń nadtlenkowych.

Względy bezpieczeństwa są tu istotną kwestią w szczególności w przypadku zwiększania skali procesu. Ponadto, z uwagi na elektrofilowy charakter ozonu, chętniej reaguje on z bogatymi lub elektronowo obojętnymi olefinami, co wyklucza z puli substratów olefiny ubogie w elektrony typu akceptorów Michaela. Alternatywne metody wykorzystujące tlenki osmu/rutenu w obecności utleniacza, na przykład NaIO_4 , też posiadają ograniczenia. Tymi istotniejszymi są toksyczność tlenków wymienionych metali, oraz konieczność użycia stechiometrycznego ko-utleniacza co przekłada się na generowanie dodatkowych odpadów, na przykład jodanu sodu.

Mając na uwadze te aspekty, postanowiłam możliwość realizacji oksydacyjnego cięcia moich alliloamin w innych warunkach. W trakcie poszukiwań literaturowych moją uwagę zwróciły trzy publikacje. Dwie pierwsze niezależne prace pochodziły z zespołów Parasrama²⁰⁰ oraz Leonorigo²⁰¹ i dotyczyły oksydacyjnej degradacji olefin w obecności fotowzbudzonych światłem fioletowym związków nitrowych. Trzecia praca²⁰² dotyczyła katalizowanej kompleksem Mn degradacji wiązania potrójnego w obecności tlenu i światła niebieskiego. Zaintrygowana tymi doniesieniami postanowiłam sprawdzić czy opisane w tych publikacjach warunki reakcyjne można będzie wykorzystać w przypadku moich C2-funkcjonalizowanych pochodnych alliloamin.

Obie metody okazały się skuteczne i umożliwiły reakcję modelowego substratu **133a** (0.25 mmol), prowadząc do amino ketonu **145a** z 75% (w warunkach opisanych przez grupę Xiao', Schemat 85, metoda A) oraz 77% wydajnością (w warunkach Parasrama, Schemat 85, metoda B). Zachęcona tymi rezultatami, postanowiłam zastosować te protokoły dla innych pochodnych alliloamin, a uzyskane wyniki przedstawiłam na schemacie 87. Z satysfakcją stwierdzam, że obie strategie były odpowiednie także w pozostałych przypadkach. Bardzo dobre wydajności uzyskałam zarówno jeśli użyłam alliloamin zawierających w swej strukturze układ styrenowy, ale i kiedy wiązanie podwójne było podstawione trzema podstawnikami alkilowymi. Metoda zaproponowana przez Xiao (wykorzystująca kompleks Mn i tlen) w ostatnim przykładzie dawała lepsze rezultaty. Ponadto, ponad 20-krotne zwiększenie skali syntezy modelowego związku **145a** nie wpływa na wydajność tych przemian (74% (Mn/O_2) i 78% (nitroareny)), co stoi za atrakcyjnością proponowanych rozwiązań.

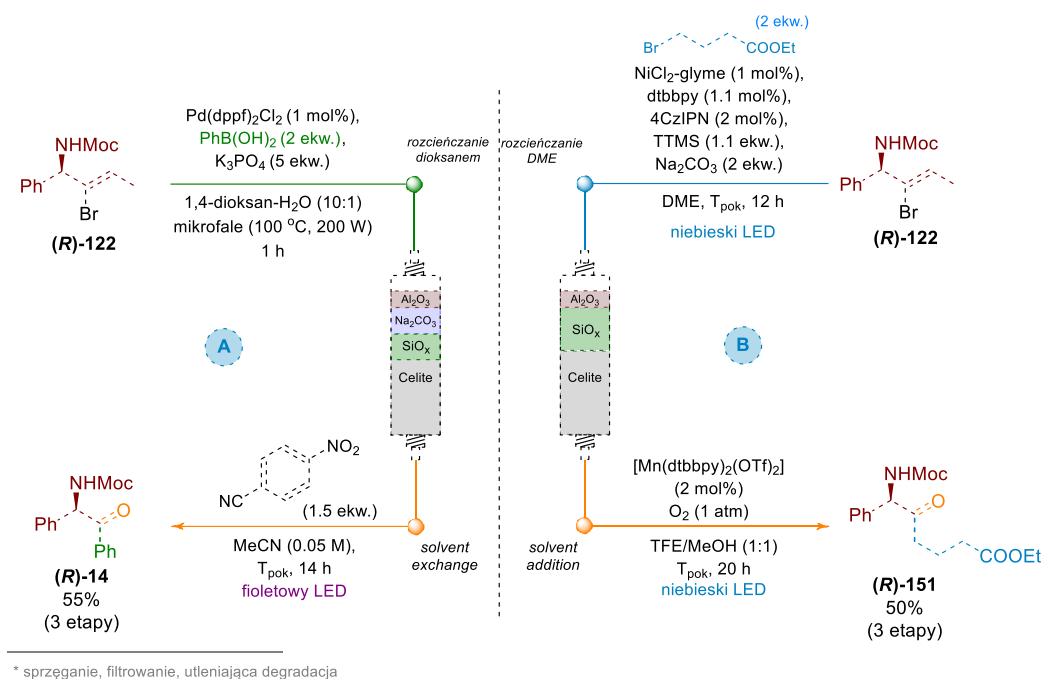


Schemat 85. Katalizowana światłem niebieskim degradacja alliloamin.

Byłam ciekawa, czy możliwe jest przeprowadzenie sprzężenia oraz degradacji wiązania podwójnego w jednym naczyniu reakcyjnym jako proces tandemowy, bez konieczności wydzielenia pośredniego produktu po sprzężeniu. Seria eksperymentów optymalizacyjnych pozwoliła mi wysnuć wnioski, że połączenie sprzężenia Suzukiego i utleniania powstałego produktu nie jest możliwe. Jednak, aby maksymalnie usprawnić procedurę, zaproponowałam sączenie jako metodę oczyszczania produktu. Jak zaprezentowałam na schemacie 86a, po reakcji Suzukiego mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam dioksanem, a następnie roztwór sączyłam przez kolumnę zawierającą złożę składające się kolejno ze zneutralizowanego tlenku glinu (10%; celem wychwycenia katalizatora Pd), Na₂CO₃ (10%; celem wychwycenia kwasu aryloboronowego), żelu krzemionkowego (20%; celem wychwycenia Pd i kwasu boronowego) oraz Celitu (60%; celem wychwycenia wody). Otrzymany filtrat został zatężony, rozpuszczony w suchym, odgazowanym acetonitrylu,

a następnie poddany utleniającej degradacji wobec wzbudzonego nitroarenu. Ten trój etapowy protokół umożliwił mi uzyskanie modelowego aminoketonu **(R)-145a** z 55% wydajnością. Alternatywnie, protokół wykorzystujący kompleks manganu doprowadził do produktu **(R)-145a** z 46% wydajnością.

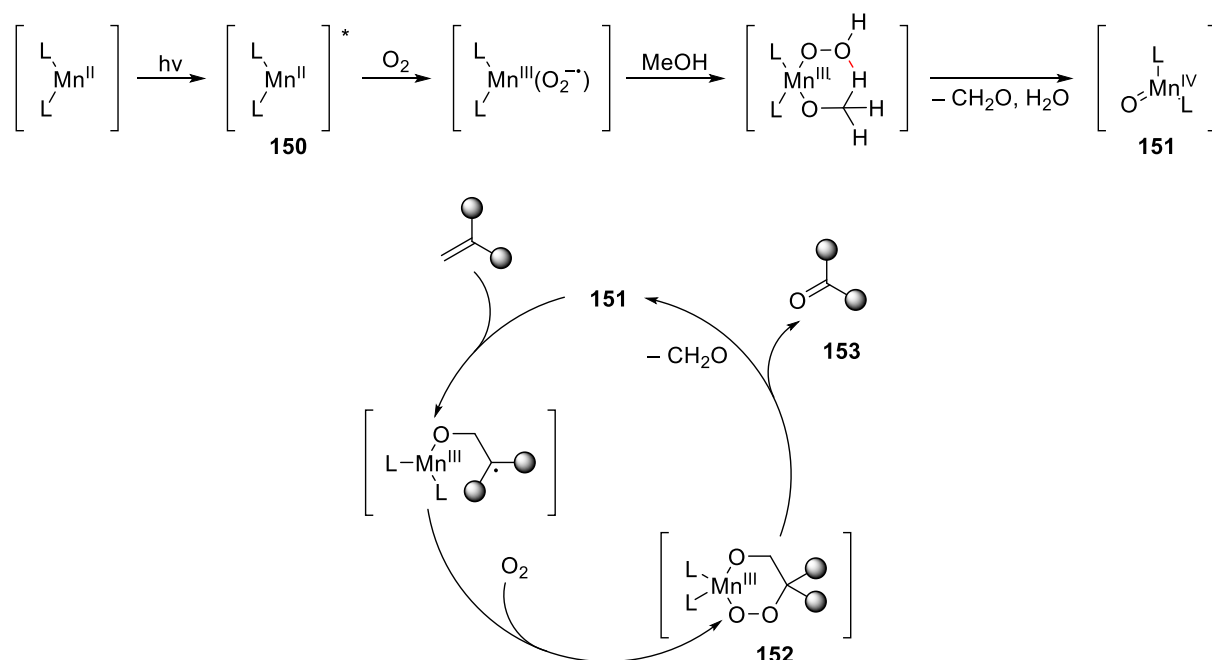
Następnie skupiłam się na analogicznym procesie, w którym pierwszy etap stanowi sprzężanie fotoredoks (Schemat 86b). Także w tym przypadku realizacja wariantu „one-pot” nie była możliwa. Dlatego też, postanowiłam ponownie wykorzystać opisaną przed chwilą procedurę filtracyjną. Tym razem zmodyfikowałam nieco skład złoża filtracyjnego (tlenek glinu (10%), żel krzemionkowy (30%) oraz Celite (60%)). W tym protokole nie było konieczności wymiany rozpuszczalników, dlatego też, do filtratu dodałam bezpośrednio mieszaninę TFE/MeOH, oraz katalizator, po czym uzyskaną mieszaninę naświetlałam zgodnie w procedurą opisaną przez grupę Xiao. Modelowy związek **(R)-147a** uzyskałam z 50% wydajnością po 3 etapach.



Schemat 86. Sekwencyjna synteza chiralnych α -aminoketonów poprzez sprzężanie/fotochemiczną degradację C=C.

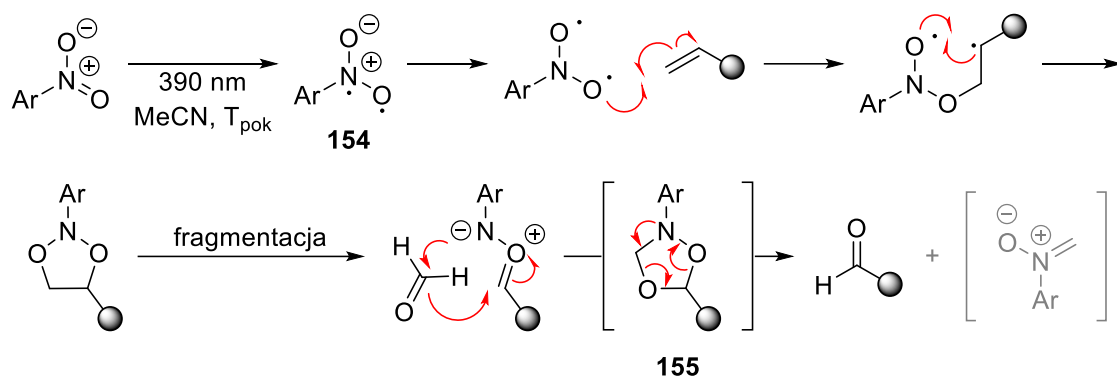
Autorzy obu prac, powołując się na dane eksperymentalne i doniesienia literaturowe, zaproponowali następujący przebieg utleniającej degradacji. W przypadku zastosowania kompleksu Mn i tlenu jako czynników utleniających, w pierwszym etapie zachodzi wzbudzenie kompleksu manganu wobec światła niebieskiego (Schemat 87). Wzbudzona forma katalizatora (**150**) reaguje

w kolejnych krokach z tlenem i metanolem. Jej rozpad prowadzi natomiast do uzyskania aktywnej formy katalizatora **151**. Reakcja alkenu z kompleksem **151** oraz z drugą cząsteczką tlenu prowadzi do utworzenia sześciocząłowego związku o charakterze nadtlenu (**152**). W wyniku jego przegrupowania tworzy się keton **153**, formaldehyd oraz kompleks **151**, zawracając Mn do cyklu reakcyjnego.²⁰²



Schemat 87. Katalizowana światłem niebieskim degradacja C=C wobec kompleksu manganu i tlenu.

Proces z udziałem fotowzbudzonych związków nitrowych przypomina trochę reakcję ozonolizy (Schemat 88). Kluczowym etapem jest anulacja z udziałem dirodnika **154** do wiązania podwójnego.²⁰³ Proces ten jest dwuetapowy, a dirodnik powstaje na skutek fotowzbudzenia nitrozwiązku za pomocą fioletowego światła (390-395 nm). Produkt pośredni tej przemiany, 1,3,2-dioksazolidyna **155** jest nietrwała i ulega fragmentacji, prowadząc do związku karbonylowego oraz *N*-tlenek *N*-fenylometanoiminy.



Schemat 88. Katalizowana światłem fioletowym degradacja C=C wobec nitroarenów.

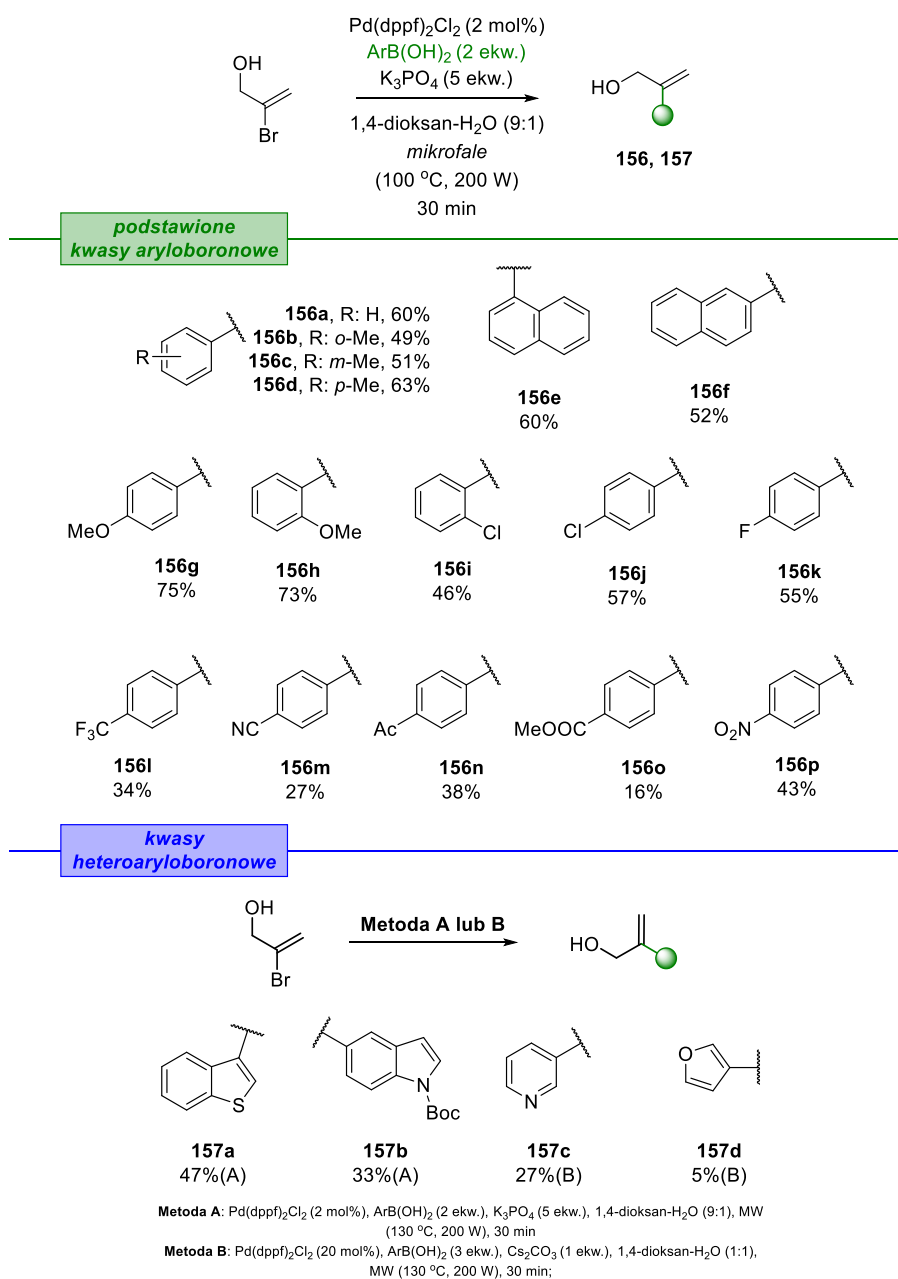
3.3. Synteza γ -aminokwasów

Po zakończeniu badań nad syntezą α -aminoketonów, przystąpiłam do prac nad hydrokarboksylowaniem 2-podstawionych alliloamin prowadzącym do γ -aminokwasów. Postanowiłam także już na samym ich początku wprowadzić niewielką, aczkolwiek istotną, modyfikację struktury stosowanych substratów. Hydrofunkcjonalizacja z udziałem dotychczas stosowanych alliloamin typu np. **137**, posiadających trójpodstawione wiązanie podwójne, prowadziłyby do mieszaniny diastereoizomerycznych produktów, a w niektórych przypadkach także regioizomerów w zależności od kierunku podejścia reagentów do wiązania podwójnego. Mając to na uwadze i chcąc uniknąć analiz i rozdzielania złożonych mieszanin produktów postanowiłam przygotować do tej części badań serię 2-arylo podstawionych alliloamin posiadających wyłącznie dipodstawione terminalne wiązanie podwójne. To powinno gwarantować regioselektywność hydrofunkcjonalizacji oraz wyeliminować możliwość tworzenia mieszaniny diastereoizomerów.

Zachęcona uzyskanymi wynikami przegrupowania [3,3]-sigmatropowego dla 2° alkoholi α -bromoallilowych, postanowiłam tą samą metodą przygotować serię 1° α -bromoamin allilowych. Typowe warunki odwodnienia/przegrupowania i nukleofilowego ataku na izocyjanian (Et_3N (6 ekw.), TFAA (2 ekw.); 20 mol% TBTM 8 ml MeOH) niespodziewanie nie przyniosły pozytywnego rezultatu. Zamiana sposobu przeprowadzenia odwodnienia (Et_3N (2 ekw.), CBr_4 (3 ekw.), PPh_3 (2.5 ekw.); warunki Ichikawy) także nie przyniosła poprawy. Prawdopodobną przyczyną niepowodzeń w przegrupowaniu tego substratu jest zatem jego znacznie obniżona gęstość elektronowa spowodowana obecnością atomu bromu. Przegrupowanie przeprowadziłam zatem poddając uprzednio cząsteczkę alkoholu 2-bromoallilowego sprzęganiu Suzukiego, podczas którego atom bromu zastępowany jest ugrupowaniem

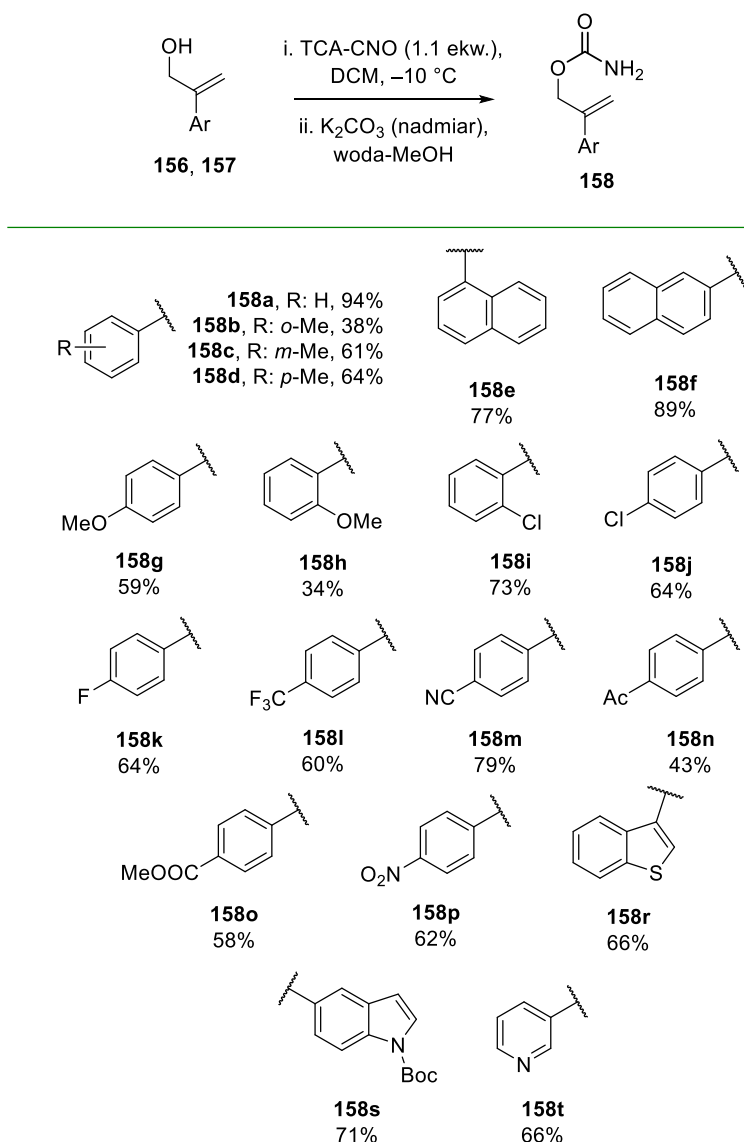
arylowym. Taka zmiana pociąga za sobą także zmianę charakteru elektronowego cząsteczki.

Bazując na wcześniejszych doświadczeniach przygotowałam serię alkoholi allilowych **156** i **157** uzyskanych poprzez reakcje sprzęgania Suzukiego handlowo dostępnego alkoholu 2-bromoallilowego z różnymi kwasami aryloboronowymi (Schemat 89). W przeciwieństwie do wcześniejszych badań, reakcje sprzęgania z alkoholem 2-bromoallilowym przebiegały mniej wydajnie. Wynikało to przede wszystkim z wysokiej lotności substratu, użytego w tej reakcji.

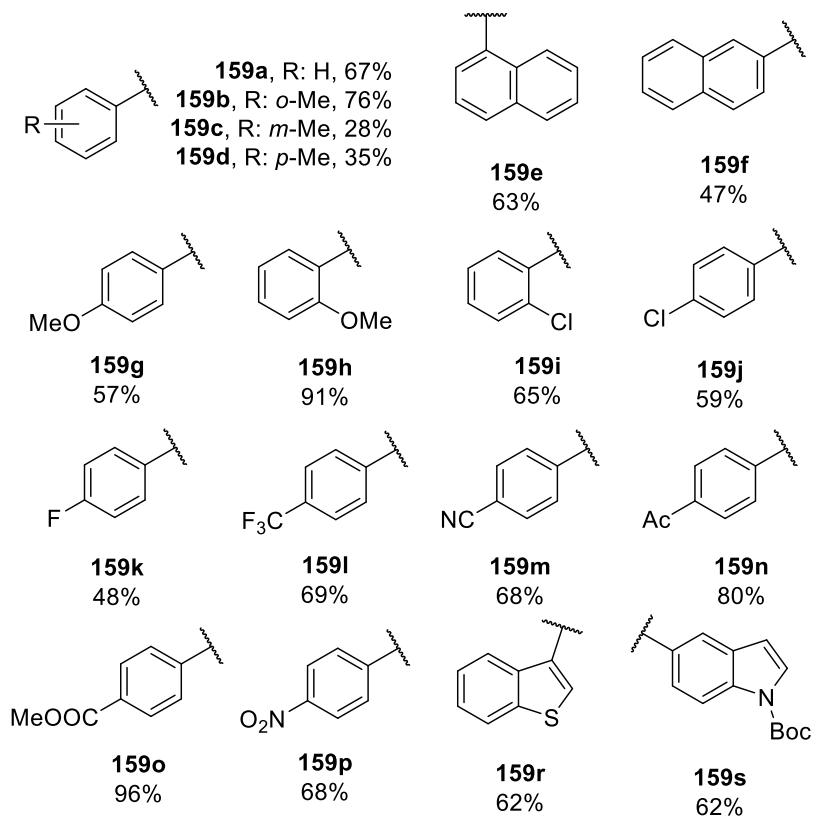
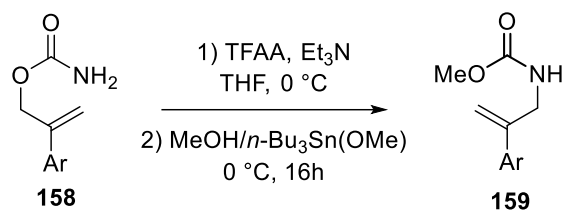


Schemat 89. Sprzęganie Suzukiego alkoholi 2-bromo(allilowych).

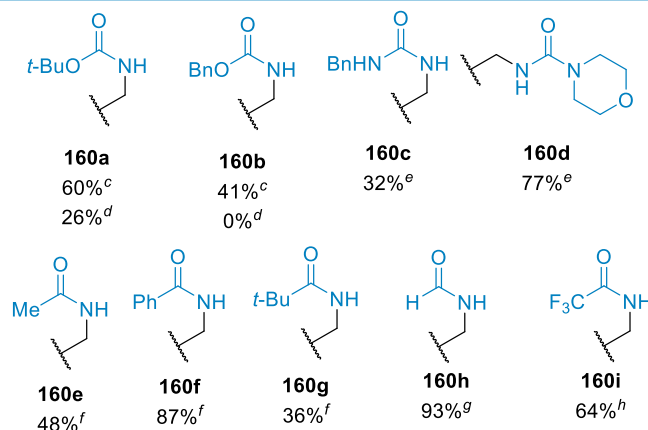
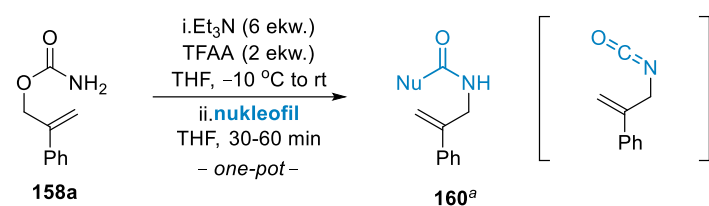
Uzyskane związki **156** i **157** poddałam karbamoilowaniu (Schemat 90), a powstałe karbaminiany **158** przegrupowałam do odpowiednich alliloamin (Schemat 91). Przegrupowanie związków **158** przebiegło bez trudności, dając stosunkowo wysokie wydajności produktów **159** i **160**. Ewentualne obniżenie wydajności obserwowałam tylko w przypadku cząsteczek, które były słabo wykrywalne podczas analizy TLC. Przy tej okazji sprawdziłam kolejną metodę wprowadzania zabezpieczeń -Boc i -Cbz. Kiedy jako nukleofile zastosowałam alkohole wobec katalitycznych ilości MoO_2Cl_2 (1 mol%), odpowiednie *N*-zabezpieczone alliloaminy uzyskałam z 60% i 41% wydajnością (Schemat 92).



Schemat 90. Karbamoilowanie alkoholi 2-arylo(allilowych), produktów sprzęgania Suzukiego.



Schemat 91. Przegrupowanie Ichiwaki karbaminianów 2-arylo(allilowych) z różnymi podstawnikami.



^asuma wydajności z trzech etapów (odwodnienie/przegrupowanie/addycja);

^bmieszanina MeOH/MeOSnBu₃ (20 mol%) jako nukleofil (dodana w 0 °C);

^cmieszanina ROH/MoO₂Cl₂ (1 mol.%) jako nukleofil (dodana w 0 °C); ^dROLi

jako nukleofil (dodany w -78 °C); ^eczynnik nukleofilowy (amina) dodany w

T_{pok}; ^fRMgX jako nukleofil (dodany w -78 °C); ^gNaBH₄ jako nukleofil

(dodany w -78 °C); ^hmieszanina TFAA/Py jako nukleofil (dodana w 0 °C)

Schemat 92. Przegrupowanie 1chikawy karbaminianów 2-arylo(allilowych) z różnymi nukleofilami.

Dysponując bazą substratową przystąpiłam do wstępnych badań nad hydrokarboksylowaniem.

W początkowych badaniach wykorzystywałam *N*-zabezpieczoną 2-fenylloalliloaminę **160c** jako związek modelowy (Schemat 93).

Pomimo, że

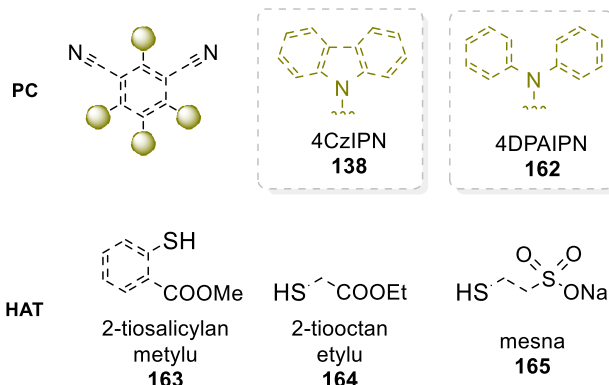
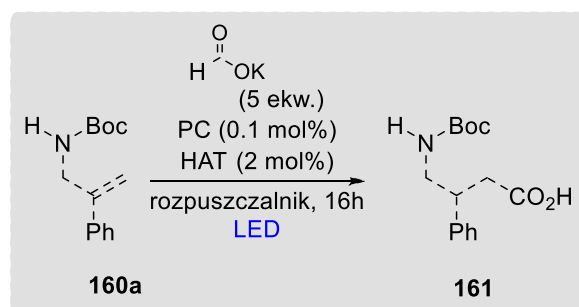
reakcje hydrokarboksylowania alkenów, katalizowane

kompleksami metali przejściowych²⁰⁴ są dobrze

znane, to niewiele jest doniesień literaturowych odnośnie fotokatalicznego

wariantu tej reakcji.

Przeglądając dane literaturowe, które zwięźle zaprezentowałam w rozdziale 2.4, uznałam, że najkorzystniejszym źródłem syntonu karboksylowego będą sole kwasu mrówkowego. W procesie fotokatalicznym, a bardziej uogólniając w wariacie rodniowym, aktywacja mrówczanu polega na dysocjacji wiązania C-H prowadzącej do utworzenia rodnika karboksylanowego, który następnie przyłącza się do wiązania podwójnego. Proces ten jest możliwy, gdyż energia dysocjacji tego wiązania wynosi 86 kcal/mol.^{178a} Niebagatelny wpływ na to obecność ładunku ujemnego na atomie tlenu co sprzyja oderwaniu atomu wodoru. Proces ten wymaga użycia reagenta, który zdolnego do przeniesienia atomu wodoru, na przykład rodnika tiolowego.



Schemat 93. Fotochemiczne hydrokarboksylowanie modelowego związku: 2-fenyl(oalliloaminy) wobec HCOOK jako źródła grupy karboksylowej.

	rozpuszczalnik	PC	HAT	Wydajność [%]
1	metanol	4DPAIPN	163	0
2	acetonitril	4DPAIPN	163	0
3	Woda/DMSO (9:1 [v/v])	4DPAIPN	163	0
4	DMSO	4DPAIPN	165	89
5	DMSO	4DPAIPN	164	50
6	DMSO	4CzIPN	163	51
7	DMSO	4DPAIPN	163	78

Tabela 1. Optymalizacja reakcji hydrokarboksylowania.

Pierwsze eksperymenty oparłam na procedurze hydrokarboksylowania styrenów opracowanej przez grupę Wickensa.¹⁸³ W tym celu roztwór alliloaminy **160a**, fotokatalizatora, mrówczanu potasu oraz tiolu w DMSO naświetlałam światłem niebieskim o długości 450-460 nm. W roli fotokatalizatora użyłam

związku **162** (4DPAIPN; Schemat 93) będącego analogiem stosowanego wcześniej w reakcjach sprzęgania 4CzIPN-u **138**, który zamiast fragmentów karbazolowych posiada podstawniki difenyloaminowe. Ta subtelna zmiana w strukturze fotokatalizatora sprawia, że 4DPAIPN jest słabszym reduktorem ($E^{1/2} = -1.52$ V vs NEK) niż 4CzIPN ($E^{1/2} = -1.16$ V vs NEK), co potencjalnie powinno stać za niższą wydajnością.²⁰⁵ Jednakże, jak donosi Autor, poprawa aktywności tego pierwszego wynika z reakcji z wtórnymi produktami rozpadu mrówczanu sodu.²⁰⁵ Podobnie jak w oryginalnej procedurze jako reagenta HAT użyłam 2-tiosalicylanu metylu. Modelowy produkt **161** uzyskałam z wydajnością 78%. W przypadku użycia 4CzIPN-u **138**, jako fotokatalizatora, modelowy produkt uzyskałam z wydajnością 51% (Schemat 93, Tabela 1 poz. 6).

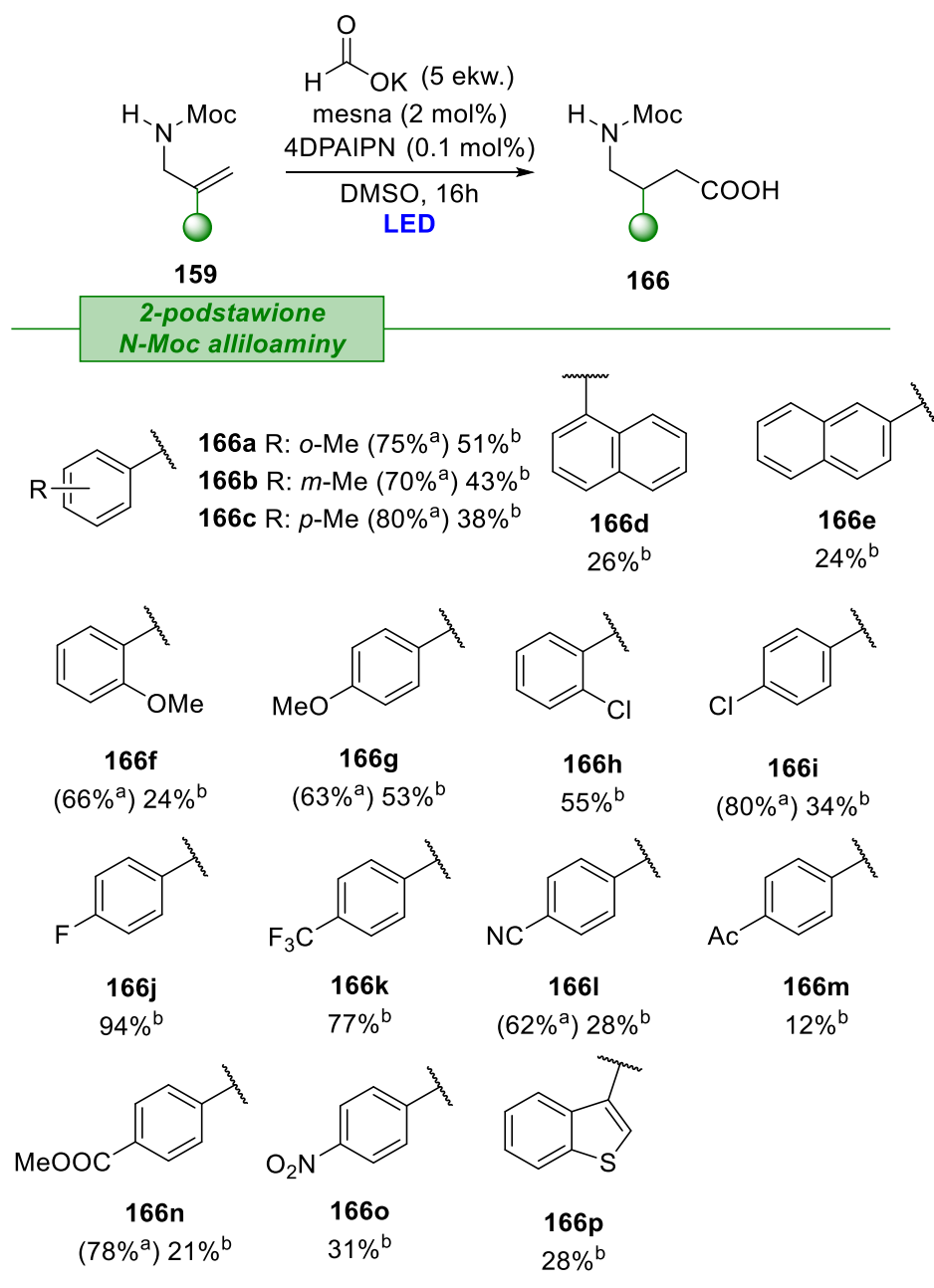
W kolejnym eksperymencie, zastąpiłam oryginalnie stosowany tiol **163** tiooctanem **164**. W wyniku naświetlania przez 16 h uzyskałam produkt **161** z wydajnością 50%. Najlepszy wynik otrzymałam, gdy jako odczynnika HAT użyłam mesnę, czyli 2-merkaptoetanosulfonian sodu (**165**). W tym przypadku produkt **161** wydzieliłam z wydajnością 89%.

W tym miejscu warto nadmienić, że mesna jest substancją aktywną kilku preparatów leczniczych, na przykład UromitexanuTM, MesnexuTM, MistarbonuTM czy MucofluiduTM. Jest to substancja o działaniu mukolitycznym,²⁰⁶ polegającym na zrywaniu mostków disiarczkowych w polipeptydowych łańcuchach śluzu. Dzięki tej właściwości jest ona wykorzystywana do upłynniania wydzieliny oskrzelowo-tchawicznej w chorobach dróg oddechowych.

Początkowo reakcję hydrokarboksylowania alliloaminy **160a** prowadziłam w DMSO, co jak się szybko okazało znacząco utrudnia wydzielenie polarnego produktu. Niestety jakkolwiek zamiana medium reakcyjnego nie dała pozytywnego rezultatu. Prowadząc reakcję w metanolu, acetonitrylu lub DMF-ie nie obserwowałam tworzenia oczekiwanego produktu. Wickens zaobserwował natomiast, że w przypadku prostych styrenów reakcja nie jest przerywana obecnością wody w układzie reakcyjnym.¹⁸³ Dlatego postanowiłam wykorzystać mieszaninę H₂O-DMSO jako medium reakcyjne w stosunku 9/1 v/v co zapewniało ciągle homogeniczność mieszaniny reakcyjnej. Niestety w przypadku substratu **160a** oczekiwany produkt się nie tworzył (Schemat 93, Tabela 1 poz. 3). Podobnie było w przypadku gdy reakcję prowadziłam w samej wodzie, choć tu najpewniej problemem był słaby kontakt pomiędzy substratami znajdującymi się bardziej „na wodzie” niż w mieszaninie reakcyjnej.

W kolejnych eksperymentach wykazałam, że nie ma istotnych różnic między zastosowaniem jako czynnika hydrokarboksylującego soli potasowej lub cesowej kwasu mrówkowego. Natomiast obniżoną aktywność wykazywał mrówczan sodu. Zjawisko to przypisuje się obniżonej rozpuszczalności HCOONa w DMSO, dlatego jako współreagent postanowiłam zastosować tańszy i łatwo dostępny mrówczan potasu.^{178a}

Trudnością, jaką napotkałam podczas realizacji tej części badań było wydzielanie produktów reakcji, co było spowodowane dobrą rozpuszczalnością wolnych aminokwasów **166a-p** oraz **167a-g** w DMSO. Pierwsze próby wydzielenia polegały na przekształceniu ich w aminoester poprzez dodanie diazometanu do zakwaszonej mieszaniny reakcyjnej. Ten sposób okazał się nieefektywny, gdyż udawało mi się uzyskać bardzo małą ilość produktu. Ekstrakcja w układzie Et₂O/DMSO_{aq} okazała się dużo skuteczniejsza, jednak ekstrakt był zanieczyszczony dużą ilością DMSO, co utrudniało przeprowadzenie rozdzielania chromatograficznego. Kolejną metodą było azeotropowe odparowywanie DMSO wobec kwasu octowego, po przeprowadzonej wcześniej ekstrakcji. Metoda ta, choć zajmowała dużo czasu, okazała się najskuteczniejsza w usuwaniu DMSO po ekstrakcji. Należy podkreślić, że azeotropowe usuwanie pozostałości rozpuszczalnika po reakcji stosowałam dla wybranych przykładów. Im mniej polarny był produkt, tym łatwiej było go wyekstrahować, tym mniej DMSO przedostawało się do fazy organicznej. Problem wydzielania dotyczył więc wyłącznie najbardziej polarnych produktów reakcji. Wyniki przeprowadzonych przeze mnie eksperymentów przedstawiłam na schemacie 94. Zważywszy na trudności w wydzielaniu produktów tej reakcji trudno jest wysunąć szczegółowe wnioski, nie mniej jednak metoda ta umożliwiła mi uzyskanie pochodnych GABA, zawierających w pozycji β pierścień aryłowy dowolnie podstawiony (Schemat 94). W tej serii eksperymentów udało mi się zrealizować jeden przykład związku podstawionego heteroarenem, co przemawia za dużym potencjałem tego rozwiązania.

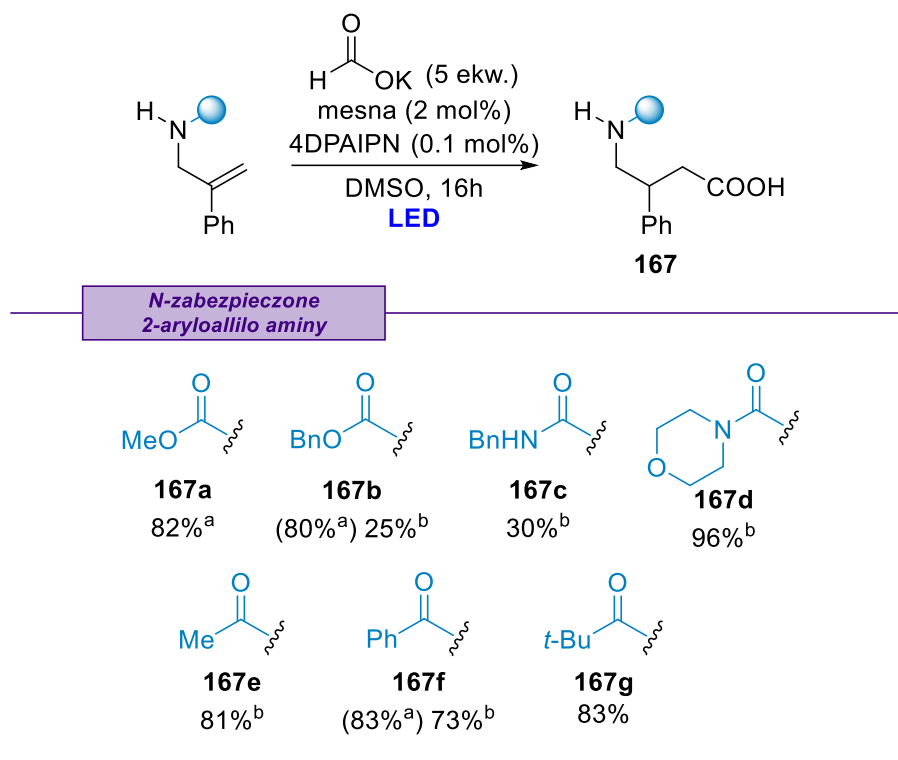


^awydajność określona na podstawie NMR; ^bwydajność po wydzieleniu

Schemat 94. Fotochemiczne hydrokarboksylowanie 2-arylo(alliloamin) wobec HCOOK jako źródła grupy karboksylowej.

W kolejnym kroku przeprowadziłam serię reakcji hydrokarboksylowania z udziałem różnie *N*-zabezpieczonych alliloamin. Uzyskane rezultaty zebrałam na schemacie 95. Reakcja przebiegała wydajnie zarówno dla *N*-allilowych karbaminianów **166a** i **166b**, amidów oraz pochodnych mocznikowych **166c** i **166d**. Na uwagę zasługują dobre wydajności uzyskane w przypadku związków **166b**, **c** i **166d**. W obu przypadkach istniało niebezpieczeństwo, iż tworzący się w warunkach reakcji rodnik siarkowy, jako reagent HAT, może również oderwać

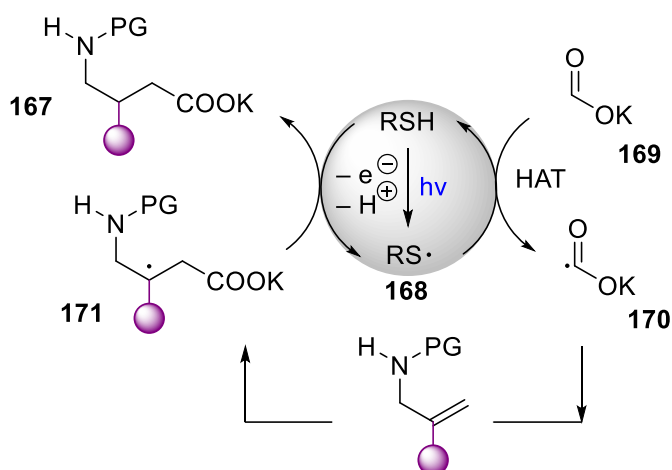
atom wodoru z pozycji benzylowej (w **166b, c**) lub z morfoliny (w **166d**) dając odpowiednio stabilizowany rodnik alkoksylowy i α -aminoalkilowy. Na szczęście, użycie nadmiaru mrówczanu przeciwdziała temu prowadząc do oczekiwanych produktów **166a-g** (BDE C-H: mrówczanu 86 kcal/mol;²⁰⁷ morfoliny 92 kcal/mol;²⁰⁸ alkoholu benzylowego 78 kcal/mol²⁰⁹).



^awydajność określona na podstawie NMR; ^bwydajność po wydzieleniu

Schemat 95. Hydrokarboksylowanie 2-fenyl(alliloaminy) o różnych motywach zabezpieczenia na atomie azotu.

Na schemacie 96 zaprezentowałam postulowany mechanizm badanej reakcji hydrokarboksylowania alliloamin. W pierwszym etapie następuje transfer atomu wodoru pomiędzy rodnikiem tiolowym **168**, a cząsteczką mrówczanu **169**. Utworzony w ten sposób rodnik karboksylanowy **170** ulega addycji do wiązania podwójnego układu styrenowego. Skutkuje to utworzeniem nowego wiązania C-C i rodnika C(sp³). Zamknięcie cyklu katalitycznego polega na ponownej reakcji przeniesienia atomu wodoru, tym razem pomiędzy obecnym w mieszaninie reakcyjnej tiolem, a utworzonym w poprzednim etapie rodnikiem **171**. Sposób zainicjowania reakcji nie jest do końca wyjaśniony. Autorzy postulują, że inicjatorem jest właśnie rodnik tiolowy, który powstał w wyniku reakcji ze wzbudzonym fotokatalizatorem.

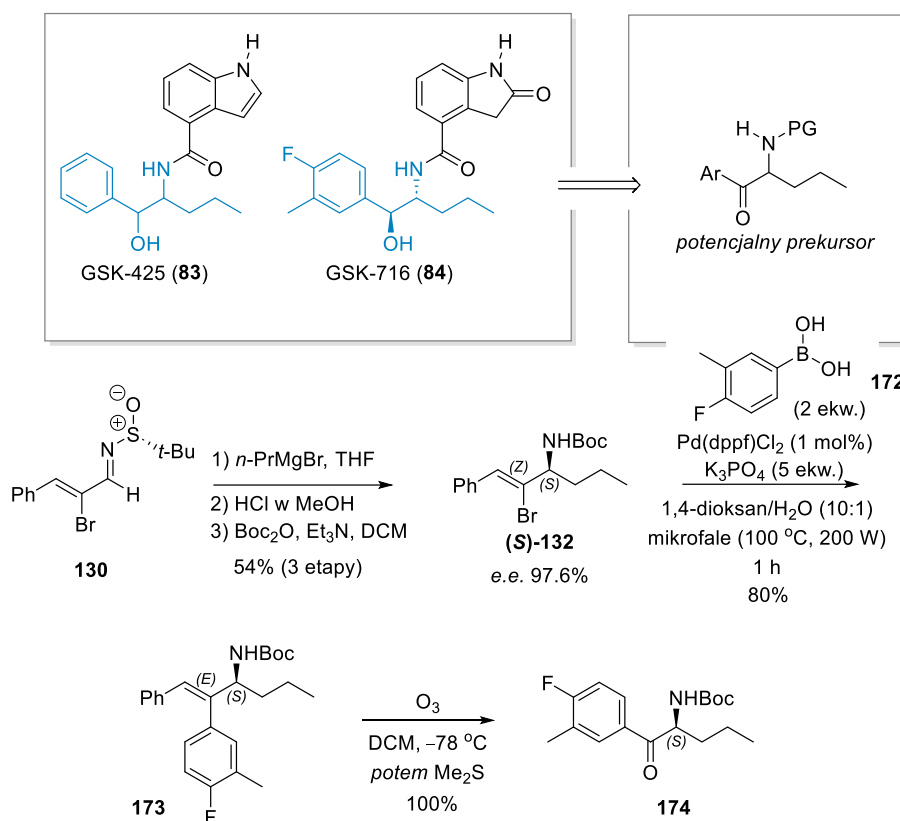


Schemat 96. Mechanizm fotochemicznego hydrokarboksylowania 2-arylo(alliloamin).

3.4. Wykorzystanie opracowanej metody w syntezie związków bioaktywnych

Zwieńczeniem badań realizowanych w ramach mojej rozprawy doktorskiej była próba wykorzystania opracowanych procedur w syntezie wybranych substancji bioaktywnych. W pierwszej kolejności swoją uwagę zwróciłam na dwa aminoalkohole GSK-425 (**83**) i GSK-716 (**84**). Związki te są potencjalnymi inhibitorami α_1 -antytrypsyny (A_1A_T), hamującymi stany zapalne oraz postęp uszkodzeń tkanek z nich wynikających (Schemat 97).¹⁶²

Uznałam, że dogodnym substratami w syntezie tych substancji byłby aminoketony posiadające różne podstawniki aryłowe. Aby sprawdzić tę hipotezę postanowiłam przeprowadzić syntezę aminoketonowego prekursora związku **84**. Syntezę rozpoczęłam od reakcji addycji odczynnika Grignarda (n -PrMgBr) do chiralnej (R_S)- N -sulfinylo iminy **130** otrzymanej w wyniku wcześniej wspomnianej kondensacji (Z)-2-bromo-3-fenyloakryloaldehydu **110a** z (R)- t -butylosulfinamidem. W ten sposób wprowadziłam n -propylowy obecny w strukturze związków **83** i **84**. W wyniku hydrolizy grupy sulfinylowej oraz zabezpieczenie wolnej aminy grupą Boc otrzymałam chiralną α -bromo alliloaminę **173** z wysoką czystością optyczną (*e.e.* 97.6%; oznaczenie metodą HPLC). Związek poddałam następnie reakcji sprzęgania Suzukiego w celu wprowadzenia fragmentu 4-fluoro-3-metylofenylowego **172** obecnego w strukturze docelowej molekuly. Produkt sprzęgania (**173**) uzyskałam z wydajnością 80%. Reakcja ozonolizy dostarczyła prekursor **174** z wydajnością ilościową.

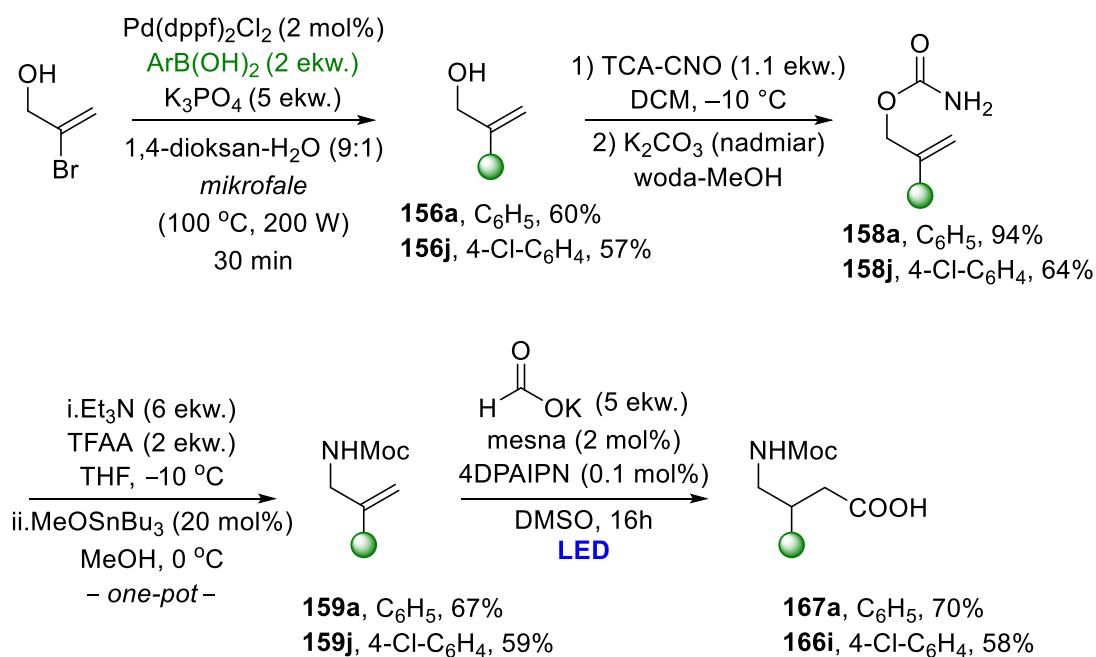


Schemat 97. Synteza GSK-425 i GSK-716.

Choć zaplanowana przeze mnie strategia miała się zakończyć na przygotowaniu związku **174**. To jednak postanowiłam sprawdzić przebieg dalszej jego transformacji do 1,2-aminoalkoholu poprzez reakcję redukcji grupy karbonylowej. Kluczowym tu problemem jest diasterteoselektywność takiej reakcji, która powinna umożliwić syntezę anti-1,2-aminoalkoholu zgodnie z konfiguracją względną w związku **84**. W przypadku użycia standardowych reduktorów takich jak NaBH₄ czy LiEt₃BH (Superhydride®) reakcje przebiegały z niskimi wydajnościami (odpowiednio 32% i 50%). W przypadku użycia tzw. SuperWodorku uzyskałam równomolową mieszaninę diastereoizomerów. Trochę lepszą diastereoselektywność uzyskałam w przypadku reakcji z użyciem NaBH₄ (*dr* 71:29), niemniej jednak nie wystarczającą z praktycznego punktu widzenia z uwagi na niemożność chromatograficznego rozdzielenia poszczególnych diastereoizomerów. Dodatkowo nie byłam w stanie także ustalić który z diastereoizomerów był dominującym. Natomiast Benedetti, którego prace skupiają się na podobnych układach wskazuje, że redukcja wobec NaBH₄ prowadzi właśnie to uzyskania poszukiwanego przeze mnie diastereoizomeru. Autor przeprowadził redukcję podobnych układów, a produkty reakcji rozdzielił metodami chromatograficznymi i scharakteryzował. Uzyskany wynik tłumaczy preferencją ataku wodorku od strony *si* cząsteczki,

która jest tym większa im bardziej rozbudowany sterycznie jest podstawnik przy grupie aminowej.²¹⁰ Natomiast, studiując literaturę znalazłam informację, że najlepszą diastereoselektywność można uzyskać prowadząc redukcję wobec *i*-PrOH/Al(O-*i*-Pr)₃ w toluenie w 50 °C (84%).^{162c, 211}

Kolejnym moim celem syntetycznym były dwa leki pochodne GABA baklofen i fenibut, które planowałam uzyskać poprzez sekwencję przemian alkoholu 2-bromoallilowego. Jego sprzężanie z odpowiednimi kwasami aryloboronowymi pozwoliło mi na uzyskanie 2-arylo podstawionych alkoholi **156a** i **156j** (odpowiednio: 60% oraz 57%; Schemat 98). Związki te przekształciłam następnie w karbaminianów **168a** i **168j**, a te z kolei poddałam reakcji przegrupowania Ichikawy, w którym rolę nukleofila pełniła cząsteczka metanolu wobec kwasu Lewisa. Wydajności uzyskanych alliloamin **159a** oraz **159j** są porównywalne i wyniosły 67% oraz 59%. Cząsteczki te posłużyły mi następnie jako prekursorzy Fenibutu **167a** i Baklofenu **166i**. Opracowane przeze mnie warunki hydrokarboksylowania wobec HCOONa, 4DPAIPN jako fotokatalizatora oraz mesna doprowadziły do uzyskania poszukiwanych związków z 70% oraz 58%.



Schemat 98. Synteza pochodnych Fenibutu oraz Baklofenu.

3.5. Podsumowanie badań własnych i wnioski

W ramach prac nad moją rozprawą doktorską wykazałam, że *N*-(2-bromoallilo)aminy są dogodną platformą molekularną do otrzymywania zarówno α -aminoketonów, jak i γ -aminokwasów. Uzyskanie tych klas związków

możliwe było poprzez funkcjonalizację układu bromku winylowego na drodze sprzęgania oraz funkcjonalizację wiązania podwójnego alliloaminy poprzez utleniającą degradację lub hydrokarboksylowanie. Potencjał obu strategii jest wynikiem wysokiej chemoselektywności, łagodnych warunków prowadzenia reakcji oraz modularności, co pozwoliło otrzymać zróżnicowane strukturalnie produkty, użyteczne dalej jako bloki budulcowe w innych syntezach. Należy zaznaczyć, że dywersyfikacja struktury startowej *N*-(2-bromoallilo)aminy lub alkoholu 2-bromoallilowego możliwa była do przeprowadzenia poprzez wprowadzenie w pozycję C2 podstawników arylowych, heteroarylowych i alkilowych poprzez sprzęganie Suzukiego lub sprzęganie fotoredoks. Transformacje te przebiegały w łagodnych warunkach, dlatego cechowały się wysoką tolerancją grup funkcyjnych w łańcuchach bocznych oraz różnych zabezpieczeń na atomie azotu. Wykazałam, że dzięki opracowanym przeze mnie metodom możliwe jest uzyskanie związków bioaktywnych. Co ważne, przedstawiłam fotochemiczną alternatywę dla ozonu w reakcji utleniającej degradacji C=C, które jako utleniacze wykorzystują tlen oraz wzbudzone nitroareny. Ponadto, wykazałam możliwość przeprowadzenia tych transformacji w dużej skali.

4. Część eksperymentalna

4.1. Ogólne informacje

Widma NMR (^1H , ^{13}C) były zarejestrowane na aparatach: Bruker 500 MHz, Varian 500 MHz oraz Varian 600 MHz w temperaturze 298 i 353 K. Widma ^1H NMR skalibrowano na resztkowy sygnał niedeuterowanego chloroformu (δ 7.26 ppm) w CDCl_3 , a w przypadku stosowania $\text{DMSO-}d_6$ na resztkowy sygnał $\text{DMSO-}d_5$ (δ 2.50 ppm). Widma ^{13}C NMR kalibrowano na sygnał CDCl_3 (δ 77.2 ppm) oraz $\text{DMSO-}d_6$ (δ 39.5 ppm). Przesunięcia chemiczne wyrażono w częściach na milion (ppm) w skali δ . Stałe sprzężenia J podano w hercach (Hz). W opisie widm ^1H NMR użyto następujących skrótów: s – singlet, d – dublet, t – tryplet, q – kwartet, m – multiplet. Sygnały, które były poszerzonymi singletami zaopatrzone były przedrostkiem „br”.

Postęp wszystkich reakcji monitorowano z wykorzystaniem technik HPLC, ^1H NMR, oraz za pomocą chromatografii cienkowsarstwowej TLC na płytkach z żelem krzemionkowym (TLC, Silica gel 60 F254, arkusz aluminiowy). Płytki TLC obserwowano pod wpływem światła UV (254 nm) i wywabiaczy: 1) roztworu KMnO_4 , 2) roztworu Hanessiana.

Widma spektrometrii mas zostały otrzymane przy użyciu jonizacji typu: jonizacja elektronami (EI), elektrorozpylanie (ESI), jonizacja chemiczna pod ciśnieniem atmosferycznym (APCI), z użyciem spektrometrów: Synapt G2S HDMS (Waters) (dla technik ESI i APCI) oraz GCT Primer (Waters) (dla techniki EI). Widma FTIR zarejestrowane były na spektrometrze Jasco 6200. Skręcalność optyczna była wyznaczona na polarymetrze Jasco P2000. Widma HPLC były zarejestrowane na chromatografii Knauer, zaopatrzonym w detektor UV.

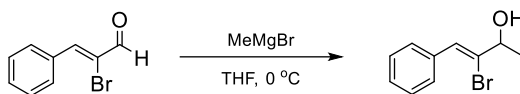
Chromatografia kolumnowa przeprowadzana była z użyciem żelu krzemionkowego marki Merck (Silica gel 60, 40-63 μm). Chromatografia „flash” była przeprowadzana na automatycznej chromatografii Reveleris X2, zaopatrzonym w detektory ELSD i UV-VIS.

Rozpuszczalniki były osuszone poprzez system SPS lub były kupione od firmy Sigma-Aldrich i używane bezpośrednio.

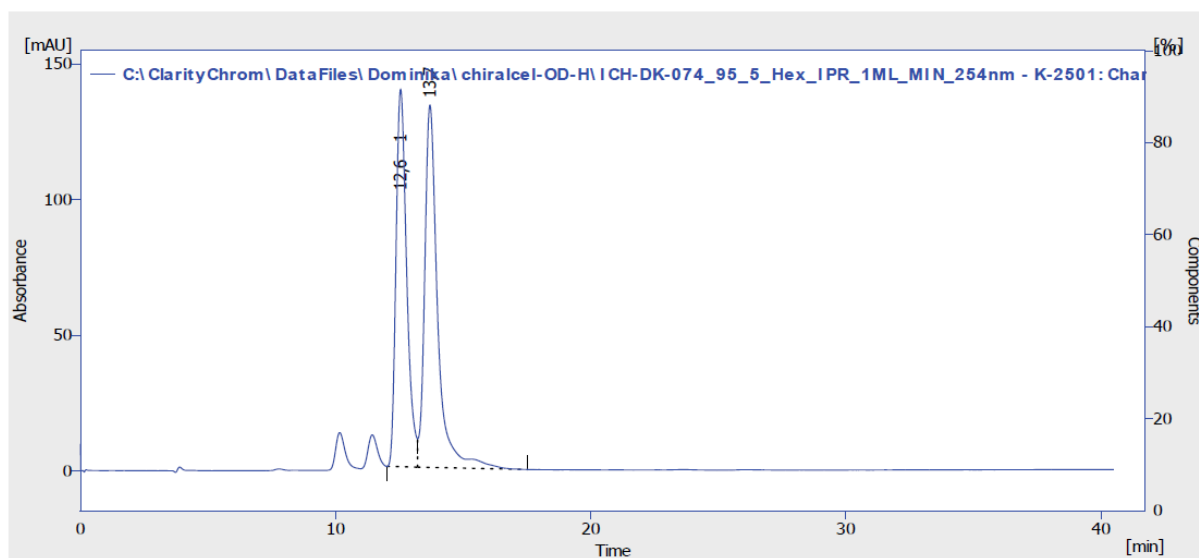
Reakcje prowadzone pod wpływem mikrofal przeprowadzane były w reaktorze mikrofalowym Discover SP firmy CEM.

4.2. Synteza 2-bromo-allilo alkoholi

4.2.1. Synteza (Z)-3-Bromo-4-fenylobut-3-en-2-olu (111a)



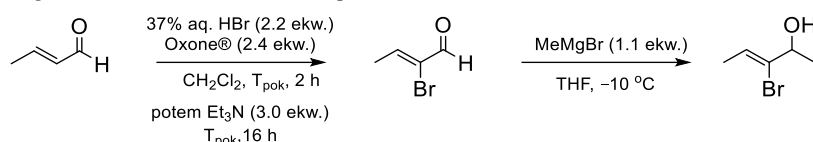
Do roztworu (Z)-2-bromo-3-fenyloakryloaldehydu **110a** (5 g, 23.69 mmol) w 100 mL suchego THF-u dodano kroplami 3 M r-r MeMgBr w Et₂O (9.5 mL, 28.5 mmol, 1.2 ekw.) w temperaturze 0 °C. Po całkowitym mieszanym w T_{pok}, dodano nasycony roztwór NH₄Cl, a uzyskaną fazę wodną ekstrahowano Et₂O. Połączone roztwory organiczne suszono nad Na₂SO₄, przefiltrowano i następnie zatężono. Uzyskaną pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym (w 5-10% octanie etylu w heksanie). Otrzymano 4.84 g (90%) związku **111a** w postaci żółtego oleju; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 2H), 7.40 – 7.23 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 4.49 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 135.1, 131.4, 129.1, 128.2, 128.1, 127.0, 73.6, 22.6; FTIR (film) *v*: 3357, 2979, 1445, 1133, 1074, 752, 694 cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z* dla C₁₀H₁₁OBr [M] 225.9993; znaleziono 225.9996; HPLC dla racemicznej próbki: (Chiralcel® OD-H, heksan:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, det. 250 nm) *R*_t 11.55 min (*R*-enancjomer), *R*_t 12.67 min (*S*-enancjomer).



Result Table (Uncal - C:\ClarityChrom\DataFiles\Dominika\chiralcel-OD-H\ICH-DK-074_95_5_Hex_IPR_1ML_MIN_254nm - K-2501: Channel 1)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	12,550	4052,056	139,379	46,0	51,0	0,47	
2	13,700	4747,469	133,768	54,0	49,0	0,50	
	Total	8799,525	273,147	100,0	100,0		

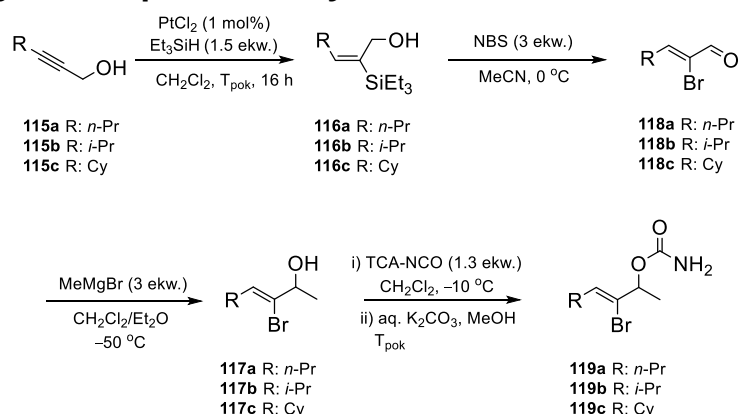
4.2.2. Synteza (Z)-3-Bromopent-3-en-2-olu (SI-2)



Etap 1:²¹² Do kolby okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne odważono aldehyd krotonowy (3.042 g, 43.4 mmol), Oxone® (32.008 g, 104.1 mmol, 2.4 ekw.) oraz CH₂Cl₂ (100 mL). Następnie, do mieszaniny dodano 37% r-r HBr_{aq} (10.7 mL, 95.5 mmol, 2.2 ekw.). Uzyskany roztwór mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 h w ciemności. Po tym czasie, dodano porcjami Et₃N (18 mL, 129.1 mmol, 3.0 ekw.), a uzyskaną mieszaninę pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej. Po rozcieńczeniu CH₂Cl₂ (100 mL), reakcję przerwano dodając 5% r-r HCl (100 mL). Fazę organiczną oddzielono i przemywano kolejno: 5% r-r HCl (100 mL), solanką (100 mL), a następnie wysuszono nad Na₂SO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskano produkt **SI-1** w postaci żółtego oleju (4.78 g, 74%). Związek ten użyto bezpośrednio w kolejnym etapie.

Etap 2: Roztwór surowego bromoaldehydu (31.5 mmol) w 100 mL suchego THF-u ochłodzono do -10 °C, a następnie powoli dodano 3M r-r MeMgBr (11.6 mL, 34.7 mmol, 1.1 ekw). Uzyskaną mieszaninę pozostawiono w temperaturze -10 °C przez 2 h. Po tym czasie do mieszaniny reakcyjnej dodano nasycony r-r NH₄Cl. Fazę organiczną oddzielono, a wodną przemyto Et₂O (2×100 mL). Kolejne frakcje połączono i przemyto solanką oraz wysuszono nad MgSO₄. Rozpuszczalnik odparowano pod próżnią uzyskując (Z)-3-bromopent-3-en-2-ol (**SI-2**) w postaci żółto-brązowego oleju (4.4 g, 65%). Wg analizy NMR, nie było konieczności dalszego oczyszczania produktu przez użyciem go w kolejnym etapie. Dane spektralne są zgodne z literaturą:²¹³ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.06 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

4.2.3. Synteza 3-podstawionych karbaminianów 2-bromoallilowych



Etap 1 (procedura ogólna): Do kolby zawierającej kolejno, PtCl₂ (14.2 mg, 53.4 μmol, 1 mol%), alkohol propargilowy (5.34 mmol) i CH₂Cl₂ (30 mL) dodano Et₃SiH (1.3 mL, 8 mmol, 1.5 ekw.). Uzyskany roztwór mieszano przez noc w 30 °C. Nazajutrz, po odparowaniu rozpuszczalnika, surowy produkt (**116a-c**) oczyszczono poprzez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (w 0-5% AcOEt w cykloheksanie).

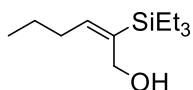
Etap 2 (procedura ogólna): Roztwór surowego α-(silylo)allilowego alkoholu **116a-c** (31.5 mmol) w MeCN ochłodzono do 0 °C i dodano do niego NBS (3 ekw.). Po 30 min. reakcję przerwano dodając wodę (10 mL), a uzyskaną mieszaninę ekstrahowano Et₂O (3×20 mL). Połączone frakcje organiczne suszono nad MgSO₄. Surową mieszaninę ostrożnie zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem (Uwaga! Produkt jest lotny), a uzyskany bromoaldehyd **118a-c** użyto bezpośrednio w kolejnym etapie był w kolejnym kroku z pominięciem oczyszczania.

Etap 3 (procedura ogólna): Do ochłodzonego (-50 °C) roztworu bromoaldehydu (**118a-c**) w suchym Et₂O dodano powoli 3M r-r MeMgBr w Et₂O (3 ekw.). Powstałą mieszaninę pozostawiono w temperaturze pokojowej przez noc. Nazajutrz, reakcję przerwano dodając nasyconego r-ru NH₄Cl, a następnie fazę wodną ekstrahowano Et₂O. Połączone ekstrakty osuszono nad MgSO₄, a po usunięciu środka suszającego i przefiltrowaniu zateżono próżniowo. Uzyskany surowy bromoalkohol (**117a-c**) użyto bez oczyszczania w kolejnym etapie.

Etap 4 (procedura ogólna): Do ochłodzonego (-10 °C) roztworu bromoalkoholu (**117a-c**) w suchym CH₂Cl₂ dodano TCA-NCO (1.3 ekw.). Po 60 min z mieszaniny reakcyjnej usunięto chlorek metylenu, a pozostałość rozpuszczono w mieszaninie MeOH/H₂O (4:1 v/v) i dodano K₂CO₃ (4 ekw.). Po

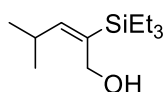
ok. 1.5 h, metanol usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, a fazę wodną ekstrahowano CH₂Cl₂. Połączone ekstrakty osuszono nad MgSO₄ i zatężono próżniowo. Surowy produkt **119a-c** oczyszczano chromatograficznie.

(E)-2-(Trietylosililo)heks-2-en-1-ol (116a)



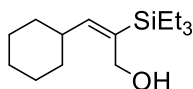
Brązowy olej; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.44-1.40 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 12H), 0.63 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 145.1, 137.4, 60.7, 30.7, 22.7, 13.7, 7.4, 3.2.

(E)-2-(Trietylosililo)heks-2-en-1-ol (116b)



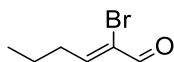
Brązowy olej; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.66 (d, *J* = 9.3 Hz, 0.6×1H), 5.60 (d, *J* = 9.2 Hz, 0.4×1H), 4.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 0.6×1H), 2.76 – 2.65 (m, 0.4×1H), 1.02 – 0.83 (m, 15H), 0.63 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.7, 151.5, 64.5, 60.8, 32.2, 31.1, 23.2, 22.6, 7.4, 7.4, 3.3, 3.2.

(E)-3-Cykloheksylo-2-(trietylosililo)prop-2-en-1-ol (116c)



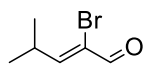
Brązowy olej; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.53 – 2.37 (m, 1H), 1.77 – 1.48 (m, 5H), 1.37 – 1.02 (m, 5H), 0.92 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H), 0.62 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.3, 134.6, 60.8, 37.6, 33.4, 25.9, 25.7, 7.4, 3.2.

(Z)-2-Bromoheks-2-enal (118a)



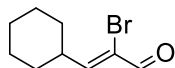
Dane spektralne w zgodzie z literaturą:²¹⁴ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.71 (s, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.63 (dt, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 2H), 1.59 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 186.1, 155.4, 128.9, 33.9, 20.9, 13.8.

(Z)-2-Bromo-4-metylopent-2-enal (118b)



Brązowy olej; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.18 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.17 – 3.01 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 186.3, 161.3, 122.1, 31.6, 20.8.

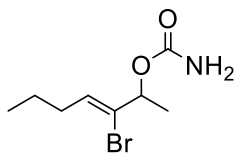
(Z)-2-Bromo-3-cykloheksyloakryloaldehyd (118c)



Brązowy olej; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.87 – 2.72 (m, 1H), 1.85 – 1.67 (m, 5H), 1.45

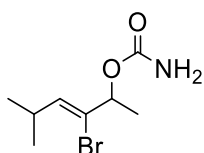
– 1.16 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 186.3, 159.9, 126.6, 41.0, 30.7, 25.6, 25.1.

Karbaminian (Z)-3-bromohept-3-en-2-ylu (117a)



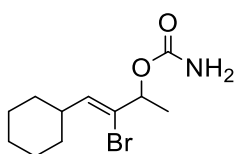
Wydajność: 590.4 mg (19%, Σ 4 etapy) wychodząc z heks-2-yn-1-olu (524 mg, 5.34 mmol); olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.99 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.23 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.74 – 4.67 (m, 2H), 2.14 – 2.06 (m, 2H), 1.38 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.34 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.7, 132.0, 127.3, 74.6, 32.7, 21.4, 19.9, 13.7; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{BrNa}$ [(M+Na) $^+$] 258.0106; znaleziono 258.0112.

Karbaminian (Z)-3-bromo-5-metyloheks-3-en-2-ylu (117b)



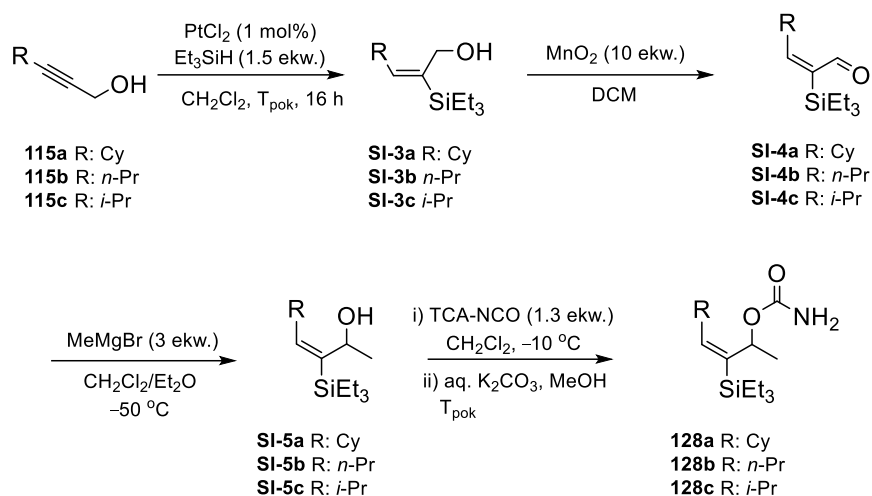
Wydajność: 579.7 mg (24%, Σ 4 etapy) wychodząc z 4-metylopent-2-yn-1-olu (500 mg, 5.1 mmol); olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.20 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 9.5$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 9.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.7, 138.5, 124.9, 74.5, 30.5, 21.5, 21.5, 19.9; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{BrNa}$ [(M+Na) $^+$] 258.0106; znaleziono 258.0101.

Karbaminian (Z)-3-bromo-4-cykloheksylobut-3-en-2-ylu (117c)



Wydajność: 590.4 mg (19%, Σ 4 etapy) wychodząc z 3-cykloheksyloprop-2-yn-1-olu (500 mg, 3.62 mmol); olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.26 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.50 – 2.34 (m, 1H), 1.83 – 1.59 (m, 5H), 1.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.34 – 0.96 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.7, 137.1, 125.1, 74.6, 39.8, 31.5, 31.5, 25.9, 25.5, 19.9; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{BrNa}$ [(M+Na) $^+$] 298.0419; znaleziono 298.0422.

4.2.4. Synteza 3-podstawionych karbaminianów (trietylosililo)allilowych 2-



Etap 1 (procedura ogólna): Do kolby zawierającej kolejno, PtCl₂ (14.2 mg, 53.4 μmol, 1 mol%), alkohol propargilowy (5.34 mmol) i CH₂Cl₂ (30 mL) dodano Et₃SiH (1.3 mL, 8 mmol, 1.5 ekw.). Uzyskany roztwór mieszano przez noc w 30 °C. Nazajutrz, po odparowaniu rozpuszczalnika, surowy produkt **SI-3** oczyszczono poprzez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym (w 0-5% AcOEt w cykloheksanie).

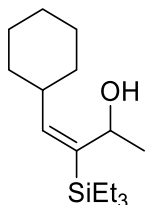
Etap 2 (procedura ogólna): Do roztworu surowego α-(trimetylosililo)allilowego alkoholu **SI-3** (31.5 mmol) w DCM (c 0.2M) dodano nadmiar MnO₃ (10 ekw.) i mieszano przez 16 godzin. Po zakończeniu reakcji roztwór przesączono przez Celit, przesącz zatężono. Surowy keton **SI-4** użyto w kolejnym kroku pomijając dalsze oczyszczanie.

Etap 3 (procedura ogólna): Do ochłodzonego (-50 °C) roztworu aldehydu (**SI-4**) w suchym Et₂O dodano powoli 3M r-r MeMgBr w Et₂O (3 ekw.). Powstałą mieszaninę pozostawiono w temperaturze pokojowej przez noc. Nazajutrz, reakcję przerwano dodając nasyconego r-ru NH₄Cl, a następnie fazę wodną ekstrahowano Et₂O. Połączone ekstrakty osuszono nad MgSO₄, a po usunięciu środka suszącego i przefiltrowaniu zatężono próżniowo. Uzyskany surowy alkohol (**SI-5**) użyto bez oczyszczania w kolejnym etapie.

Etap 4 (procedura ogólna): Do ochłodzonego (-10 °C) roztworu alkoholu (**SI-5a-c**) w suchym CH₂Cl₂ dodano TCA-NCO (1.3 ekw.). Po 60 min z mieszaniny reakcyjnej usunięto chlorek metylenu, a pozostałość rozpuszczono w mieszaninie MeOH/H₂O (4:1 v/v) i dodano K₂CO₃ (4 ekw.). Po ok. 1.5 h, metanol usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, a fazę wodną ekstrahowano CH₂Cl₂.

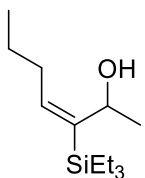
Połączone ekstrakty osuszono nad MgSO₄ i zateżono próżniowo. Surowy produkt **129a-c** oczyszczano chromatograficznie.

(E)-4-Cykloheksylo-3-(trietylosililo)but-3-en-2-ol (SI-5a)



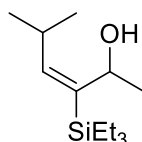
Wydajność: 1.061 g (77%) wychodząc z 4-cykloheksylobut-3-yn-2-olu²¹⁵ (780 mg, 5.124 mmol); olej; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.57 – 4.48 (m, 1H), 2.05 – 2.00 (m, 2H), 1.93 – 1.88 (m, 2H), 1.66 – 1.59 (m, 3H), 1.59 – 1.53 (m, 3H), 1.49 – 1.45 (m, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.57 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.3, 143.4, 138.5, 121.2, 65.8, 30.4, 25.1, 23.6, 22.9, 22.2, 7.3, 2.9; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₁₆H₃₂OSiNa [(M+Na)⁺] 291.2120; znaleziono 291.2117

(E)-5-Metylo-3-(trietylosililo)heks-3-en-2-ol (SI-5b)



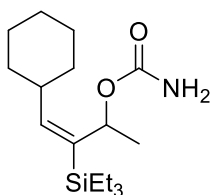
Wydajność: 816 mg (80%) wychodząc z hept-3-yn-2-olu²¹⁶ (500 mg, 4.46 mmol); olej; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.43 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.89 – 4.80 (m, 1H), 2.83 – 2.66 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.00 – 0.88 (m, 15H), 0.66 (q, *J* = 7.7 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.4, 141.7, 68.9, 31.0, 23.7, 22.7, 13.8, 7.5, 4.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₁₃H₂₈OSiNa [(M+Na)⁺] 251.1807; znaleziono 251.1802

(E)-5-Methyl-3-(triethylsilyl)hex-3-en-2-ol (SI-5c)



Wydajność: 617.3 mg (43%) wychodząc z 5-metyloheks-3-yn-2-olu²¹⁷ (700 mg, 6.24 mmol); olej; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.65 – 5.59 (m, 1H), 4.85 – 4.79 (m, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.44 – 1.37 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.67 – 0.62 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.3, 138.7, 68.8, 28.0, 24.3, 23.0, 23.0, 7.4, 4.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₁₃H₂₈OSiNa [(M+Na)⁺] 251.1807; znaleziono 251.1802.

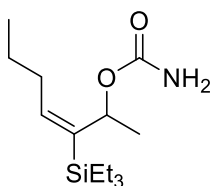
Karbaminian (E)-4-Cykloheksylo-3-(trietylosililo)but-3-en-2-ylu (128a)



Wydajność: 196.5 mg (18%) wychodząc z **SI-5a** (956.0 mg, 3.56 mmol); olej; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.76 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.49 – 2.32 (m, 1H), 1.73 – 1.60 (m, 4H), 1.59 – 1.52 (m, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.20 – 1.01 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.63 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.7, 137.1, 125.1, 74.6,

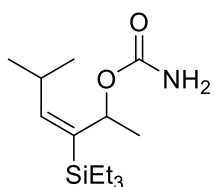
39.8, 31.5, 31.5, 25.9, 25.5, 19.9; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{17}H_{33}NO_2Si$ $[M+Na]$ 334.2178; znaleziono 334.2173

Karbaminian (*E*)-5-Metylo-3-(trietylosililo)heks-3-en-2-ylu (128b)



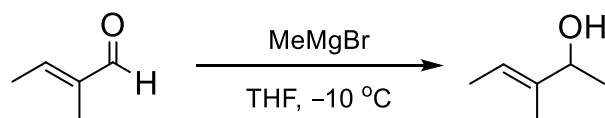
Wydajność: 816.0 mg (96%) wychodząc z **SI-5b** (716.0 mg, 3.13 mmol); olej; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.75 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.70 – 5.63 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.28 – 2.14 (m, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 1H), 1.42 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 9H), 0.64 (q, $J = 7.5$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.4, 142.7, 138.3, 72.9, 31.2, 22.6, 21.4, 13.8, 7.4, 4.0; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{14}H_{29}NO_2SiNa$ $[(M+Na)^+]$ 294.1865; znaleziono 294.1863.

(*E*)-3-(Triethylsilyl)hept-3-en-2-yl carbamate (128c)



Wydajność: 5.28 g (77%) wychodząc z **SI-5c** (5.75 g, 25.170 mmol); olej; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.76 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.46 (dd, $J = 9.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.83 – 2.69 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.02 – 0.84 (m, 15H), 0.68 – 0.59 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 150.2, 145.0, 134.6, 72.9, 72.7, 28.3, 22.8, 22.8, 22.1, 7.3, 4.0; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{14}H_{29}NO_2SiNa$ $[(M+Na)^+]$ 294.1865; znaleziono 294.1863.

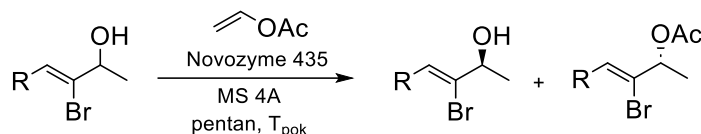
4.3. Synteza (*E*)-3-Metylopent-3-en-2-olu (111b)



Do roztworu (*E*)-2-metylo-2-butenalu **110b** (4 g, 47.55 mmol) w 200 mL THF-u dodano 3M r-r MeMgBr w Et_2O (1.5 ekw., 23.8 mL, 71.3 mmol) w -50 °C. Po całkowitym mieszaniu dodano nasycony roztwór NH_4Cl i uzyskaną mieszaninę ekstrahowano Et_2O . Połączone ekstrakty organiczne osuszono nad Na_2SO_4 , przesączono i zatężono, a uzyskany surowy produkt (**111b**) użyto w kolejnym etapie bez oczyszczania. Wydajność: 3.02 g (57%); żółty olej; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.47 (qt, $J = 6.5, 1.2$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.61 (q, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.59 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 139.2, 119.2, 73.4, 21.5, 12.9, 11.1.

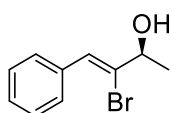
4.4. Synteza nieracemicznych 2-bromoallilo alkoholi

4.4.1. Enzymatyczny kinetyczny podział

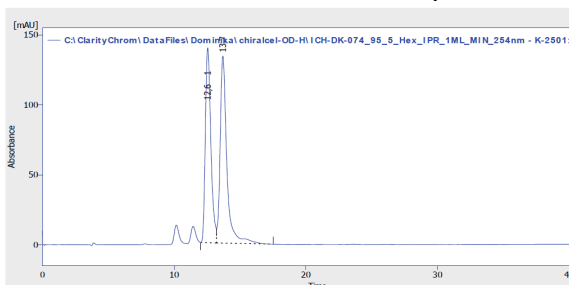


Procedura ogólna: Zawiesinę racemicznego alkoholu **111a** (12.3 mmol), immobilizowanej lipazy B wyizolowanej z *Candida antarctica* (90 mg), 4 Å sit molekularnych (500 mg) i octanu winylu (123.3 mmol, 10.6 g, 11.3 mL, 10 ekw.) w pentanie (25 mL) mieszano w T_{pok}. Postęp reakcji mitorowano poprzez ¹H NMR. W momencie gdy stosunek alkoholu do estru wyniósł 1:1, reakcję przerwano i przesączono mieszaninę przez warstwę Celitu, a następnie odparowano rozpuszczalnik. Pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym w układzie heksan/octan etylu jako eluencie.

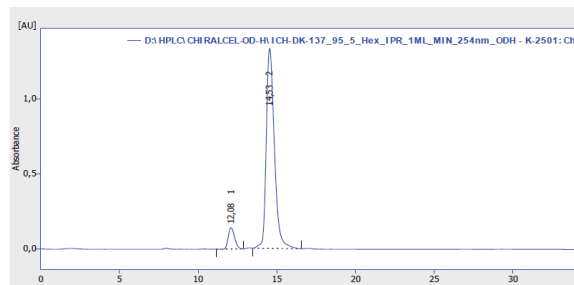
(S,Z)-3-Bromo-4-fenylobut-3-en-2-ol ((S)-111a)



Wydajność: 1.1 g (39%) wychodząc z racemicznego alkoholu **111a** (2.8 g, 12.33 mmol); $[\alpha]_D^{24} -1.5$ (c 1.8, CHCl₃), ee 84.6%, HPLC: (Chiralcel® OD-H, hekan:*i*-PrOH 95:5 v/v, 1 mL/min, det. 250 nm) R_t 12.48 min

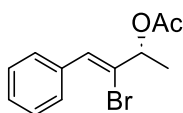


Reten. Time [min]	Area [mAU·s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	WOS [mm]	Compound Name
1	12,550	482,666	46.0	51.0	0,47	
2	13,700	4747,469	94.0	49.0	0,50	
Total	6799,525	273,147	100.0	100.0		



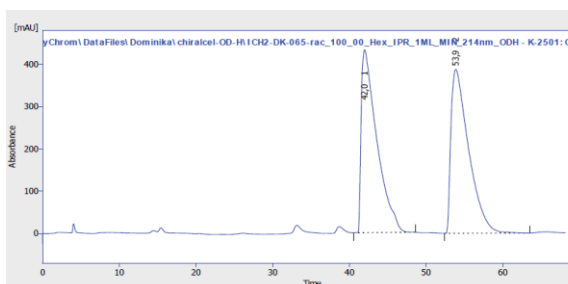
Reten. Time [min]	Area [mAU·s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	WOS [mm]	Compound Name
1	12,083	3966,188	142,312	7,7	9,7	0,45
2	14,533	47722,572	1332,116	92,3	90,3	0,55
Total	51688,761	1474,428	100,0	100,0		

Octan (R,Z)-3-Bromo-4-fenylobut-3-en-2-ylu (121)



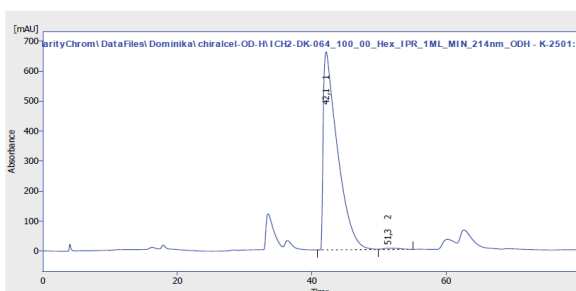
Wydajność: otrzymano 890 mg (27%) wychodząc z racemicznego alkoholu **111a** (2.8 g, 12.33 mmol); żółty olej; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 – 7.51 (m, 2H), 7.39 – 7.17 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 5.56 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 134.9, 129.7, 129.2, 128.3, 128.1, 125.8, 74.6, 21.2, 19.9; HPLC dla racemicznej próbki: Chiralcel® OD-H, heksan (100%), 1 mL/min, det. 214 nm:

R_t 41.98 min (*R*-enancjomer), R_t 53.86 min (*S*-enancjomer); wzbogacona próbka: $[\alpha]_D^{23} +66.7$ (c 7.4, CHCl_3), ee 98.6%, R_t 41.98 min



Result Table (Uncal - C:\ClarityChrom\DataFiles\Dominika\chiralcel-OD-H\1CH2-DK-065-rac_100_00_Hex_IPR_1ML_MIN_214nm_ODH - K-2501: Channel 1)

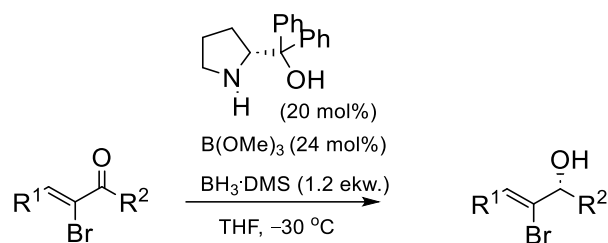
Reten. Time [min]	Area [mAU]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	41.983	61514.853	432.700	49.7	52.7	2.15
2	53.867	62861.383	387.939	50.3	47.3	2.47
Total	123376.236	120.729	100.0	100.0		



Result Table (Uncal - C:\ClarityChrom\DataFiles\Dominika\chiralcel-OD-H\1CH2-DK-064_100_00_Hex_IPR_1ML_MIN_214nm_ODH - K-2501: Channel 1)

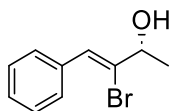
Reten. Time [min]	Area [mAU]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	42.133	97116.102	660.531	99.3	99.4	2.22
2	51.317	706.243	4.094	0.7	0.6	2.93
Total	97822.345	664.615	100.0	100.0		

4.4.2. Redukcja CBS 2-bromoenonów

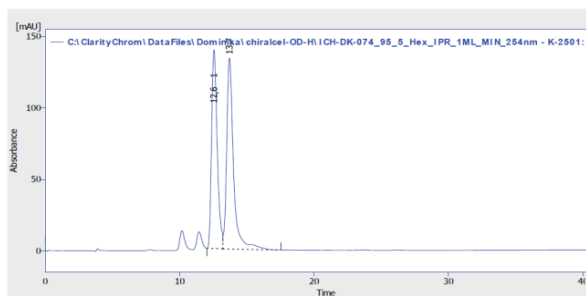


Procedura ogólna:²¹⁸ Do roztworu (*S*)- α,α -difenyloprolinolu (0.2 ekw.) w THF (0.1 M) dodano B(OMe)_3 (0.24 ekw.). Uzyskany roztwór mieszano przez 1 h w T_{pok} . Potem dodano $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1.2 ekw.), a mieszaninę ochłodzono do $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Po 10 min., do takiej mieszaniny dodawano przez 4 h roztwór ketonu w THF (0.5 M). Po zakończeniu dozowania ketonu, reakcję przerwano dodając 2M r-r HCl, a mieszaninę ekstrahowano Et_2O . Połączone fazy organiczne wysuszono nad Na_2SO_4 , a następnie zateżono. Produkt oczyszczono chromatograficznie.

(*R,Z*)-3-Bromo-4-fenylbut-3-en-2-ol ((*R*)-111a)

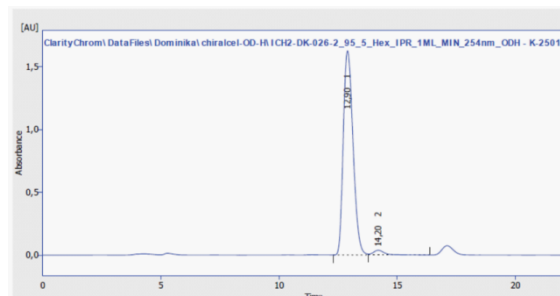


Wydajność: 780 mg (77 %) wychodząc z bromoenonu **120**; $[\alpha]_D^{21} +1.9$ (c 1.7, CHCl_3 , ee 94.6%); HPLC: (Chiralcel® OD-H, heksan:*i*-PrOH 95:5 v/v, 1 mL/min, det. 250 nm) R_t 11.50 min



Result Table (Uncal - C:\ClarityChrom\DataFiles\Dominika\chiralcel-OD-H\ICH-DK-074-95_5_Hex_1ML_MIN_254nm - K-2501 - Channel 1)

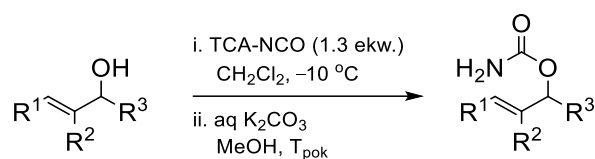
Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	12,500	402,056	139,379	46,0	51,0	0,47
2	13,700	4747,409	133,768	54,0	49,0	0,50
Total	5999,525	273,147	100,0	100,0		



Result Table (Uncal - C:\ClarityChrom\DataFiles\Dominika\chiralcel-OD-H\ICH-DK-026-2_95_5_Hex_1ML_MIN_254nm_ODH - K-2501 - Channel 1)

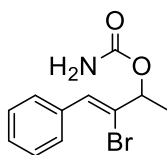
Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	12,900	4657,662	1624,835	97,3	97,7	0,47
2	14,200	1315,406	37,621	2,7	2,3	0,48
Total	47833,068	1862,456	100,0	100,0		

4.5. Synteza allilowych karbaminianów

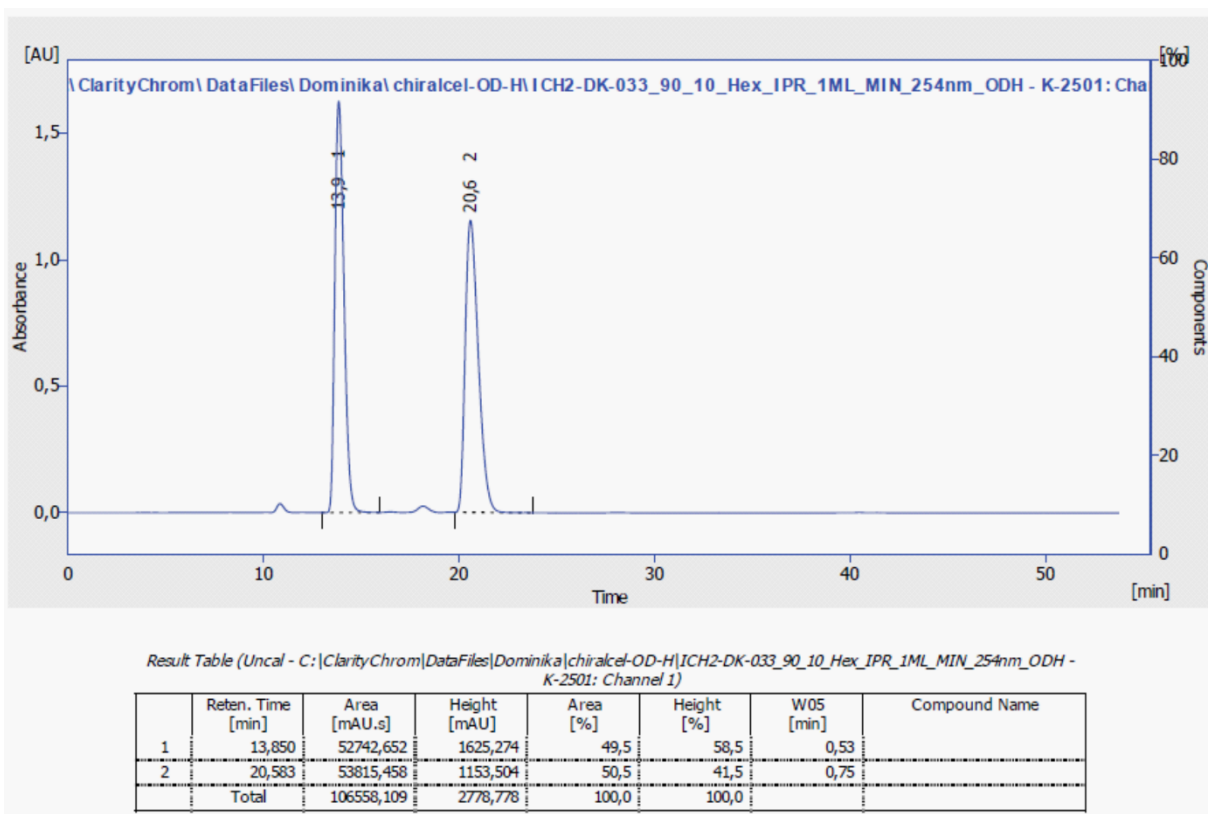


Procedura ogólna: Roztwór alkoholu allilowego (19 mmol) w suchym CH_2Cl_2 (100 mL) ochłodzono do -10°C i dodano do niego TCA-NCO (2.90 mL, 24 mmol, 1.3 ekw.). Po ok. 60 min, chlorek metylenu odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, natomiast pozostałość rozpuszczono w mieszaninie $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (100 mL, 4:1 v/v) oraz dodano K_2CO_3 (4 ekw.). Po ok. 1.5 h, metanol usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem a wodną pozostałość ekstrahowano CH_2Cl_2 (4×50 mL). Połączone ekstrakty osuszono nad MgSO_4 i zateżono. Surowy produkt oczyszczono chromatograficznie.

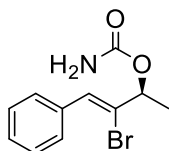
Karbaminian (Z)-3-Bromo-4-fenylbut-3-en-2-ylu (112a)



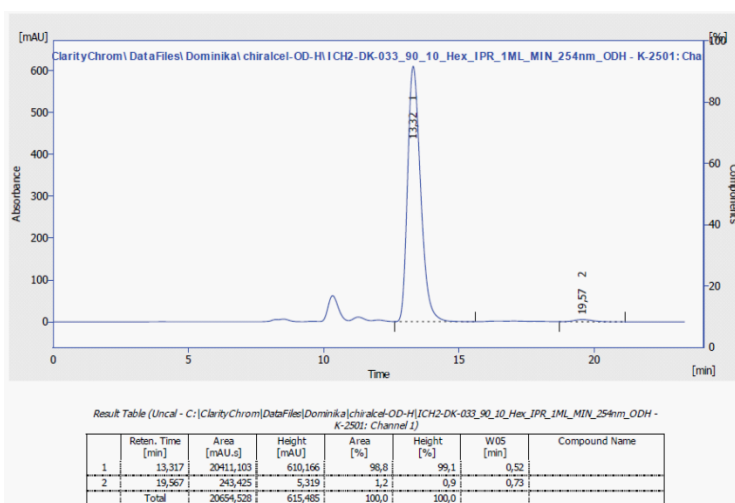
Wydajność: 2.60 g (52%) wychodząc z alkoholu allilowego **111a** (4.135 g, 19 mmol); oczyszczono przez krystalizację z cykloheksanu; białe kryształy, t.t. $78.5 - 79.1^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.44 – 7.28 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 5.51 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 1.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.5, 134.9, 129.6, 129.2, 128.3, 128.1, 126.1, 75.4, 20.0; FTIR (film) ν : 3303, 1703, 1529, 1242, 700 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{BrNa}$ [(M+Na) $^+$] 306.0106; znaleziono 306.0100; HPLC: (Chiralcel[®] OD-H, heksan:*i*-PrOH 90:10 v/v, 1 mL/min, det. 250 nm) dla racematu: R_t 13.85 min (*S*-enancjomer), R_t 20.58 min (*R*-enancjomer).



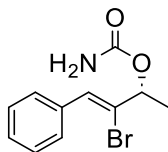
Karbaminian (*S,Z*)-3-Bromo-4-fenylbut-3-en-2-ylu ((*S*)-112a)



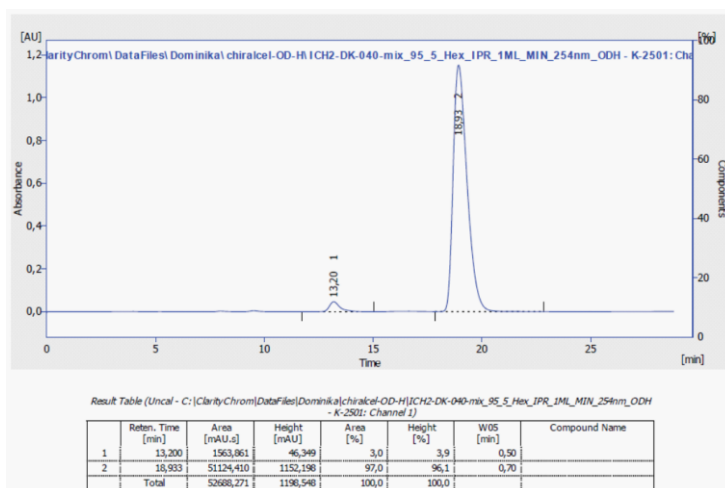
Wydajność: 772.1 mg (70%) wychodząc z alkoholu allilowego (**S**)-**111a** (921.7 mg, 4 mmol); białe kryształy, t.t. 78.5 – 92.3; °C; $[\alpha]_D^{21} -20.9$ (c 1.7, CHCl₃); HPLC (Chiralcel® OD-H, heksan:*i*-PrOH 90:10 v/v, 1 mL/min, det. 250 nm): R_t 13.32 min; *ee* 97.6%.



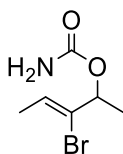
Karbaminian (*R,Z*)-3-Bromo-4-fenylbut-3-en-2-ylu ((*R*)-112a)



Wydajność: 1.1 g (71.1%) wychodząc z alkoholu allilowego (**R**)-111a (1.3 g, 5.7 mmol); białe kryształy, t.t. 95.8–96.7 °C; $[\alpha]_D^{21} +20.5$ (c 1.0, CHCl₃); HPLC (Chiralcel® OD-H, hexanes:*i*-PrOH 90:10 v/v, 1 mL/min, det. 250 nm): $R_t = 13.32$ min; ee 94%.

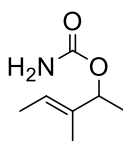


Karbaminian (*Z*)-3-Bromopent-3-en-2-ylu (119d)



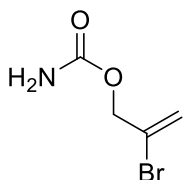
Wydajność: 1.49 g (59%) wychodząc z alkoholu allilowego **SI-2** (2.00 g, 12.12 mmol); białe kryształy, t.t. 62.2–63.1 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.14 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.31 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 1.76 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.6, 128.5, 126.8, 74.5, 19.9, 16.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₇H₁₂NO₂BrNa [(M+Na)⁺] 229.9793; znaleziono 229.9794

Karbaminian (*E*)-3-Metylopent-3-en-2-ylu (112b)



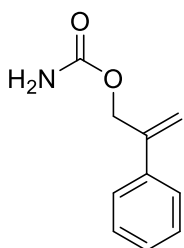
Wydajność: 1.04 g (80%) wychodząc z alkoholu allilowego **111b** (900 mg, 8.99 mmol); białe kryształy, t.t. 44.7–45.5 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.53 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.14 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.71 – 4.57 (m, 2H), 1.62 – 1.60 (m, 4H), 1.60 – 1.57 (m, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.3, 135.2, 120.7, 75.6, 18.9, 12.7, 11.4; HRMS (EI) *m/z* dla C₇H₁₃NO₂ [M] 143.0946; znaleziono 143.0941

Karbaminian 2-Bromoallilowy (SI-6)



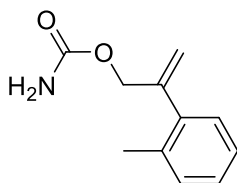
Wydajność: 5.97 g (91%) wychodząc z 5.00 g (36.50 mmol) alkoholu 2-bromoallilowego; białe ciało stałe, t.t. 54.7-55.3 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.92 – 5.88 (m, 1H), 5.65 – 5.62 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.69 (s, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 155.7, 126.8, 118.7, 68.1; HRMS (EI) *m/z* dla C₄H₇NO₂Br [M]; 179.9660; znaleziono 179.9664

Karbaminian 2-Fenylallilowy (158a)



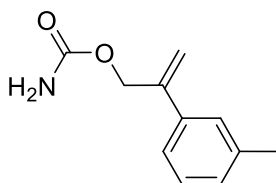
Wydajność: 1.49 g (94%) wychodząc z 1.21 g (8.94 mmol) alkoholu **156a**; białe ciało stałe, t.t. 72.1-72.9 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.38 – 7.28 (m, 3H), 5.57 – 5.53 (m, 1H), 5.40 – 5.34 (m, 1H), 4.99 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.4, 142.8, 138.0, 128.5, 128.0, 126.0, 115.1, 66.4; HRMS (EI) *m/z* dla C₁₀H₁₁NO₂ [M] 177.0790; znaleziono 177.0789

Karbaminian 2-(*o*-Tolilo)allilowy (158b)



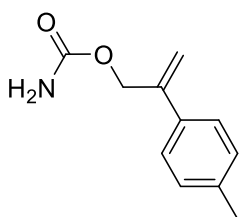
Wydajność: 64.8 mg (38%) wychodząc z 132.7 mg (0.90 mmol) alkoholu **156b**; białe ciało stałe, t.t. 59.8-60.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.22 – 7.11 (m, 4H), 5.48 – 5.44 (m, 1H), 5.10 – 5.07 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.5, 144.5, 139.1, 135.5, 130.2, 128.8, 127.6, 125.5, 115.4, 67.3, 19.7; HRMS (EI) *m/z* dla C₁₁H₁₃NO₂ [M]; 191.0946; znaleziono 191.0954

Karbaminian 2-(*m*-Tolilo)allilowy (158c)



Wydajność: 107.8 mg (61%) wychodząc z 137.6 mg (0.93 mmol) alkoholu **156c**; białe ciało stałe, t.t. 74.6-75.3 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.27 – 7.22 (m, 3H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 5.53 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.37 – 5.31 (m, 1H), 4.97 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 4.84 – 4.68 (m, 2H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.6, 142.9, 138.1, 138.0, 128.8, 128.4, 126.7, 123.1, 114.8, 66.4, 21.5; HRMS (EI) *m/z* dla C₁₁H₁₃NO₂ [M] 191.0946; znaleziono 191.0947

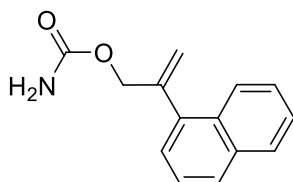
Karbaminian 2-(*p*-Tolilo)allilowy (158d)



Wydajność: 139.9 mg (64%) wychodząc z 170.6 mg (1.15 mmol) alkoholu **156d**; białe ciało stałe, t.t. 94.0-94.5 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 5.33 – 5.30 (m, 1H), 4.97 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.6, 142.6, 137.9, 135.1, 129.2, 125.8, 114.3,

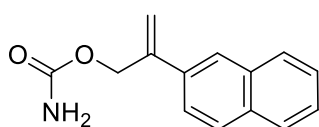
66.5, 21.1; HRMS (EI) m/z dla $C_{11}H_{13}NO_2$ [M]; 191.0946; znaleziono 191.0951

Karbaminian 2-(Naftalen-1-ylo)allilowy (158e)



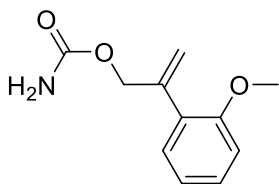
Wydajność: 191.9 mg (77%) wychodząc z 201.0 mg (1.1 mmol) alkoholu **156e**; białe ciało stałe, t.t. 83.5-83.8 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.11 – 8.05 (m, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.83 – 7.79 (m, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 3H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 5.70 – 5.65 (m, 1H), 5.31 – 5.27 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.75 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.5, 143.4, 137.4, 133.7, 131.5, 128.3, 128.0, 126.2, 125.85, 125.77, 125.4, 125.2, 116.8, 67.8; HRMS (EI) m/z dla $C_{14}H_{13}NO_2$ [M] 227.0946; znaleziono 227.0952.

Karbaminian 2-(Naftalen-2-ylo)allilowy (158f)



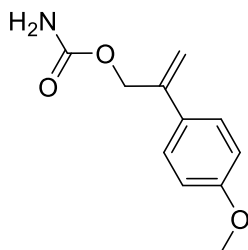
Wydajność: 190.8 mg (89%) wychodząc z 174.1 mg (0.95 mmol) alkoholu **156f**; wosk; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.91 – 7.76 (m, 4H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 2H), 5.70 (s, 0.7×1H), 5.69 – 5.67 (m, 0.3×1H), 5.48 (d, $J = 1.5$ Hz, 0.7×1H), 5.30 (d, $J = 1.7$ Hz, 0.3×1H), 5.11 (s, 1+0.3×1H), 4.92 (d, $J = 1.5$ Hz, 0.6×1H), 4.74 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.5, 156.4, 143.3, 142.64, 142.62, 137.4, 135.19, 135.17, 133.6, 133.29, 133.27, 133.0, 131.5, 128.26, 128.25, 128.08, 128.07, 127.9, 127.54, 127.52, 126.29, 126.27, 126.2, 126.15, 126.13, 125.82, 125.80, 125.75, 125.73, 125.4, 125.14, 125.13, 124.87, 124.86, 124.10, 124.09, 116.8, 115.57, 115.55, 67.8, 66.43, 66.42; HRMS (EI) m/z dla $C_{14}H_{13}NO_2$ [M] 227.0946; znaleziono 227.0949.

Karbaminian 2-(2-Metoksyfenylo)allilowy (158g)



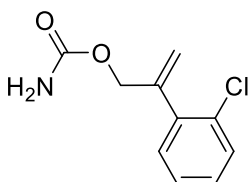
Wydajność: 133.8 mg (34%) wychodząc z 313.8 mg (1.91 mmol) alkoholu **156g**; olej; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.25 (m, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 6.96 – 6.91 (m, 1H), 6.90 – 6.86 (m, 1H), 5.43 – 5.38 (m, 1H), 5.27 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 156.7, 156.6, 143.5, 130.3, 129.1, 128.6, 120.6, 116.0, 110.6, 66.9, 55.4; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ [M] 207.0895; znaleziono 207.0903.

Karbaminian 2-(4-Metoksyfenylo)allilowy (158h)



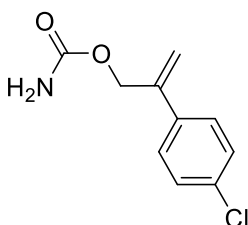
Wydajność: 165.2 mg (59%) wychodząc z 223.8 mg (1.36 mmol) alkoholu **156h**; białe ciało stałe, t.t. 115.5-116.0 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.36 (m, 2H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.29 – 5.24 (m, 1H), 4.95 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 156.6, 142.1, 130.4, 127.1, 113.9, 113.5, 66.5, 55.3; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ [M] 207.0895; znaleziono 207.0899.

Karbaminian 2-(2-Chlorofenylo)allilowy (158i)



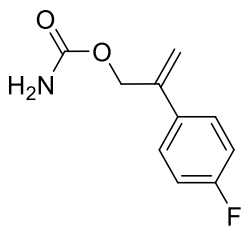
Wydajność: 113.7 mg (62%) wychodząc z 141.8 mg (0.84 mmol) alkoholu **156i**; białe ciało stałe, t.t. 61.3-62.1 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 3H), 5.54 – 5.51 (m, 1H), 5.24 – 5.18 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.75 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 156.4, 143.1, 138.4, 132.4, 130.8, 129.6, 129.0, 126.7, 117.7, 66.6; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{Cl}$ [M] 211.0400; znaleziono 211.0409.

Karbaminian 2-(4-Chlorofenylo)allilowy (158j)



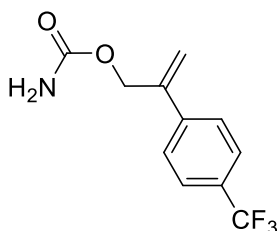
Wydajność: 162.2 mg (73%) wychodząc z 176.2 mg (1.05 mmol) alkoholu **156j**; białe ciało stałe, t.t. 93.8-94.2 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 5.39 – 5.36 (m, 1H), 4.94 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 4.78 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 156.4, 141.8, 136.4, 133.9, 128.6, 127.3, 115.8, 66.2; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{Cl}$ [M]; 211.0400; znaleziono 211.0405

Karbaminian 2-(4-Fluorofenylo)allilowy (158k)



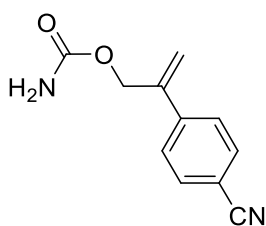
Wydajność: 125.8 mg (64%) wychodząc z 152.5 mg (1.00 mmol) alkoholu **156k** białe ciało stałe, t.t. 74.5-75.2 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.06 – 6.99 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.34 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 4.81 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 163.6 and 161.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 247.1$ Hz), 156.5, 141.9, 134.1 i 134.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz), 127.74 i 127.67 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz), 115.45 i 115.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.5$ Hz), 115.11, 115.10, 66.4; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{F}$ [M] 195.0696; znaleziono 195.0697

Karbaminian 2-(4-(Trifluorometylo)fenylo)allilowy (158l)



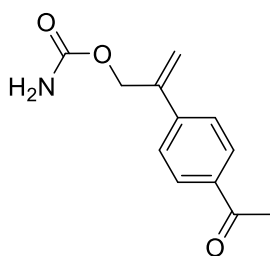
Wydajność: 91.1 mg (60%) wychodząc z 125.9 mg (0.62 mmol) alkoholu **156l**; białe ciało stałe, t.t. 83.3-83.6 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.99 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 4.76 (s, 2H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -62.65; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 156.3, 141.9, 141.54 i 141.53 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.4$ Hz), 126.4, 125.48 i 125.45 i 125.42 i 125.39 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz), 130.4 i 130.1 i 129.9 i 129.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.6$ Hz), 127.3 i 125.1 i 123.0 i 120.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.0$ Hz), 117.3, 66.1; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{F}_3$ [M] 245.0664; znaleziono 245.0662

Karbaminian 2-(4-Cyjanofenylo)allilowy (158m)



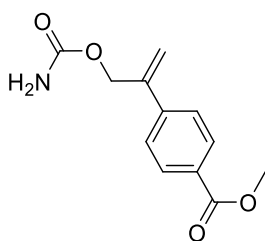
Wydajność: 79.3 mg (79%) wychodząc z 79.3 mg (0.50 mmol) alkoholu **156m**; białe ciało stałe, t.t. 133.6-134.2 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.64 – 7.61 (m, 2H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.54 – 5.49 (m, 1H), 4.96 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 4.77 (s, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 142.5, 141.6, 132.3, 126.7, 118.7, 118.3, 111.6, 65.8; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ [M] 202.0742; znaleziono 202.0749

Karbaminian 2-(4-Acetylofenylo)allilowy (158n)



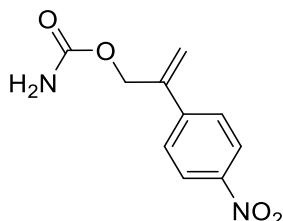
Wydajność: 64.2 mg (43%) wychodząc z 121.1 mg (0.69 mmol) alkoholu **156n**; białe ciało stałe, t.t. 118.3-118.9 °C; ¹H NMR (600 MHz, aceton-d₆) δ 8.00 – 7.95 (m, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 5.69 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.50 – 5.47 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.58 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, aceton-d₆) δ 196.6, 156.34, 156.31, 143.2, 142.7, 136.6, 128.4, 126.1, 115.8, 64.73, 64.71, 25.8.

Karbaminian 2-(4-Metoksykarbonylofenylo)allilowy (158o)



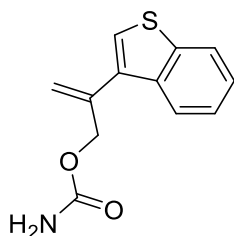
Wydajność: 40.7 mg (58%) wychodząc z 57.2 mg (0.30 mmol) alkoholu **156o**; białe ciało stałe, t.t. 101.4-102.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 – 7.98 (m, 2H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.91 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.8, 156.4, 142.4, 142.1, 129.8, 129.6, 126.0, 117.1, 66.1, 52.1

Karbaminian 2-(4-Nitrofenylo)allilowy (158p)



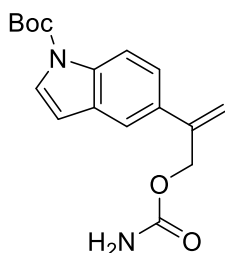
Wydajność: 108.0 mg (62%) wychodząc z 141.6 mg (0.80 mmol) alkoholu **156p**; białe ciało stałe, t.t. 128.8-130.4 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 – 8.17 (m, 2H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.57 – 5.55 (m, 1H), 4.99 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.1, 147.4, 144.4, 141.4, 126.9, 123.8, 119.0, 65.8; HRMS (EI) *m/z* dla C₁₀H₁₀N₂O₄ [M] 222.0641; znaleziono 222.0637

Karbaminian 2-(Benzo[b]tiofen-3-ylo)allilowy (158r)



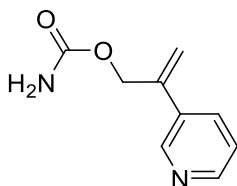
Wydajność: 131.8 mg (66%) wychodząc z 164.1 mg (0.86 mmol) **157a**; olej; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98 – 7.94 (m, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 3H), 5.64 – 5.60 (m, 1H), 5.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.78 (s, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.5, 140.4, 138.2, 137.8, 134.7, 124.5, 124.4, 123.7, 123.0, 122.8, 116.5, 67.2; HRMS (EI) *m/z* dla C₁₂H₁₁NO₂S [M] 233.0511; znaleziono 233.511

N-Boc 3-(3-(Karbamoiloksy)prop-1-en-2-ylo)-1H-indol (158s)



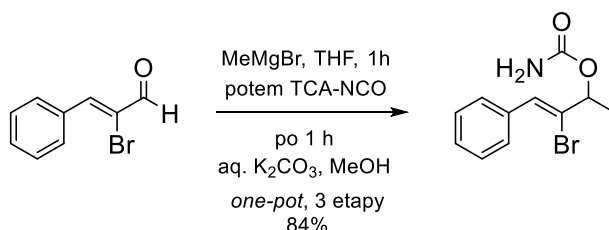
Wydajność: 136.4 mg (71%) wychodząc z 167.2 mg (0.61 mmol) **161b**; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.23 – 8.15 (m, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.55 – 5.51 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 1.68 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 156.4, 149.6, 136.0, 135.8, 128.7, 124.6, 123.4, 123.0, 120.4, 118.6, 115.4, 115.0, 84.0, 67.1, 28.2; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ [M] 316.1423; znaleziono 316.1422

Karbaminian 2-(Pirydyn-3-ylo)allilowy (**158t**)



Wydajność: 57.8 mg (66%) wychodząc z 66.8 mg (1.83 mmol) **157c**; brązowe ciało stałe, t.t. 74.6-77.2 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.72 – 8.63 (m, 1H), 8.54 – 8.43 (m, 1H), 7.79 – 7.63 (m, 1H), 7.32 – 7.17 (m, 1H), 5.61 – 5.51 (m, 1H), 5.48 – 5.39 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.98 – 4.89 (m, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 156.5, 148.9, 147.3, 140.2, 134.3, 133.3, 123.2, 116.8, 65.7; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ [M] 178.0742; znaleziono 178.0744

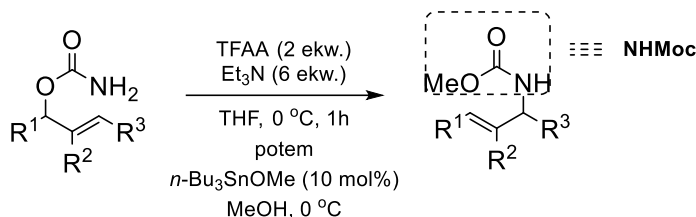
4.6. Synteza karbaminianów allilowych (warant „one-pot”)



Do roztworu (Z)-2-bromo-3-fenylakrylaldehydu (5 g, 23.69 mmol) w 100 mL suchego THF dodano kroplami 3M r-r MeMgBr w Et_2O (9.5 mL, 28.5 mmol, 1.2 ekw.) w 0 °C. Po całkowitym mieszanym w T_{pok} , roztwór ochłodzony do -10 °C i dodano do niego TCA-NCO (4.4 mL, 35.5 mmol, 1.5 ekw.). Po godzinie z mieszaniny usunięto rozpuszczalnik, a pozostałość rozpuszczono w mieszaninie MeOH/ H_2O (100 mL, 4:1 v/v) i dodano K_2CO_3 (4 ekw.). Po ok. 1.5 h, metanol i THF odparowano, a fazę wodną ekstrahowano CH_2Cl_2 (4×50 mL). Połączone ekstrakty osuszono nad MgSO_4 i zateżono próżniowo. Surowy produkt oczyszczono poprzez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym uzyskując 5.4 g (20 mmol, 84%) karbaminianu **112a**.

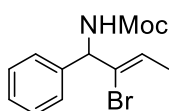
4.7. Przegrupowanie [3,3]-sigmatropowe karbaminianów allilowych

4.7.1. Synteza *N*-Moc zabezpieczonych alliloamin



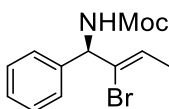
Procedura ogólna: Do ochłodzonego do 0 °C roztworu karbaminianu (0.38 mmol) i Et₃N (229.7 mg, 316 μL, 2.26 mmol; 6 ekw.) w suchym THF-ie (10 mL) dodano TFAA (159.7 mg, 106 μL, 0.75 mmol, 2 ekw.). Po 15 minutach, uzyskaną mieszaninę reakcyjną ogrzano do T_{pok} i mieszano przez 1 h. Postęp reakcji odwodnienia/przegrupowania monitorowano z wykorzystaniem chromatografii TLC. Następnie, mieszaninę ponownie ochłodzono do 0 °C i dodano do niej *n*-Bu₃SnOMe (0.1 ekw., 0.04 mmol, 40 μL) w bezwodnym MeOH (20 mmol, 800 μL). Reakcję kontynuowano w T_{pok}, a jej postęp ponownie monitorowano z wykorzystaniem chromatografii TLC. Kiedy reakcja się zakończyła, rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowano techniką „flash” na żelu krzemionkowym (eluent: 5-10% octan etylu w heksanie).

N-Moc (*Z*)-2-Bromo-1-fenylbut-2-en-1-amina (122a)

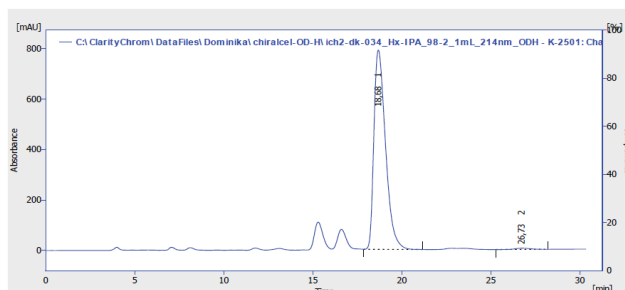


Wydajność: 89.7 mg (82%) wychodząc z 104.4 mg (0.39 mmol) karbaminianu **112a**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok}; białe ciało stałe, t.t. 100.7 – 102.6 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.24 (m, 5H), 6.17 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.0, 138.8, 128.6, 128.5, 127.8, 126.8, 126.6, 61.5, 52.4, 16.5; FTIR (film) *v*: 3303, 1703, 1529, 1242, 700 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₁₂H₁₄NO₂BrNa [(M+Na)⁺] 306.0106; znaleziono 306.0100; HPLC (racemat): (Chiralcel[®] OD-H, heksan:*i*-PrOH 98:2 v/v, 1 mL/min, det. 214 nm) *R*_t = 27.15 min (*S*-enancjomer) i *R*_t 34.87 min (*R*-enancjomer)

N-Moc (*S,Z*)-2-Bromo-1-fenylbut-2-en-1-amina ((*S*)-122a)



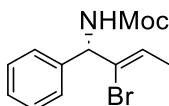
Wydajność: 602.5 mg (80%) wychodząc z karbaminianu **(S)-112a** (720 mg, 2.7 mmol); białe kryształy, t.t. 106.0 – 107.6 °C; $[\alpha]_D^{21} +14.5$ (c 1.2, CHCl₃), ee 98.3%, HPLC (Chiralcel® OD-H, heksan:*i*-PrOH 98:2 v/v, 1 mL/min, det. 214 nm), R_t 27.28 min.



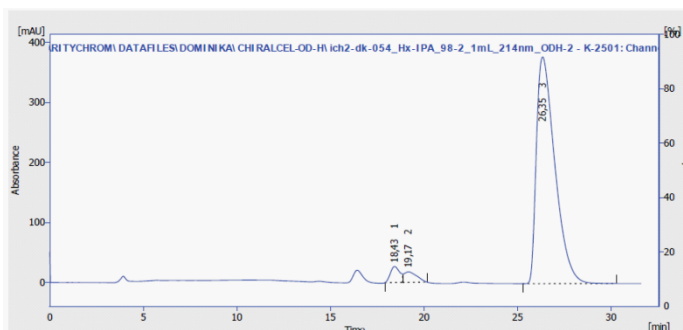
Result Table (Uncal - C:\ClarityChrom\DATAFILES\DOMINIKA\CHIRALCEL-OD-H\ich2-dk-034_Hx-IPA_98-2_1mL_214nm_ODH - K-2501: Channel 1)

Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	18.683	32793.991	99.3	99.4	0.72	
2	26.733	269.860	0.7	0.6	0.90	
Total	36063.851	794.971	100.0	100.0		

N-Moc (*R,Z*)-2-Bromo-1-fenylobut-2-en-1-amina ((*R*)-122a)



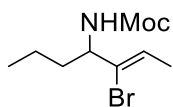
Wydajność: 602.5 mg (80%) wychodząc z karbaminianu **((R)-112a)** (1 g, 3.7 mmol); białe kryształy, t.t. 116.4 – 117.1 °C; $[\alpha]_D^{22} -9.2$ (c 1.2, CHCl₃), ee 90.2%, HPLC (Chiralcel® OD-H, heksan:*i*-PrOH 98:2 v/v, 1 mL/min, det. 214 nm), R_t 35.68 min.



Result Table (Uncal - C:\CLARITYCHROM\DATAFILES\DOMINIKA\CHIRALCEL-OD-H\ich2-dk-054_Hx-IPA_98-2_1mL_214nm_ODH-2 - K-2501: Channel 1)

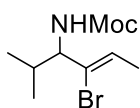
Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	18.433	927.704	26.729	3.4	6.3	0.70
2	19.167	841.801	17.514	3.0	4.1	0.85
3	26.350	25913.260	377.962	93.6	89.5	1.07
Total	27862.765	422.226	100.0	100.0		

N-Moc (*Z*)-3-Bromohept-2-en-4-amina (SI-7)



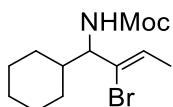
Wydajność: 306.2 mg (54%) wychodząc z 533.5 mg (2.26 mmol) karbaminianu **119a**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok}; olej; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.03 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.74 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.65 – 1.46 (m, 2H), 1.29 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.0, 130.4, 125.7, 58.0, 52.1, 36.1, 19.0, 16.3, 13.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₉H₁₆NO₂BrNa [(M+Na)⁺] 272.0262; znaleziono 272.0266

N-Moc (Z)-3-Bromohept-2-en-3-amina (SI-8)



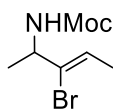
Wydajność: 222.2 mg (42%) wychodząc z 506.5 mg (2.14 mmol) karbaminianu **119b**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok}; woskowate ciało stałe; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.00 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.83 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.74 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.3, 129.9, 126.1, 64.7, 52.1, 31.0, 19.7, 18.7, 16.2; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₉H₁₆NO₂BrNa [(M+Na)⁺] 272.0262; znaleziono 272.0259

N-Moc (Z)-2-Bromo-1-cykloheksylobut-2-en-1-amina (SI-9)



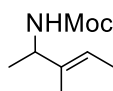
Wydajność: 269.7 mg (72%) wychodząc z 358.1 mg (1.3 mmol) karbaminianu **119c**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok}; białe ciało stałe, t.t. 68.3–69.2 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.99 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.74 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.71 – 1.56 (m, 3H), 1.54 – 1.43 (m, 1H), 1.28 – 1.10 (m, 4H), 1.06 – 0.91 (m, 1H), 0.90 – 0.77 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.3, 129.6, 126.2, 63.4, 52.1, 39.9, 29.9, 29.1, 26.4, 26.2, 26.1, 25.8, 17.7, 16.2; HRMS (ESI-TOF) dla C₁₂H₂₀NO₂BrNa [(M+Na)⁺] 312.0575; znaleziono 312.0574

N-Moc (Z)-3-Bromopent-3-en-2-amina (SI-10)



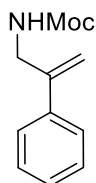
Wydajność: 589.4 mg (82%) wychodząc z 700 mg (3.36 mmol) karbaminianu **119d**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; olej; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.03 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.73 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.8, 131.4, 124.6, 53.9, 52.1, 20.9, 16.3; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_7H_{12}NO_2BrNa$ [(M+Na) $^+$] 243.9949; znaleziono 243.9951

N-Moc (E)-3-Metylopent-3-en-2-amina (SI-11)



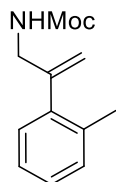
Wydajność: 647.3 mg (60%) wychodząc z 989.0 mg (6.91 mmol) karbaminianu **112b**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; olej; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.43 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.59 (s, 0.66 \times 6H), 1.58 (s, 0.33 \times 6H), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.2, 136.4, 119.0, 53.1, 51.8, 19.9, 13.1, 12.6; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_8H_{15}NO_2Na$ [(M+Na) $^+$] 180.1000; znaleziono 180.1002

N-Moc 2-Fenylprop-2-en-1-amina (159a)



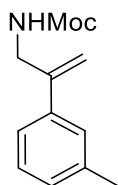
Wydajność: 52.5 mg (67%) wychodząc z 72.5 mg (0.41 mmol) **158a**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; olej; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.37 – 7.24 (m, 3H), 5.43 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 156.9, 144.6, 138.5, 128.5, 127.9, 126.0, 113.3, 52.1, 44.7

N-Moc 2-(o-Tolilo)prop-2-en-1-amina (159b)



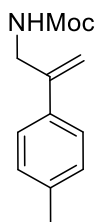
Wydajność: 77.2 mg (76%) wychodząc z 94.8 mg (0.50 mmol) **158b**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; olej; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 – 7.17 (m, 3H), 7.12 – 7.09 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.21 (q, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 156.9, 144.7, 138.6, 138.1, 128.8, 128.4, 126.8, 123.2, 113.1, 52.2, 44.8, 21.4; HRMS (EI) m/z dla $C_{12}H_{15}NO_2$ [M] 205.1103; znaleziono 205.1106

N-Moc 2-(m-Tolilo)prop-2-en-1-amina (159c)



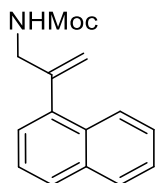
Wydajność: 32.9 mg (28%) wychodząc z 107.8 mg (0.56 mmol) **158c**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; olej; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.21 – 7.17 (m, 2H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 5.35 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.00 (q, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.99 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 157.0, 146.3, 140.0, 135.3, 130.2, 128.5, 127.5, 125.6, 113.9, 52.2, 46.3, 19.6; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ [M] 205.1103; znaleziono 205.1101

N-Moc 2-(p-Tolilo)prop-2-en-1-amina (159d)



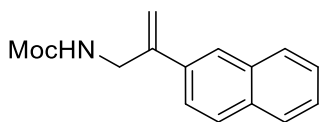
Wydajność: 52.1 mg (35%) wychodząc z 139.3 mg (0.73 mmol) **158d**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; wosk; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.26 (m, 2H), 7.16 – 7.11 (m, 2H), 5.41 – 5.37 (m, 1H), 5.19 – 5.16 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.22 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 156.9, 147.1, 144.4, 137.8, 135.6, 129.2, 125.9, 112.6, 52.1, 44.8, 21.1; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ [M] 205.1103; znaleziono 205.1113

N-Moc 2-(Naftalen-1-ylo)prop-2-en-1-amina (159e)



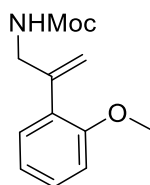
Wydajność: 127.5 mg (63%) wychodząc z 191.9 mg (0.84 mmol) **158e**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; olej; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 1H), 7.56 – 7.41 (m, 3H), 7.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.62 – 5.56 (m, 1H), 5.26 – 5.21 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.69 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 156.9, 145.0, 138.3, 133.6, 131.3, 128.2, 127.7, 126.1, 125.8, 125.4, 125.3, 125.1, 115.2, 52.0, 46.9; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ [M] 241.1103; znaleziono 241.1112

N-Moc 2-(Naftalen-2-ylo)prop-2-en-1-amina (159f)



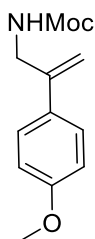
Wydajność: 94.4 mg (47%) wychodząc z 190.8 mg (0.84 mmol) **158f**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; olej; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, mieszanina rotamerów w stosunku ~ 1:3) δ 7.88 – 7.77 (m, 4H), 7.52 – 7.42 (m, 3H), 5.60 – 5.54 (m, 1H), 5.37 – 5.33 (m, 1H), 5.04 (s, 0.4 \times 1H), 4.98 (s, 0.6 \times 1H), 4.36 (d, J = 5.8 Hz, 0.5 \times 2H), 4.16 (d, J = 6.1 Hz, 0.5 \times 2H), 3.68 (s, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$, mieszanina rotamerów) δ 157.0, 156.9, 144.4, 135.7, 133.6, 133.2, 132.9, 128.2, 128.2, 128.1, 128.1, 127.8, 127.5, 127.5, 126.3, 126.2, 126.1, 126.1, 126.0, 125.8, 125.4, 125.3, 125.1, 124.8, 124.2, 115.3, 52.1, 51.1, 44.8; HRMS (EI) m/z dla $C_{15}H_{15}NO_2$ [M] 241.1103; znaleziono 241.1103

N-Moc 2-(2-Metoksyfenylo)prop-2-en-1-amina (159g)



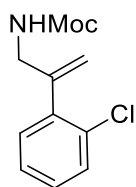
Wydajność: 130.3 mg (91%) wychodząc z 133.8 mg (0.65 mmol) **158g** Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; olej; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 – 7.14 (m, 2H), 6.97 – 6.85 (m, 3H), 5.30 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.49 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.63 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 156.5, 156.1, 142.7, 130.4, 130.3, 130.2, 120.7, 110.8, 110.7, 55.5, 55.3, 46.4; HRMS (EI) m/z dla $C_{12}H_{15}NO_3$ [M] 221.1052; znaleziono 221.1055

N-Moc 2-(4-Metoksyfenylo)prop-2-en-1-amina (159h)



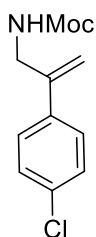
Wydajność: 100.2 mg (57%) wychodząc z 165.2 mg (0.80 mmol) **158h**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; białe ciało stałe, t.t. 83.7 – 85.2 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.26 (m, 4H), 5.42 – 5.38 (m, 1H), 5.26 – 5.22 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 156.9, 143.6, 137.0, 133.8, 128.6, 127.4, 113.9, 52.2, 44.7; HRMS (EI) m/z dla $C_{12}H_{15}NO_3$ [M] 221.1052; znaleziono 221.1049

N-Moc 2-(2-Chlorofenylo)prop-2-en-1-amina (159i)



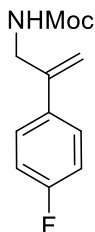
Wydajność: 86.0 mg (65%) wychodząc z 123.3 mg (0.58 mmol) **158i**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; olej; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 3H), 5.41 (s, 1H), 5.12 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.11 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.63 (s, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 156.9, 144.9, 139.2, 132.3, 130.7, 129.5, 128.9, 126.8, 116.0, 52.1, 45.5; HRMS (EI) m/z dla $C_{11}H_{12}NO_2Cl$ [M] 225.0557; znaleziono 225.0550

N-Moc 2-(4-Chlorofenyl)prop-2-en-1-amina (159j)



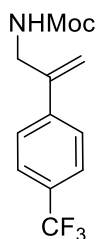
Wydajność: 102.6 mg (59%) wychodząc z 162.2 mg (0.77 mmol) **158j**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; białe ciało stałe, t.t. 74.8 – 75.7 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.26 (m, 4H), 5.42 – 5.38 (m, 1H), 5.26 – 5.22 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.64 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 156.9, 143.6, 137.0, 133.8, 128.6, 127.4, 113.9, 52.2, 44.7; HRMS (EI) m/z dla $C_{11}H_{12}NO_2Cl$ [M] 225.0557; znaleziono 225.0546

N-Moc 2-(4-Fluorofenyl)prop-2-en-1-amina (159k)



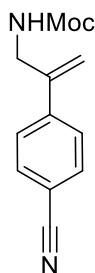
Wydajność: 60.1 mg (48%) wychodząc z 115.8 mg (0.59 mmol) **158k**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; wosk; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 – 7.32 (m, 2H), 7.06 – 6.97 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.26 – 5.19 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -114.2; ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 163.6, 161.6 (d, $J_{C-F} = 247.1$ Hz), 156.9, 143.7, 134.6, 127.82 i 127.76 (d, $J_{C-F} = 8.0$ Hz), 115.5 i 115.3 (d, $J_{C-F} = 21.5$ Hz), 113.4, 52.2, 44.9; HRMS (EI) m/z dla $C_{11}H_{12}NO_2F$ [M] 209.0852; znaleziono 209.0853

N-Moc 2-(4-(Trifluorometylo)fenyl)prop-2-en-1-amina (159l)



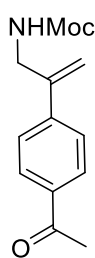
Wydajność: 66.4 mg (69%) wychodząc z 191 mg (0.37 mmol) **158l**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; białe ciało stałe, t.t. 93.9-95.2 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 – 7.57 (m, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 5.51 – 5.48 (m, 1H), 5.35 – 5.33 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.25 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -62.7; ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 156.9, 143.8, 142.1, 130.4 i 130.1 i 129.8 i 129.6 (q, $J_{C-F} = 32.4$ Hz), 127.3 i 125.2 i 123.0 i 120.8 (q, $J_{C-F} = 271.9$ Hz), 126.4, 125.5, 125.5, 125.4, 125.4, 115.4, 52.3, 44.6; HRMS (EI) m/z dla $C_{12}H_{12}NO_2F_3$ [M] 259.0820; znaleziono 259.0819

N-Moc 2-(4-Cyjanofenylo)prop-2-en-1-amina (159m)



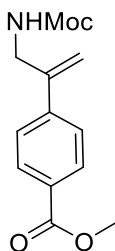
Wydajność: 58.0 mg (68%) wychodząc z 79.3 mg (0.39 mmol) **158m**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; białe ciało stałe, t.t. 102.1-108.4 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.52 – 7.48 (m, 2H), 5.53 – 5.51 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.22 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 156.9, 143.5, 143.1, 132.3, 126.8, 118.7, 116.4, 111.5, 52.3, 44.4; HRMS (EI) m/z dla $C_{12}H_{12}N_2O_2$ [M] 216.0899; znaleziono 216.0896

N-Moc 2-(4-Acetoksyfenylo)prop-2-en-1-amina (159n)



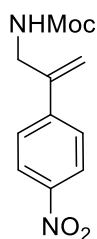
Wydajność: 54.8 mg (80%) wychodząc z 64.2 mg (0.29 mmol) **158n**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; białe ciało stałe, t.t. 74.7-75.9 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 – 7.88 (m, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.24 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.57 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 197.6, 156.9, 143.9, 143.2, 136.4, 128.6, 126.3, 126.2, 115.5, 52.2, 44.5, 26.6; HRMS (EI) m/z dla $C_{13}H_{15}NO_3$ [M] 233.1052; znaleziono 233.1055

N-Moc 2-(4-Metoksykarbonylofenylo)prop-2-en-1-amina (159o)



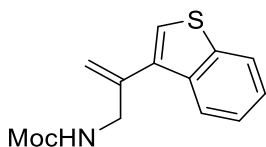
Wydajność: 41.1 mg (96%) wychodząc z 40.7 mg (0.17 mmol) **158o**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; wosk; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 – 7.97 (m, 2H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.25 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 166.8, 156.9, 144.0, 143.0, 129.8, 129.6, 126.1, 115.3, 52.2, 52.1, 44.6; HRMS (EI) m/z dla $C_{13}H_{15}NO_4$ [M] 249.1001; znaleziono 249.1008

N-Moc 2-(4-Nitrofenylo)prop-2-en-1-amina (159p)



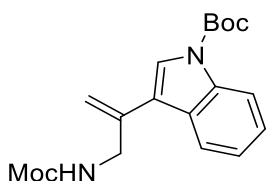
Wydajność: 77.7 mg (68%) wychodząc z 108.0 mg (0.49 mmol) **158p**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; białe ciało stałe, t.t. 106.3-107.6 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 – 8.14 (m, 2H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.25 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 156.9, 147.3, 145.1, 143.3, 127.0, 123.7, 117.0, 52.3, 51.2, 44.5, 43.4; HRMS (EI) m/z dla $C_{11}H_{12}N_2O_4$ [M] 236.0797; znaleziono 236.0794

N-Moc 2-(2-(Benzo[*b*]tiofen-3-ylo)prop-2-en-1-amina (159r)



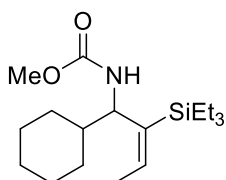
Wydajność: 87.1 mg (62%) wychodząc z 131.8 mg (0.57 mmol) karbaminianu **158r**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; olej; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 – 7.92 (m, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 5.50 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 157.0, 140.5, 140.0, 137.8, 135.4, 124.5, 124.4, 123.5, 123.0, 122.9, 114.9, 52.2, 46.1; HRMS (EI) m/z dla $C_{13}H_{13}NO_2S$ [M] 247.0667; znaleziono 247.0672

N-Boc 3-(3-((Metoksykarbonylo)amino)prop-1-en-2-ylo)-1H-indol (159s)



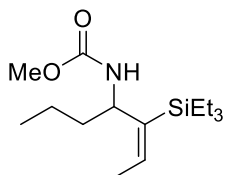
Wydajność: 87.1 mg (62%) wychodząc z 131.8 mg (0.57 mmol) **158s**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; olej; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 – 8.15 (m, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.67 (s, 9H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 157.0, 149.5, 137.7, 135.9, 128.7, 124.7, 123.4, 123.0, 120.4, 119.1, 115.4, 113.3, 84.0, 52.2, 45.6, 28.2; HRMS (EI) m/z dla $C_{18}H_{22}N_2O_4$ [M] 330.1580; znaleziono 330.1591

N-Moc (*E*)-(1-Fenilo-2-(trietylosililo)but-2-en-1-amina (129a)



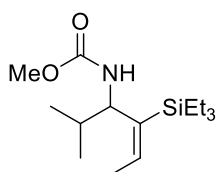
Wydajność: 125 mg (74%) wychodząc z 161 mg (0.52 mmol) karbaminianu **128a**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): -78 °C, 2 h; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; białe ciało stałe, t.t. 102.1-102.6 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.15 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.00 – 3.87 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.77 – 1.54 (m, 5H), 1.37 (q, $J = 10.7$ Hz, 2H), 1.24 – 1.04 (m, 4H), 0.94 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H), 0.75 – 0.64 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.3, 138.1, 137.2, 60.3, 51.8, 41.9, 31.2, 27.8, 26.4, 26.4, 26.3, 17.4, 7.5, 4.2; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{18}H_{35}NO_2SiNa$ [(M+Na) $^+$] 348.2335; znaleziono 348.2336

N-Moc (*E*)-3-(trietylosililo)hept-2-en-4-amina (129b)



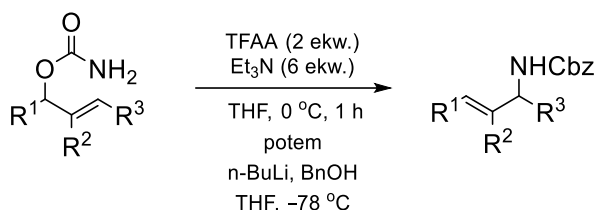
Wydajność: 166.8 mg (79%) wychodząc z 200.0 mg (0.74 mmol) karbaminianu **128b**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; olej; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.25 (q, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.78 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.61 – 1.47 (m, 1H), 1.44 – 1.19 (m, 3H), 0.94 (t, $J = 7.9\text{ Hz}$, 9H), 0.89 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H), 0.74 – 0.64 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 174.6, 156.0, 136.7, 55.0, 51.8, 38.5, 19.7, 17.4, 13.9, 7.5, 4.1; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{SiNa}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 308.2022; znaleziono 308.2020

***N*-Moc (*E*)-(2-metylo-4-(trietylosililo)heks-4-en-3-amina (129c)**



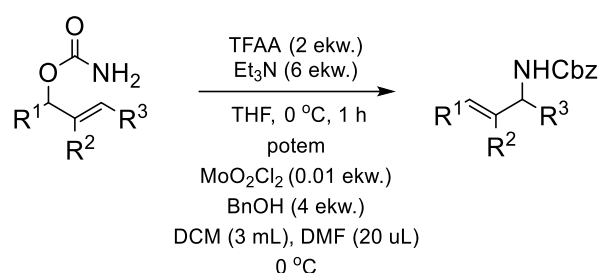
Wydajność: 166.8 mg (81%) wychodząc z 100.0 mg (0.37 mmol) karbaminianu **128c**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; olej; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.17 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 1H), 4.63 (d, $J = 9.3\text{ Hz}$, 1H), 4.00 – 3.85 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.79 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H), 1.76 – 1.68 (m, 1H), 0.99 – 0.89 (m, 13H), 0.85 – 0.79 (m, 2H), 0.74 – 0.64 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156.3, 138.5, 136.9, 60.8, 51.8, 31.8, 20.6, 17.4, 16.9, 7.5, 4.2; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{SiNa}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 308.2022; znaleziono 308.2024

4.7.2. Synteza *N*-Cbz zabezpieczonych alliloamin



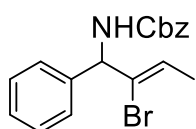
Metoda A, procedura ogólna: Do ochłodzonego do $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ roztworu karbaminianu (0.38 mmol) i Et_3N (229.7 mg, 316 μL , 2.26 mmol) w suchym THF-ie (10 mL) dodano TFAA (159.7 mg, 106 μL , 0.75 mmol). Po 15 minutach, uzyskaną mieszaninę reakcyjną ogrzano do T_{pok} i mieszano przez 1 h. Postęp reakcji odwodnienia/przegrupowania monitorowano w oparciu o chromatografię TLC. W osobnej kolbie przygotowano roztwór BnOLi ; w tym celu roztwór bezwodnego BnOH (2.2 mmol, 300 μL) w suchym THF-ie (5 mL)

ochłodzono do $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i dodano 2.5 M r-ru *n*-BuLi (2 mmol, 800 μL). Następnie, roztwór surowego izocyjanianu ponownie ochłodzono do $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i dodano do niego r-ru BnOLi (ochłodzonego także do $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$). Reakcję kontynuowano w temperaturze $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, a jej przebieg monitorowano za pomocą chromatografii TLC. Kiedy reakcja się zakończyła, rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a uzyskaną pozostałość chromatografowano techniką „flash” na żelu krzemionkowym (w układzie eluentów: 5-10% octan etylu w heksanie).



Metoda B, procedura ogólna: Do ochłodzonego do $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ roztworu karbaminianu (0.56 mmol) i Et_3N (6 ekw., 471 μL , 3.39 mmol) w suchym THF-ie (20 mL) dodano TFAA (2 ekw., 160 μL , 1.13 mmol). Po 15 minutach, uzyskaną mieszaninę reakcyjną ogrzano do T_{pok} i mieszano przez 1 h. Postęp reakcji odwodnienia/przegrupowania monitorowano za pomocą chromatografii TLC. W osobnej kolbie przygotowano roztwór alkoholu benzyłowego (4 ekw., 234 μL , 2.26 mmol) i MoO_2Cl_2 (1 mol%; 1.1 mg; 5.6 μmol) w mieszaninie bezwodnego DCM (3 mL) i DMF-u (20 μL). Następnie, mieszaninę reakcyjną zawierającą surowy izocyjanian ochłodzono do $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ i dodano do roztwór BnOH/ MoO_2Cl_2 . Reakcję prowadzono dalej w temperaturze pokojowej, a jej przebieg monitorowano za pomocą chromatografii TLC. Po usunięciu rozpuszczalnika z mieszaniny poreakcyjnej, pozostałość oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową typu „flash” na żelu krzemionkowym (w układzie rozpuszczalników 5-10% AcOEt w heksanie).

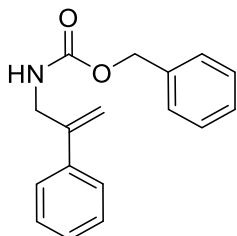
N-Cbz (Z)-2-Bromo-1-fenylbut-2-en-1-amina (122b)



Wydajność, metoda A: 117.40 mg (89%) wychodząc z 99.0 mg (0.37 mmol) karbaminianu **112a**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 30 min w $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; żółtawy olej; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.59 – 7.12 (m, 10H), 6.20 (q, $J = 6.4\text{ Hz}$, 1H), 5.69 – 5.56 (m, 1H), 5.53 – 5.40 (m, 1H), 5.17 (d, $J = 12.2\text{ Hz}$, 1H), 5.13 (d, $J = 12.2\text{ Hz}$, 1H), 1.82 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 155.4, 138.8,

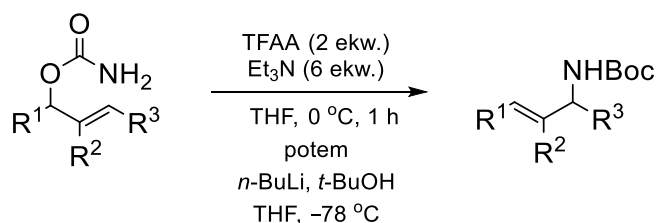
136.2, 128.8, 128.6, 128.6, 128.2, 127.9, 126.9, 126.7, 126.6, 67.2, 61.7, 16.6; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{18}H_{18}NO_2BrNa$ $[(M+Na)^+]$ 382.0419; znaleziono 382.0413

***N*-Cbz 2-Fenyloprop-2-en-1-amina (160b)**

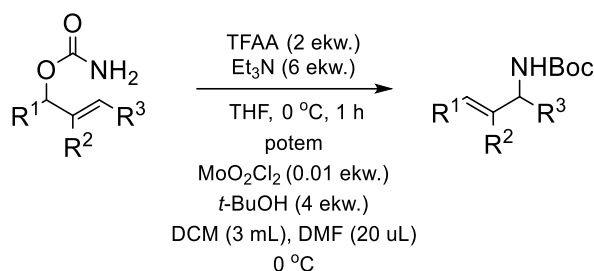


Wydajność, metoda B: 62.0 mg (41%) wychodząc z 100.0 mg (0.56 mmol) karbaminianu **158a**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; olej; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 8H), 5.48 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 156.3, 144.6, 138.5, 136.5, 128.53, 128.51, 128.1, 128.0, 128.0, 126.1, 113.5, 66.8, 44.9

4.7.3. Synteza *N*-Boc zabezpieczonych alliloamin

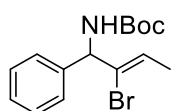


Metoda A, procedura ogólna: Do ochłodzonego do 0 °C roztworu karbaminianu (0.38 mmol) i Et_3N (229.7 mg, 316 μL , 2.26 mmol) w suchym THF-ie (10 mL) dodano TFAA (159.7 mg, 106 μL , 0.75 mmol). Po 15 minutach, uzyskaną mieszaninę reakcyjną ogrzano do T_{pok} i mieszano przez 1 h. Postęp reakcji odwodnienia/przegrupowania monitorowano za pomocą chromatografii TLC. W osobnej kolbie, roztwór bezwodnego *t*-BuOH (2.2 mmol, 216 μL) w suchym THF-ie (5 mL) ochłodzono do -78 °C i dodano 2.5 M r-ru *n*-BuLi (2 mmol, 800 μL). Następnie, roztwór surowego izocyjanianu ponownie ochłodzono do -78 °C i dodano do niego r-ru *t*-BuOLi (ochłodzonego także do -78 °C). Reakcję prowadzono dalej w temperaturze -78 °C, a jej przebieg monitorowano za pomocą chromatografii TLC. Kiedy reakcja się zakończyła, rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowano techniką „flash” na żelu krzemionkowym (w układzie eluentów: 5-10% octan etylu w heksanie).



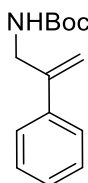
Metoda B, procedura ogólna: Do ochłodzonego do 0 °C roztworu karbaminianu (0.56 mmol) i Et₃N (6 ekw., 471 μL, 3.39 mmol) w suchym THF-ie (20 mL) dodano TFAA (2 ekw., 160 μL, 1.13 mmol). Po 15 minutach, uzyskaną mieszaninę reakcyjną ogrzano do T_{pok} i mieszano przez 1 h. Postęp reakcji odwodnienia/przegrupowania monitorowano za pomocą chromatografii TLC. W osobnej kolbie przygotowano roztwór *t*-BuOH (4 ekw., 213 μL, 2.26 mmol) i MoO₂Cl₂ (1 mol%, 1.1 mg, 5.6 μmol) w mieszaninie bezwodnego DCM (3 mL) i DMF-u (20 μL). Następnie, mieszaninę zawierającą surowy izocyjanian ochłodzono do 0 °C i dodano do niej uzyskany roztwór *t*-BuOH/MoO₂Cl₂. Reakcję kontynuowano w temperaturze pokojowej, a jej przebieg monitorowano za pomocą chromatografii TLC. Po jej zakończeniu rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową typu „flash” na żelu krzemionkowym (w układzie rozpuszczalników 5-10% AcOEt w heksanie).

N-Boc (Z)-2-Bromo-1-fenylbut-2-en-1-amina (122c)



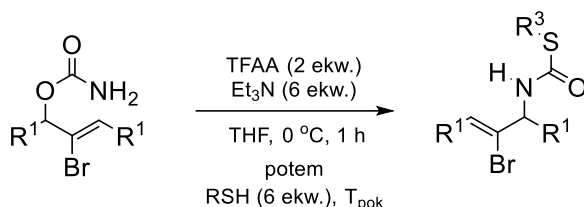
Wydajność, metoda A: 96.4 mg (77%) wychodząc z 101.8 mg (0.38 mmol) karbaminianu **112a**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 30 min w -78 °C; bezbarwne kryształy, t.t. 90.0–91.9 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.19 (m, 6H), 6.16 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 1.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.8, 139.3, 129.1, 128.5, 127.7, 126.7, 126.3, 80.1, 61.2, 28.4, 16.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₁₅H₂₀NO₂BrNa [(M+Na)⁺] 348.0575; znaleziono 348.0570

N-Cbz 2-Fenyloprop-2-en-1-amina (160a)



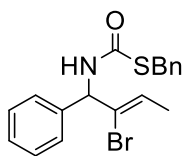
Wydajność, metoda A: 576.8 mg (26%) wychodząc z 1.5 g (8.47 mmol) karbaminianu **158a**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, -78 °C; olej; wydajność, metoda B: 78.4 mg (60%) wychodząc z 100.0 mg (0.56 mmol) **158a**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; olej; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 155.8, 144.9, 138.7, 128.4, 127.9, 126.1, 113.1, 79.4, 44.4, 28.4

4.7.4. Synteza N-tiokarbamoilo zabezpieczonych alliloamin



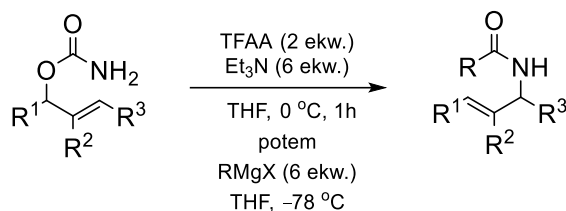
Procedura ogólna: Roztwór karbaminianu (0.38 mmol) i Et_3N (229.7 mg, 316 μL , 2.26 mmol) w suchym THF-ie (10 mL) ochłodzono do 0 °C, następnie dodano do niego TFAA (159.7 mg, 106 μL , 0.75 mmol). Po 15 minutach, uzyskaną mieszaninę reakcyjną ogrzano powoli do T_{pok} i mieszano przez 1 h. Postęp reakcji odwodnienia/przegrupowania monitorowano za pomocą chromatografii TLC. Następnie, mieszaninę ponownie ochłodzono do 0 °C i dodano tiol (6 ekw., 2.28 mmol, 124.2 mg, 0.268 mL). Reakcję kontynuowano w T_{pok} , a jej postęp monitorowano za pomocą chromatografii TLC. Kiedy reakcja się zakończyła, rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową typu „flash” na żelu krzemionkowym (w układzie eluentów: 5-10% octan etylu w heksanie).

(Z)-(2-Bromo-1-fenylbut-2-en-1-yl)tiokarbaminian S-benzylu (122d)



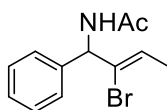
Wydajność: 122.3 mg (84%) wychodząc z 104 mg (0.39 mmol) karbaminianu **112a** i BnSH jako odczynnika nukleofilowego (0.77 mmol, 93 μ L); Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja) 16h; żółtawe ciało stałe, t.t. 108.7 – 109.2 $^{\circ}$ C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.24 (m, 10H), 6.18 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 2H), 1.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 138.3, 138.0, 128.9, 128.7, 128.64, 128.60, 128.1, 127.7, 127.4, 127.3, 127.2, 126.8, 61.6, 34.5, 16.7; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrSNONa}$ [(M+Na) $^+$] 398.0190; znaleziono 398.0177

4.7.5. Synteza *N*-acylo zabezpieczonych alliloamin



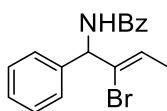
Procedura ogólna: Roztwór karbaminianu (0.38 mmol) i Et_3N (229.7 mg, 316 μ L, 2.26 mmol) w suchym THF-ie (10 mL) ochłodzono do 0 $^{\circ}$ C, następnie dodano TFAA (159.7 mg, 106 μ L, 0.75 mmol). Po 15 minutach, uzyskaną mieszaninę reakcyjną ogrzano do T_{pok} i mieszano przez 1 h. Postęp reakcji odwodnienia/przegrupowania monitorowano za pomocą chromatografii TLC. Następnie, mieszaninę ponownie ochłodzono do -78 $^{\circ}$ C i dodawano r-r RMgX (6 ekw., 2.28 mmol) w suchym THF-ie (5 mL). Reakcję kontynuowano w T_{pok} , a jej postęp monitorowano za pomocą chromatografii TLC. Kiedy reakcja się zakończyła, rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość poddano chromatografii kolumnowej typu „flash” na żelu krzemionkowym (w układzie eluentów: 5-10% octan etylu w heksanie).

N-Ac (Z)-2-Bromo-1-fenylbut-2-en-1-amina (122e)



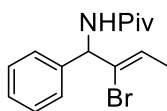
Wydajność: 66.7 (65%) wychodząc z 102.6 mg (0.38 mmol) karbaminianu **112a** i MeMgBr jako odczynnika nukleofilowego (3M r-r w THF; 2.2 mmol, 760 μ L); Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; białe ciało stałe, t.t. 90.8 – 91.9 $^{\circ}$ C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.21 (m, 5H), 6.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.79 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.1, 138.7, 128.5, 128.2, 127.7, 127.0, 126.7, 59.4, 23.2, 16.5; FTIR (film) ν : 3276, 2920, 1650, 1535, 1496, 1372, 699, 560 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{12}H_{14}NOBrNa$ [(M+Na) $^+$] 290.0156; znaleziono 290.0156.

N-Bz (Z)-2-Bromo-1-fenylbut-2-en-1-amina (122f)



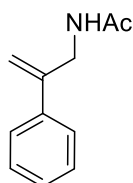
Wydajność: 93.6 mg (77%) wychodząc z 99.3 mg (0.37 mmol) karbaminianu **112a** i PhMgBr jako odczynnika nukleofilowego (3M r-r w THF; 2.21 mmol, 735 μ L). Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja) 16h; białe ciało stałe, t.t. 122.6 – 123.6 $^{\circ}$ C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.57 – 7.28 (m, 8H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.25 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 166.3, 138.7, 134.0, 131.7, 128.6, 128.6, 128.2, 127.8, 127.4, 127.0, 126.7, 59.8, 16.6; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{17}H_{16}NOBrNa$ [(M+Na) $^+$] 352.0313; znaleziono 352.0306

N-Piv (Z)-2-Bromo-1-fenylbut-2-en-1-amina (122g)



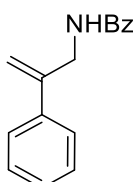
Wydajność: 101.5 mg (61%) wychodząc z 101.5 mg (0.38 mmol) karbaminianu **112a** i *t*-BuMgCl jako odczynnika nukleofilowego (1M r-r w THF; 2.25 mmol, 2.25 mL); Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; białe ciało stałe, t.t. 165.8 – 166.9 $^{\circ}$ C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (dt, J = 28.7, 7.6 Hz, 5H), 6.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.27 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 139.0, 128.5, 128.5, 127.7, 127.2, 126.5, 59.0, 38.8, 27.5, 16.6; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{15}H_{20}NOBrNa$ [(M+Na) $^+$] 332.0626; znaleziono 332.0622

N-Ac 2-Fenyloprop-2-en-1-amina (160e)



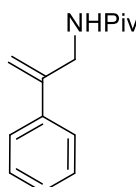
Wydajność: 46.9 mg (47%) wychodząc z 100.0 mg (0.56 mmol) karbaminianu **158a** i MeMgCl jako czynnika nukleofilowego (3M r-r w THF; 3.39 mmol, 1.1 mL), Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, -78 °C; wax; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 3H), 5.81 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.17 – 5.13 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.87 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 144.2, 138.3, 128.5, 128.0, 126.0, 113.8, 43.3, 23.2

N-Bz 2-Fenyloprop-2-en-1-amina (160f)



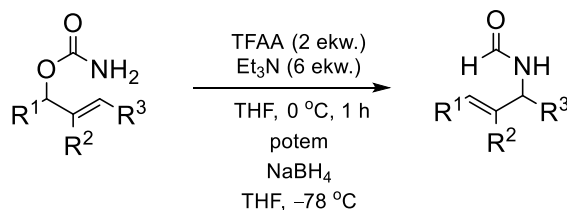
Wydajność: 116.5 (87%) wychodząc z 100.0 mg (0.56 mmol) karbaminianu **158a** i PhMgBr jako czynnika nukleofilowego (3M r-r w THF; 3.4 mmol, 1.1 mL); Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, -78 °C; воск; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.69 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 3H), 7.43 – 7.28 (m, 5H), 6.16 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.35 – 5.31 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 144.2, 138.3, 134.5, 131.5, 128.61, 128.57, 128.1, 126.9, 126.1, 114.1, 43.8

N-Piv 2-Fenyloprop-2-en-1-amina (160g)



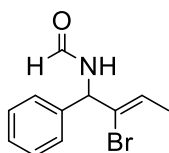
Wydajność: 44.3 mg (36%) wychodząc z 100.0 mg (0.56 mmol) karbaminianu **158a** i *t*-BuMgCl jako czynnika nukleofilowego (1.5M w THF; 3.39 mmol, 2.3 mL); Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; Etap 3 (addycja): 16 h, -78 °C; воск; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 3H), 5.71 (s, 1H), 5.43 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.13 (s, 8H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.1, 144.8, 138.4, 128.4, 128.0, 126.1, 113.4, 43.2, 38.7, 27.5

4.7.6. Synteza *N*-formylo zabezpieczonych alliloamin



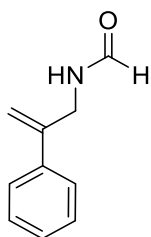
Procedura ogólna: Roztwór karbaminianu (0.38 mmol) i Et₃N (229.7 mg, 316 μL, 2.26 mmol) w suchym THF-ie (10 mL) ochłodzono do 0 °C, następnie dodano TFAA (159.7 mg, 106 μL, 0.75 mmol). Po 15 minutach, uzyskaną mieszaninę reakcyjną ogrzano do T_{pok} i mieszano przez 1 h. Postęp reakcji odwodnienia/przegrupowania monitorowano za pomocą chromatografii TLC. Następnie, mieszaninę ponownie ochłodzono do -78 °C i dodano NaBH₄ (6 ekw., 86.6 mg, 2.29 mmol). Reakcję kontynuowano w temp. -78 °C, a jej postęp monitorowano za pomocą chromatografii TLC. Kiedy reakcja się zakończyła, rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość poddano chromatografii kolumnowej typu „flash” na żelu krzemionkowym (w układzie eluentów: 5-10% octan etylu w heksanie).

N-Formylo-(Z)-2-Bromo-1-fenylobut-2-en-1-amina (122h)



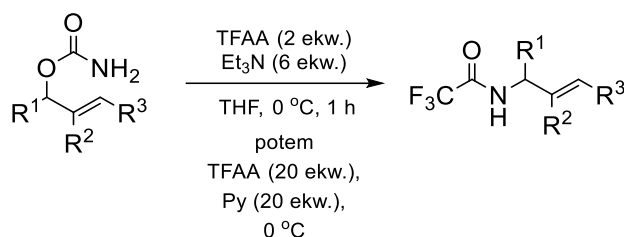
Wydajność: 86.2 mg (91%) wychodząc z 101.3 mg (0.38 mmol) karbaminianu **112a** i NaBH₄ jako odczynnika nukleofilowego (2.25 mmol, 85.1 mg). Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 30 min, -78 °C; białe ciało stałe, t.t. 71.2–72.1 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 3H), 6.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.19 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 160.0, 138.1, 128.6, 128.0, 127.7, 127.64, 127.56, 126.6, 58.1, 58.0, 16.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₁₁H₁₂NOBrNa [(M+Na)⁺] 276.0000; znaleziono 276.0001

N-Formylo 2-Fenyloprop-2-en-1-amina (160h)



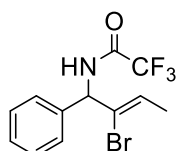
Wydajność: 84.8 mg (93%) wychodząc z 100.0 mg (0.56 mmol) karbaminianu **158a**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok}; olej; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 3H), 5.81 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.17 – 5.13 (m, 1H), 4.23 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.87 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 144.2, 138.3, 128.5, 128.0, 126.0, 113.8, 43.3, 23.2

4.7.7. Synteza *N*-TFA zabezpieczonych alliloamin



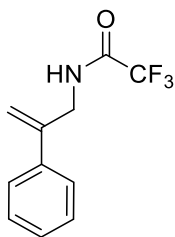
Procedura ogólna:²¹⁹ Roztwór karbaminianu (0.38 mmol) i Et₃N (229.7 mg, 316 μL, 2.26 mmol) w suchym THF-ie (10 mL) ochłodzono do 0 °C, następnie dodano TFAA (159.7 mg, 106 μL, 0.75 mmol). Po 15 minutach, uzyskaną mieszaninę reakcyjną ogrzano do T_{pok} i mieszano przez 1 h. Postęp reakcji odwodnienia/przegrupowania monitorowano za pomocą chromatografii TLC. Następnie, mieszaninę ponownie ochłodzono do 0 °C i dodano do niej TFAA (20 ekw., 7.43 mmol, 1 mL) i pirydynę (20 ekw., 7.43 mol, 600 μL). Reakcję kontynuowano w T_{pok}, a jej postęp monitorowano za pomocą chromatografii TLC. Kiedy reakcja się zakończyła, rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość poddano chromatografii kolumnowej typu „flash” na żelu krzemionkowym (w układzie eluentów: 5-10% octan etylu w heksanie).

N-TFA (*Z*)-2-Bromo-1-fenylbut-2-en-1-amina (122i)



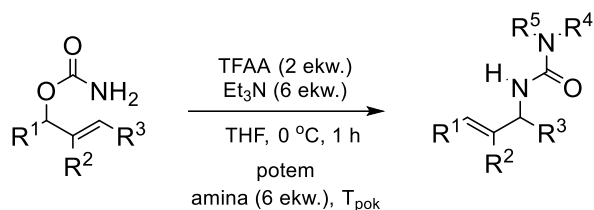
Wydajność: 67.4 mg (57%) wychodząc z 99.3 mg (0.37 mmol) karbaminianu **122a**, TFAA (7.35 mmol, 1 mL) i pirydyny (7.35 mmol, 592 μL) jako odczynnika nukleofilowego; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja) 16h; żółtawe ciało stałe, t.t. 83.5 – 85.5 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.32 (m, 3H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.22 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.84 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -75.7; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156.8 i 156.4 i 156.1 i 155.7 (q, *J*_{C-F} = 37.9 Hz), 136.8, 129.1, 128.9, 128.5, 126.5, 125.9, 120.1 i 117.2 i 114.3 i 111.5 (q, *J*_{C-F} = 287.0 Hz), 60.0, 16.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₁₂H₁₀NOBrF₃ [(M+Na)⁺] 319.9898; znaleziono 319.3886

N-TFA 2-Fenylprop-2-en-1-amina (160i)



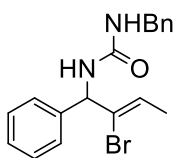
Wydajność: 82.4 mg (64%) wychodząc z 100.0 mg (0.56 mmol) karbaminianu **158a**; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, 0 °C; ciało stałe, t.t. 100.5-101.5 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.24 (m, 5H), 6.25 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ – 75.9; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.48 i 157.5 i 156.9 i 156.6 (q, *J*_{C-F} = 35.0 Hz), 142.5, 137.4, 128.8, 128.5, 125.9, 119.2 i 116.9 i 114.6 i 112.8 (q, *J*_{C-F} = 287.5 Hz), 115.2, 43.5

4.7.8. Synteza *N*-allilo moczników



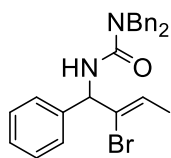
Procedura ogólna: Roztwór karbaminianu *x* (0.38 mmol) i Et₃N (229.7 mg, 316 μL, 2.26 mmol) w suchym THF-ie (10 mL) ochłodzono do 0 °C, następnie dodano TFAA (159.7 mg, 106 μL, 0.75 mmol). Po 15 minutach, uzyskaną mieszaninę reakcyjną ogrzano do *T*_{pok} i mieszano przez 1 h. Postęp reakcji odwodnienia/przegrupowania monitorowano za pomocą chromatografii TLC. Następnie do roztworu surowego izocyjanianu dodano 1° lub 2° aminę (6 ekw.) Reakcję kontynuowano w *T*_{pok}, a jej postęp monitorowano za pomocą chromatografii TLC. Kiedy reakcja się zakończyła, rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość poddano chromatografii kolumnowej typu „flash” na żelu krzemionkowym (w układzie eluentów: 5-10% octan etylu w heksanie).

N-Bn (*Z*)-2-Bromo-1-fenylbut-2-en-1-amina (**122j**)



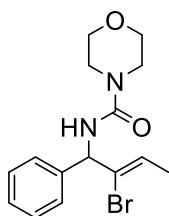
Wydajność: 102.2 (76%) wychodząc z 101.7 (0.38 mmol) karbaminianu **112a** i BnNH₂ jako odczynnika nukleofilowego (2.26 mmol, 250 μL); Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja) 16h; żółtawe ciało stałe, t.t. 129.6 – 130.6 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.17 (m, 11H), 6.14 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.99 – 4.84 (m, 1H), 4.42 – 4.25 (m, 2H), 1.78 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157.4, 139.6, 139.1, 129.7, 128.6, 128.4, 127.5, 127.4, 127.2, 126.8, 126.3, 60.7, 44.4, 16.6; FTIR (film) ν: 3330, 1631, 1563, 1239, 698 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₁₈H₁₉N₂BrONa [(*M*+Na)⁺] 381.0578; znaleziono 381.0569

***N,N*-Dibenzyl-(*Z*)-2-bromo-1-fenylobut-2-en-1-amina (122k)**



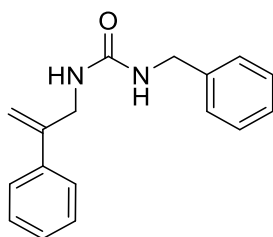
Wydajność: 127 mg (77%) wychodząc z 99.4 mg (0.38 mmol) karbaminianu **112a** i Bn_2NH jako odczynnika nukleofilowego (2.21 mmol, 425 μL); Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja) 16h; żółtawe ciało stałe, t.t. 104.6 – 105.1 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.39 – 7.20 (m, 15H), 7.07 – 7.02 (m, 2H), 6.08 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.63 – 4.49 (m, 4H), 1.76 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 157.2, 137.5, 129.8, 128.9, 128.3, 127.6, 127.4, 126.5, 126.4, 61.0, 50.9, 16.6; FTIR (film) ν : 3330, 1622, 1528, 1238, 697 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OBrNa}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 471.1048; znaleziono 471.1038

(*Z*)-*N*-(2-Bromo-1-fenylobut-2-en-1-yl)morfolino-4-karboksyamid (122)



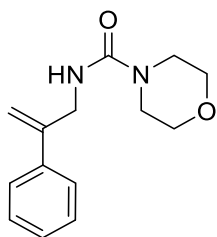
Wydajność: 101.2 mg (80%) wychodząc z 101.1 mg (0.37 mmol) karbaminianu **112a** i morfoliny jako odczynnika nukleofilowego (2.25 mmol, 196 μL); Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja) 16h; białe ciało stałe, t.t. 180.7 – 181.7 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.23 (m, 4H), 6.16 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.74 – 3.62 (m, 4H), 3.42 – 3.36 (m, 4H), 1.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 156.4, 139.4, 129.4, 128.4, 127.5, 126.7, 126.6, 66.3, 60.6, 44.0, 16.5; FTIR (film) ν : 3322, 1624, 1529, 1229, 1114, 707 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{BrNa}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 361.0528; znaleziono 361.0518

***N*-Bn 2-Fenyloprop-2-en-1-amina (160c)**



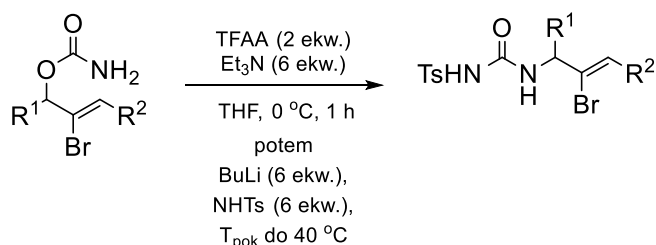
Wydajność: 47.4 mg (32%) wychodząc z 100.0 mg (0.56 mmol) karbaminianu **158a** i BnNH_2 jako odczynnika nukleofilowego (3.39 mmol, 370 μL); Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; wosk; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.15 (m, 10H), 5.36 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.23 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.14 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 144.2, 138.3, 128.5, 128.0, 126.0, 113.8, 43.3, 23.2

***N*-(2-Fenylprop-2-enyl)morfolino-4-karboksamid (160d)**



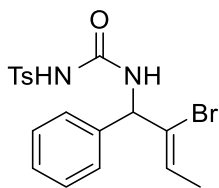
Wydajność: 98.7 mg (77%) wychodząc z 92.7 mg (0.52 mmol) karbaminianu **158a** i morfoliny jako czynnika nukleofilowego (3.14 mmol, 273 μ L); Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja): 16 h, T_{pok} ; воск; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.41 (m, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 5.44 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 5.23 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.32 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.66 – 3.60 (m, 4H), 3.31 – 3.26 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 157.5, 145.2, 138.6, 128.5, 128.0, 126.1, 113.5, 66.4, 44.6, 44.0

4.7.9. Synteza *N*-Ts zabezpieczonych alliloamin



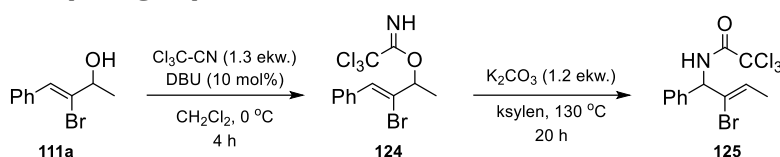
Procedura ogólna: Roztwór karbaminianu (0.19 mmol) i Et_3N (112 mg, 154 μ L, 1.11 mmol) w suchym THF (5 mL) ochłodzono do 0 °C, następnie dodano TFAA (77.5 mg, 52 μ L, 0.37 mmol). Po 15 minutach, uzyskaną mieszaninę reakcyjną ogrzano do T_{pok} i mieszano przez 1 h. Postęp reakcji odwodnienia/przegrupowania monitorowano za pomocą chromatografii TLC. W osobnej kolbie, do ochłodzonego do temp. -78 °C roztworu NH_2Ts (6 ekw., 1.11 mmol, 190.1 mg) w suchym THF-ie (5 mL) dodano 2.5 M r-ru *n*-BuLi (6 ekw., 1.11 mmol, 0.4 mL) i ogrzano do T_{pok} . Następnie, do roztwór surowego izocyjanianu w T_{pok} dodano r-ru NHTsLi i reakcję prowadzono przez noc w temp. 40 °C. Przebieg reakcji monitorowano za pomocą chromatografii TLC. Po jej zakończeniu, rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość została poddana chromatografii kolumnowej typu „flash” na żelu krzemionkowym (w układzie eluentów: 5-10% octan etylu w heksanie).

(*Z*)-*N*-((2-bromo-1-fenylbut-2-en-1-yl)karbamoilo)-4-metylobenzenosulfonamid (122m)



Wydajność: 42.0 mg (54%; wg. NMR) wychodząc z 50.0 mg (0.19 mmol) karbaminianu **112a** i TsNH₂ (1.11 mmol, 190.1 mg) i *n*-BuLi (1.11 mmol, 444 μL) jako odczynnika nukleofilowego; Etapy 1+2 (odwodnienie/przegrupowanie): 60 min; etap 3 (addycja) 16h, 40 °C; żółtawe, woskowate ciało stałe; ¹H NMR (400 MHz, aceton) δ 7.78 – 7.75 (m, 5H), 7.38 – 7.32 (m, 5H), 6.52 (s, 1H), 6.15 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.75 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) (Próbka zanieczyszczona TsNH₂)

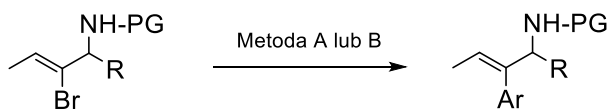
4.8. Synteza i przegrupowanie Overmana imidanów allilowych (**126**)



Synteza imidanów allilowych: Roztwór alkoholu allilowego **111a** (2 g, 8.8 mmol) i DBU (135 μL, 0.88 mmol, 0.1 ekw) w suchym CH₂Cl₂ (50 mL) ochłodzono do 0 °C dodano Cl₃CCN (1.65 g, 11.45 mmol, 1.1 mL, 1.3 ekw.). Po 30 minutach łaźnię chłodzącą usunięto, a mieszaninę reakcyjną pozostawiono w T_{pok} przez 3.5 h. Następnie rozpuszczalnik odparowano, a pozostałość oczyszczano przez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym w układzie 10% MTBE w eterze naftowym (+ 1% Et₃N) jako eluencie. Imidan **124** (2.6 g, 7.11 mmol, 81%) otrzymano jako żółtawy olej. ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.14 – 6.97 (m, 4H), 5.61 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, C₆D₆) δ 161.0, 134.9, 130.0, 129.2, 128.2, 128.0, 127.9, 124.5, 91.6, 79.2, 19.1.

Przegrupowanie Overmana: Do kolby okrągłodennej odważono imidan **124** (300 mg, 0.81 mmol) i K₂CO₃ (135 mg, 0.97 mmol, 1.2 ekw). Dodano *p*-ksylen (10 mL), a uzyskany roztwór ogrzewano w temperaturze 130 °C przez 16 h. Następnie, odparowano rozpuszczalnik i surowy produkt poddano oczyszczaniu przez chromatografię kolumnową typu „flash” na żelu krzemionkowym w układzie 10% MTBE w eterze naftowym (+1% Et₃N) jako eluencie. Zabezpieczoną aminę **125** (200 mg, 0.54 mmol, 66%) uzyskano w postaci białego ciała stałego; t.t. 107-109 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.25 (m, 5H+NH), 6.25 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 160.9, 137.2, 128.91, 128.88, 128.4, 126.5, 126.2, 92.6, 77.3, 77.0, 76.7, 61.4, 16.7.

4.9. Reakcja sprzęgania Suzuki-Miyaura pochodnych 2-bromoalliloamin z kwasami aryloboronowymi



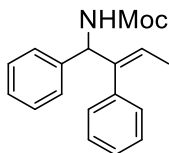
Metoda A: Pd(dppf)Cl₂ (1 mol%), ArB(OH)₂ lub ArB(OR)₂ (2 ekw.), K₃PO₄ (5 ekw.), 1,4-dioksan-H₂O (10:1), MW: 100 °C, 250 W, 60 min

Metoda B: Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (20 mol%), ArB(OH)₂ lub ArB(OR)₂ (5 ekw.), Cs₂CO₃ (1.5 ekw.), THF-H₂O (1:1), MW: 90 °C, 250 W, 60 min

Metoda A: Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1 mol%, 2.0 mg, 9 μmol), kwas aryloboronowy lub jego pinakolinowy ester (0.7 mmol, 2 ekw.), *N*-zabezpieczoną alliloaminę (0.35 mmol) i K₃PO₄ (5 ekw., 382.1 mg, 1.8 mmol) umieszczono w naczyniu dedykowanym reaktorowi mikrofalowemu. Uzyskaną mieszaninę reakcyjną odtleniono i zaargonowano. Proces powtórzono trzy razy. Następnie dodano odgazowany dioksan (2 mL) i wodę (200 μL). Tak uzyskaną mieszaninę ogrzewano w reaktorze mikrofalowym (w warunkach: temp. 100 °C; moc: 200 W; czas reakcji: 60 min). Następnie rozpuszczalnik odparowano, a surowy produkt poddano oczyszczaniu metodą chromatografii kolumnowej typu „flash” na żelu krzemionkowym w układzie heksan/octan etylu jako eluencie (5-30% octan etylu w heksanie).

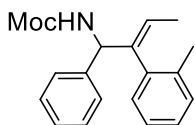
Metoda B: Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (20 mol%, 28.7 mg, 35 μmol), kwas aryloboronowy lub jego pinakolinowy ester (5 ekw., 0.88 mmol), *N*-zabezpieczoną alliloaminę (0.176 mmol) i Cs₂CO₃ (1.5 ekw., 80.3 mg, 0.246 mmol) umieszczono w naczyniu reakcyjnym, po czym odtleniono i zaargonowano. Proces powtórzono trzy razy. Następnie dodano odgazowany THF (1 mL) i wodę (1 mL), po czym uzyskaną mieszaninę reakcyjną ogrzewano w reaktorze mikrofalowym (w warunkach: temp. 90 °C; moc: 200 W; czas reakcji: 60 min). Następnie rozpuszczalnik odparowano, a surowy produkt poddano oczyszczaniu metodą chromatografii kolumnowej typu „flash” na żelu krzemionkowym w układzie heksan/octan etylu jako eluencie (5-30% octan etylu w heksanie).

***N*-Moc (*E*)-1,2-Difenylobut-2-en-1-amina (133a)**



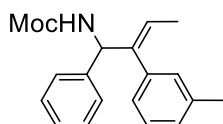
Metoda A, wydajność: 58.2 mg (81%) wychodząc z 73.2 mg (0.25 mmol) karbaminianu **122a**; żółtawy olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , mieszanina rotamerów w stosunku $\sim 2:1$) δ 7.41 – 6.93 (m, 10H), 6.18 (q, $J = 6.5$ Hz, $0.65 \times 1\text{H}$), 5.81 (q, $J = 6.8$ Hz, $0.35 \times 1\text{H}$), 5.63 – 5.55 (m, $0.65 \times 1\text{H}$ i $0.35 \times 1\text{H}$), 5.48 – 5.41 (m, $0.65 \times 1\text{H}$), 5.15 – 5.04 (m, $0.35 \times 1\text{H}$), 3.72 (s, $0.65 \times 3\text{H}$), 3.66 (s, $0.35 \times 3\text{H}$), 1.82 (d, $J = 6.5$ Hz, $0.65 \times 3\text{H}$), 1.57 (d, $J = 6.5$ Hz, $0.35 \times 3\text{H}$); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mieszanina rotamerów) δ 156.2, 140.6, 139.0, 138.1, 129.6, 129.3, 128.8, 128.7, 128.5, 128.2, 128.0, 127.4, 127.2, 127.0, 126.7, 124.9, 124.4, 61.7, 61.2, 52.6, 52.3, 16.7, 14.6; FTIR (film) ν : 3319, 2952, 2923, 1711, 1526, 1239, 701 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 304.1313; znaleziono 304.130

N-Moc (E)-1-Fenyl-2-(o-tolilo)but-2-en-1-amina (133b)



Metoda A, wydajność: 93.5 mg (89%) wychodząc z 101.5 (0.36 mmol) karbaminianu **122a**; białe ciało stałe, t.t. 109.6–110.3 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , mieszanina rotamerów w stosunku $\sim 1:1$) δ 7.50 – 7.06 (m, 8H), 6.88 (d, $J = 7.5$ Hz, $0.5 \times 1\text{H}$), 6.76 (d, $J = 7.6$ Hz, $0.5 \times 1\text{H}$), 6.03 (q, $J = 6.7$ Hz, $0.5 \times 1\text{H}$), 5.94 (q, $J = 6.7$ Hz, $0.5 \times 1\text{H}$), 5.67 (d, $J = 8.7$ Hz, $0.5 \times 1\text{H}$), 5.33–5.21 (m, $0.5 \times 1\text{H}$), 5.45 – 5.34 (m, $0.5 \times 1\text{H}$), 5.29 (d, $J = 8.6$ Hz, $0.5 \times 1\text{H}$), 3.79 (s, $0.5 \times 3\text{H}$), 3.77 (s, $0.5 \times 3\text{H}$), 2.16 (s, $0.5 \times 3\text{H}$), 2.15 (s, $0.5 \times 3\text{H}$), 1.53 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mieszanina rotamerów) δ 156.2, 155.9, 140.8, 140.5, 140.3, 137.2, 137.0, 136.9, 136.6, 130.0, 129.9, 129.6, 129.4, 128.5, 128.3, 127.5, 127.4, 127.2, 127.1, 126.8, 125.5, 125.3, 124.1, 123.1, 61.3, 52.2, 19.2, 19.0, 14.4, 14.2; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}[(\text{M}+\text{Na}^+)]$ 318.1470; znaleziono 318.1467

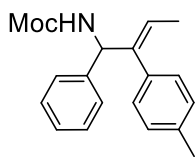
N-Moc (E)-1-Fenyl-2-(m-tolilo)but-2-en-1-amina (133c)



Metoda A, wydajność: 47.1 mg (86%) wychodząc z 50.3 mg (0.19 mmol) karbaminianu **122a**; żółtawe ciało stałe, t.t. 128.5 – 129.2 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.32 (m, 5H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.90 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.69 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 156.1, 141.4, 140.5, 137.9, 137.7, 129.8, 128.4, 128.0, 127.8, 127.3, 127.1,

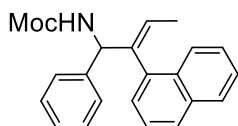
126.3, 124.1, 61.1, 52.2, 21.4, 14.6; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{19}H_{21}NO_2Na$ $[(M+Na^+)]$ 318.1470; znaleziono 318.1467

***N*-Moc (*E*)-1-Fenyl-2-(*p*-tolilo)but-2-en-1-amina (133d)**



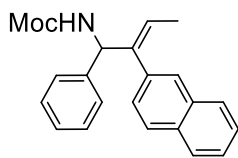
Metoda A, wydajność: 105.5 mg (98%) wychodząc z 103.3 mg (0.36 mmol) karbaminianu **122a**; olej; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 – 7.32 (m, 5H), 7.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.91 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.72 (br d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.28 (br d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.1, 141.2, 140.6, 138.8, 136.6, 134.9, 129.1, 128.9, 128.6, 128.4, 127.9, 127.3, 127.1, 126.7, 124.1, 61.1, 52.2, 21.2, 14.6; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{19}H_{21}NO_2Na$ $[(M+Na^+)]$ 318.1470; znaleziono 318.1467

***N*-Moc (*E*)-2-(Naftalen-1-yl)-1-fenylbut-2-en-1-amina (133e)**



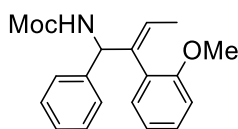
Metoda A, wydajność: 110.8 mg (91%) wychodząc z 104.4 mg (0.37 mmol) karbaminianu **122a**; białe ciało stałe, t.t. 98.6 – 99.5 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, mieszanina rotamerów w stosunku ~ 1:1) δ 8.03 (s, 0.5×1H), 7.88 – 7.80 (m, 1.5×1H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.5×1H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.5×1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.35 – 7.18 (m, 5H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 6.86 – 6.76 (m, 1H), 6.15 (br q, $J = 6.8$ Hz, 0.5×1H), 6.11 (qd, $J = 6.8, 1.5$ Hz, 0.5×1H), 5.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.5×1H), 5.53 (br s, 0.5×1H), 5.21 (br s, 0.5×1H), 4.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.5×1H), 3.70 (s, 0.5×3H), 3.61 (s, 0.5×3H), 1.41 (dd, $J = 6.8, 0.5$ ×3H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.5×3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$, mieszanina rotamerów) δ 156.2, 155.9, 140.3, 139.8, 138.9, 135.9, 134.9, 133.6, 128.5, 128.3, 128.1, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.2, 127.0, 126.9, 126.7, 126.1, 125.68, 125.4, 125.1, 125.0, 124.1, 62.00, 61.4, 52.2, 14.7, 14.4; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{22}H_{21}NO_2Na$ $[(M+Na^+)]$ 354.1470; znaleziono 354.1767

***N*-Moc (*E*)-2-(Naftalen-2-ylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina (133f)**



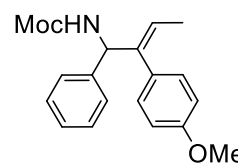
Metoda A, wydajność: 110.5 mg (94%) wychodząc z 101.2 mg (0.36 mmol) karbaminianu **122a**; białe ciało stałe, t.t. 105.6 – 106.2 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.69 (m, 3H), 7.55 – 7.40 (m, 3H), 7.36 – 7.21 (m, 5H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.91 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.62 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.1, 141.3, 140.4, 135.7, 133.2, 132.4, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 127.54, 127.53, 127.4, 127.2, 126.7, 126.0, 125.9, 124.5, 61.2, 52.2, 14.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₂₂H₂₁NO₂Na [(M+Na)⁺] 354.1470; znaleziono 354.1768

***N*-Moc (*E*)-2-(2-Metoksyfenylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina (133g)**



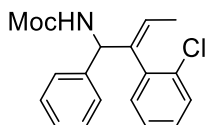
Metoda A, wydajność: 101.5 mg (93%) wychodząc z 99.2 mg (0.35 mmol) karbaminianu **122a**; żółtawy olej; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.21 – 7.07 (m, 6H), 6.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.70 – 6.61 (m, 1H), 5.65 – 5.53 (m, 2H), 5.48 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.6, 156.2, 141.0, 140.7, 131.1, 130.2, 128.5, 127.3, 127.1, 124.8, 113.7, 61.3, 55.2, 52.2, 14.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₁₉H₂₁NO₃Na [(M+Na)⁺] 334.1419; znaleziono 334.1418

***N*-Moc (*E*)-2-(4-Metoksyfenylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina (133h)**



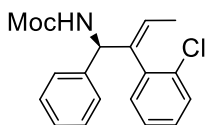
Metoda A, wydajność: 110 mg (97%) wychodząc z 103.8 mg (0.37 mmol) karbaminianu **122a**; białe ciało stałe, t.t. 77.1 – 78.8 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.17 (m, 5H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.78 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.60 – 5.49 (m, 1H), 5.08 – 4.96 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.6, 156.1, 140.9, 140.7, 130.3, 130.1, 128.4, 127.2, 127.0, 124.1, 113.6, 61.2, 55.1, 52.1, 14.5; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₁₉H₂₁NO₃Na [(M+Na)⁺] 334.1419; znaleziono 334.1416

N-Moc (E)-2-(2-Chlorofenylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina (133i)

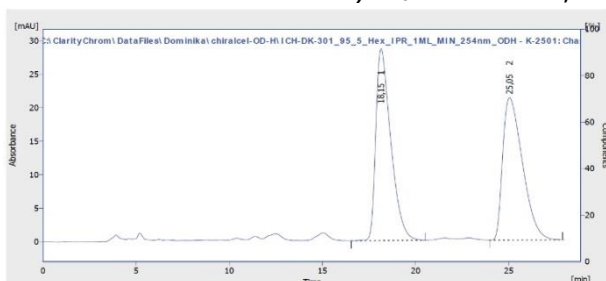


Metoda A, wydajność: 104 mg (94%) wychodząc z 100 mg (0.35 mmol) karbaminianu **122a**; воск; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , mieszanina rotamerów w stosunku ~ 1:1) δ 7.41 – 6.84 (m, 9H), 5.83 (q, $J = 7.7$ Hz, 0.5×1H), 5.67 – 5.48 (m, 1.5×1H), 5.40 (br s, 0.5×1H), 5.23 (br d, $J = 8.5$ Hz, 0.5×1H), 3.64 (s, 0.5×3H), 3.59 (s, 0.5×3H), 1.46 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.5×3H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.5×3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , mieszanina rotamerów) δ 156.1, 156.0, 140.4, 139.8, 139.1, 138.7, 137.6, 136.7, 133.7, 131.3, 130.9, 129.5, 129.3, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.8, 127.5, 127.4, 127.3, 127.1, 127.0, 126.7, 126.6, 126.4, 60.8, 52.2, 14.5, 14.4; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 338.0924; znaleziono 338.0919; HPLC dla racemicznej próbki: (Chiralcel[®] OD-H, heksan:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, det. 214 nm) R_t 19.70 min (*S*-enancjomer), R_t 28.50 min (*R*-enancjomer)

N-Boc (S,E)-2-(2-Chlorofenylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina ((S)-133i)

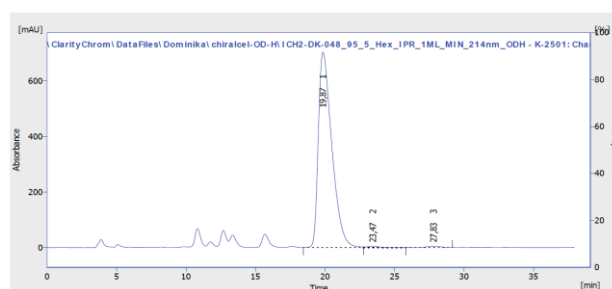


Metoda A, wydajność: 26.6 mg (45%) wychodząc z karbaminianu **(S)-122a** (58.7 mg, 0.38 mmol); olej; $[\alpha]_D^{23} +3.08$ (c 2.2, CHCl_3); HPLC (Chiralcel[®] OD-H, heksan:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, det. 214 nm): $R_t = 19.8$ min; *ee* 98%



Result Table (Uncal - C:\ClarityChrom\DataFiles\Dominika\chiralcel-OD-H\CH-DK-301_95_5_Hex_1PR_1ML_MIN_254nm_ODH - K-2501: Channel 1)

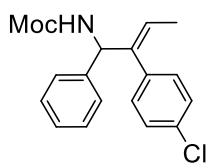
Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	18,150	1596,223	26,638	50,5	57,4	0,87
2	25,000	1566,000	21,239	43,5	42,6	1,18
Total		3162,243	46,877	100,0	100,0	



Result Table (Uncal - C:\ClarityChrom\DataFiles\Dominika\chiralcel-OD-H\CH-DK-048_95_5_Hex_1PR_1ML_MIN_214nm_ODH - K-2501: Channel 1)

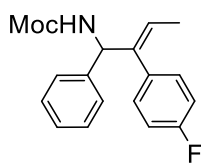
Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	19,867	4762,510	703,248	98,6	98,6	1,05
2	22,467	310,925	4,753	0,6	0,7	0,97
3	27,833	347,116	4,972	0,7	0,7	1,10
Total		4810,550	712,973	100,0	100,0	

N-Moc (E)-2-(4-Chlorofenylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina (133j)



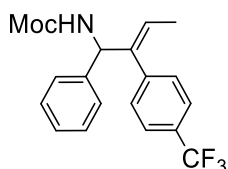
Metoda A, wydajność: 102 mg (93%) wychodząc z 99.1 mg (0.35 mmol) karbaminianu **122a**; białe ciało stałe, t.t. 99.5 – 100.8 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.27 – 7.06 (m, 7H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.74 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.46 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.07 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 140.3, 140.0, 136.6, 132.9, 130.6, 128.6, 128.4, 127.5, 127.1, 126.6, 124.4, 61.0, 52.3, 14.5; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 338.0924; znaleziono 338.0921

N-Moc (E)-2-(4-Fluorofenyl)-1-fenylbut-2-en-1-amina (133k)



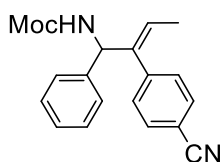
Metoda A, wydajność: 86.5 mg (82%) wychodząc z 100 mg (0.35 mmol) karbaminianu **122a**; żółtawe ciało stałe, t.t. 76.1 – 77.8 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.16 (m, 5H), 6.92 – 6.88 (m, 4H), 5.79 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.54 – 5.49 (m, 1H), 5.16 (br d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 162.8 i 160.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 245$ Hz), 156.0, 140.4, 140.1, 133.9, 130.82 i 130.76 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.9$ Hz), 128.5, 128.5, 127.4, 127.1, 126.6, 124.4, 115.1 i 114.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 21$ Hz), 61.1, 52.2, 14.4; $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -115.3; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{FNa}$ [(M+Na) $^+$] 322.1219; znaleziono 322.1216

N-Moc (E)-2-(4-Trifluorometylopfenyl)-1-fenylbut-2-en-1-amina (133l)



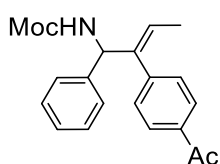
Metoda A, wydajność: 118.6 mg (94%) wychodząc z 102.2 mg (0.36 mmol) karbaminianu **122a**; wosk; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.34 – 7.17 (m, 5H), 7.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.88 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.58 – 5.52 (m, 1H), 5.08 – 4.99 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 142.2, 140.5, 139.8, 129.6, 129.7 i 129.4, 129.0 i 128.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.2$ Hz), 128.6, 127.7, 127.1, 128.2 i 125.5 i 122.8 i 120.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 272$ Hz), 125.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.9$ Hz), 124.8, 60.9, 52.3, 14.4; $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -62.6; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{F}_3\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 372.1187; znaleziono 372.1185

N-Moc (E)-2-(4-Cyjanofenyl)-1-fenylbut-2-en-1-amina (133m)



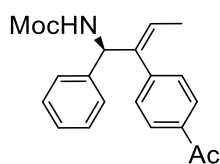
Metoda A, wydajność: 96.7 mg (86%) wychodząc z 103.9 mg (0.37 mmol) karbaminianu **122a**; żółtawe ciało stałe, t.t. 102.9 – 103.3 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.33 – 7.22 (m, 3H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.89 (br q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.56 – 5.47 (m, 1H), 5.08 – 4.99 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 143.7, 140.3, 139.4, 132.0, 130.0, 128.7, 127.8, 127.2, 124.9, 118.7, 110.9, 60.8, 52.3, 14.4; FTIR (film) ν : 3331, 2228, 1705, 1520, 1236, 703 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 329.1266; znaleziono 329.1263

***N*-Moc (*E*)-2-(4-Acylofenylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina (**133n**)**

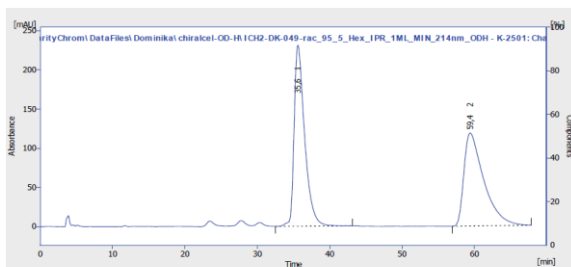


Metoda A, wydajność: 111.8 mg (99%) wychodząc z 98.3 mg (0.35 mmol) karbaminianu **122a**; żółtawy olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.33 – 7.18 (m, 4H), 7.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.86 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 197.7, 156.0, 143.6, 140.8, 139.9, 135.8, 129.4, 128.6, 128.2, 127.6, 127.2, 124.6, 60.9, 52.2, 26.5, 14.5; FTIR (film) ν : 3333, 2951, 2919, 1721, 1683, 1267, 703 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 346.1419; znaleziono 346.1409; HPLC dla racemicznej próbki: (Chiralcel[®] OD-H, heksan:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, det. 214 nm) R_t 35.6 min (*S*-enancjomer), R_t 59.4 min (*R*-enancjomer)

***N*-Moc (*S,E*)-2-(4-Acylofenylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina ((*S*)-**133n**)**

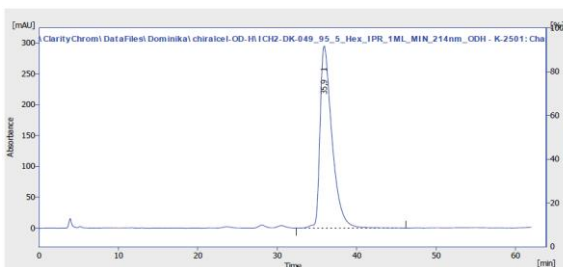


Metoda A, wydajność: 41.9 mg (74%) wychodząc z karbaminianu (**S**)-**133n** (50 mg, 0.36 mmol); olej; $[\alpha]_D^{24}$ -64.3 (c 4.8, CHCl_3); HPLC (Chiralcel[®] OD-H, heksan:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, det. 214 nm): R_t = 35.9 min; *ee* 99%



Result Table (Local - C:\ClarityChrom\DataFiles\Dominika\chiralcel-OD-H\IC12-DK-049-rac_95_5_Hex_1PR_1ML_MIN_214nm_ODH - K-2501: Channel 1)

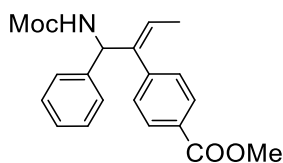
Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	WIS [min]	Compound Name
1	25,000	235,585	291,057	50,8	46,0	1,50
2	58,417	22949,601	118,775	49,2	34,0	2,83
Total	46007,505	349,631	100,0	100,0		



Result Table (Local - C:\ClarityChrom\DataFiles\Dominika\chiralcel-OD-H\IC12-DK-049_95_5_Hex_1PR_1ML_MIN_214nm_ODH - K-2501: Channel 1)

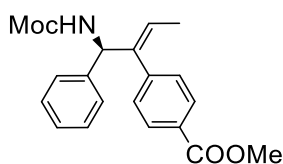
Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	WIS [min]	Compound Name
1	25,000	30964,325	295,008	100,0	100,0	1,55
Total	25,000	30964,325	295,008	100,0	100,0	

N-Moc (E)-2-(4-Metoksykarbonylofenylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina (133o)

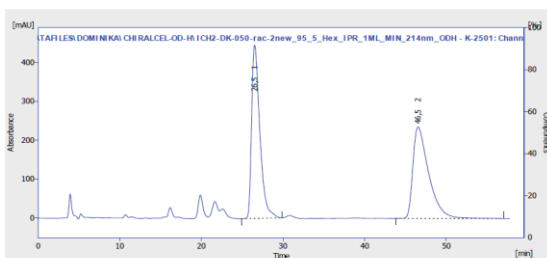


Metoda A, wydajność: 72.4 mg (63%) wychodząc z 95.7 mg (0.34 mmol) karbaminianu **122a**; żółtawy olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.31 – 7.16 (m, 5H), 7.06 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.85 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 1.56 (dd, $J = 6.9, 1.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) 166.9, 156.0, 143.3, 140.8, 139.9, 129.4, 129.3, 128.9, 128.6, 127.6, 127.1, 124.5, 60.9, 52.0, 14.5; FTIR (film) ν : 3341, 2952, 2925, 1722, 1277, 702 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 362.1368; znaleziono 362.1368; HPLC dla racemicznej próbki: (Chiralcel[®] OD-H, heksan:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, det. 214 nm) R_t 26.5 min (*S*-enancjomer), R_t 46.6 min (*R*-enancjomer).

N-Moc (S,E)-2-(4-Metoksykarbonylofenylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina ((S)-133o)

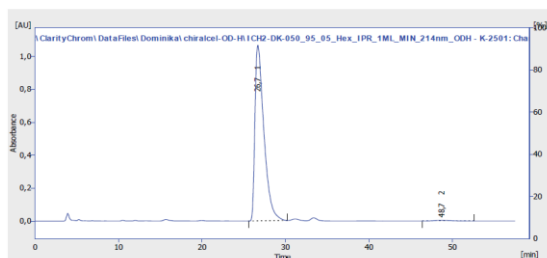


Metoda A, wydajność: 39.3 mg (72%) wychodząc z karbaminianu (**S**)-**122a** (58.4 mg, 0.32 mmol); olej; $[\alpha]_D^{24}$ –59.1 (c 3.7, CHCl_3); HPLC (Chiralcel[®] OD-H, heksan:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, det. 214 nm): R_t = 26.68 min; *ee* 98.6%



Result Table (Uncal - C:\ClarityChrom\DATAFILES\DOMENKA\CHIRALCEL-OD-H1CH2-DK-050-rac-2new_95_5_Hex_IPR_1ML_MIN_214nm_ODH - K-2501: Channel J)

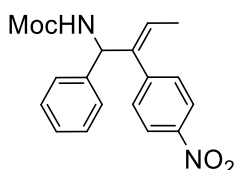
Reten. Time [min]	Area [mAU]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	WWS [min]	Compound Name
26,533	31173,270	440,252	49,7	65,5	1,05	
46,550	31694,521	234,909	50,3	34,5	2,02	
Total	62867,791	675,161	100,0	100,0		



Result Table (Uncal - C:\ClarityChrom\DATAFILES\DOMENKA\CHIRALCEL-OD-H1CH2-DK-050-rac-2new_95_5_Hex_IPR_1ML_MIN_214nm_ODH - K-2501: Channel J)

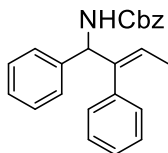
Reten. Time [min]	Area [mAU]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	WWS [min]	Compound Name
26,533	7061,725	100,279	99,3	99,6	1,13	
46,550	262,996	4,362	1,7	0,4	2,00	
Total	8028,721	104,641	100,0	100,0		

N-Moc (E)-2-(4-Nitrofenylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina (133p)



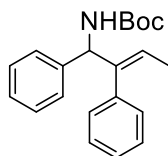
Metoda A, wydajność: 90.3 mg (79%) wychodząc z 99.9 mg (0.35 mmol) karbaminianu **122a**; żółtawe ciało stałe, t.t. 154.0 – 154.9 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 – 8.05 (m, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 3H), 7.23 – 7.13 (m, 4H), 5.93 (qd, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 5.54 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.10 – 4.97 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156.1, 147.0, 145.9, 140.1, 139.4, 130.2, 128.8, 128.0, 127.3, 125.2, 123.5, 60.9, 52.4, 14.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₁₈H₁₈N₂O₄Na [(M+Na)⁺] 349.1149; znaleziono 349.1137

N-Cbz (E)-1,2-Difenylobut-2-en-1-amina (134a)



Metoda A, wydajność: 92.1 mg (89%) wychodząc z 107.1 mg (0.30 mmol) bromku winylu **122b**; olej; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.27 (m, 11H), 6.19 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.22 – 5.08 (m, 2H), 1.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 155.4, 138.8, 136.3, 128.64, 128.59, 128.56, 128.4, 127.9, 127.5, 126.9, 126.7, 125.9, 74.7, 67.1, 16.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₂₄H₂₃NO₂Na [(M+Na)⁺] 380.1626; znaleziono 380.1621

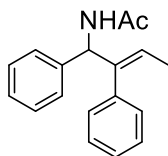
N-Boc (E)-1,2-Difenylobut-2-en-1-amina (134b)



Metoda A, wydajność: 40.3 mg (50%) wychodząc z 82 mg (0.12 mmol) bromku winylu **122c**; wosk; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mieszanina rotamerów w stosunku ~1:2) δ 7.37 – 6.95 (m, 10H), 6.17 (q, *J* = 6.5 Hz, 0.7×1H), 5.80 (q, *J* = 6.8 Hz, 0.3×1H), 5.60 – 5.45 (m, 0.7×1H i 0.3×1H), 5.28 – 5.17 (m, 0.7×1H), 4.93 – 4.84 (m, 0.3×1H), 1.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 0.7×3H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.3×3H), 1.47 (s, 0.7×9H), 1.42 (s, 0.3×9H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, mieszanina rotamerów) δ 154.9, 140.9, 139.4, 138.4, 129.4, 129.2, 128.7, 128.5, 128.2, 127.9, 127.30, 127.27, 127.0, 126.8, 126.5, 123.9, 80.6, 61.3, 28.5,

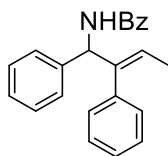
16.7, 14.6; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{21}H_{25}NO_2Na$ $[(M+Na)^+]$ 346.1783; znaleziono 346.1775

N-Ac (E)-1,2-Difenylobut-2-en-1-amina (134d)



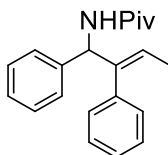
Metoda A, wydajność: 38.7 mg (85%) wychodząc z 45.8 mg (0.17 mmol) bromku winylu **122e**; olej; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), mieszanina rotamerów w stosunku ~1:1) δ 7.39 – 6.96 (m, 10H), 6.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.7×1H), 6.17 (q, $J = 6.5$ Hz, 0.7×1H), 5.92 – 5.83 (m, 1.3×1H), 5.78 (q, $J = 6.8$ Hz, 0.3×1H), 2.07 (s, 0.7×3H), 1.97 (s, 0.3×3H), 1.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 0.7×3H), 1.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.3×3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, mieszanina rotamerów) δ 169.1, 168.9, 141.0, 140.3, 138.7, 138.1, 129.1, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.7, 127.3, 127.2, 127.1, 127.0, 126.7, 124.2, 59.5, 59.2, 23.3, 16.6, 14.5; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{18}H_{19}NONa$ $[(M+Na)^+]$ 288.1364; znaleziono 288.1357

N-Bz (E)-1,2-Difenylobut-2-en-1-amina (134e)



Metoda A, wydajność: 57.6 mg (73%) wychodząc z 78.1 mg (0.24 mmol) bromku winylowego **122f**; воск; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), mieszanina rotamerów w stosunku ~ 2:1) δ 7.91 – 7.06 (m, 15H), 6.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.73×1H), 6.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.37×1H), 6.26 (q, $J = 6.5$ Hz, 0.73×1H), 6.13 – 6.04 (m, 0.73×1H i 0.37×1H) 5.88 (q, $J = 6.9$ Hz, 0.37×1H), 1.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 0.73×3H), 1.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.37×3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, mieszanina rotamerów) δ 166.3, 166.2, 140.9, 140.2, 138.7, 138.1, 134.5, 134.0, 131.8, 131.4, 129.2, 128.64, 128.61, 128.52, 128.46, 128.4, 128.24, 128.21, 127.8, 127.5, 127.4, 127.2, 127.14, 127.10, 126.9, 126.7, 126.5, 124.5, 59.8, 59.6, 16.6, 14.5; FTIR (film) ν : 3302, 3060, 3029, 1637, 1526, 1488, 798 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{23}H_{21}NONa$ $[(M+Na)^+]$ 350.1521; znaleziono 350.1510

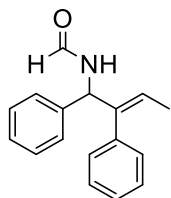
N-Piv (E)-1,2-Difenylobut-2-en-1-amina (134f)



Metoda A, wydajność: 43.6 mg (67%) wychodząc z 65.4 mg (0.21 mmol) bromku winylowego **122g**; żółtawe ciało stałe, t.t. 165.5 – 166.9 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, mieszanina rotamerów w stosunku ~1:1) δ 7.43 – 6.98 (m, 10H), 6.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.6×1H), 6.15 (q, $J = 6.5$ Hz, 0.6×1H), 5.94 – 5.81 (m, 1.4×1H), 5.71 (q, $J = 6.8$ Hz, 0.4×1H), 1.81 (d, $J = 6.5$ Hz, 0.6×3H), 1.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.4×3H), 1.27 (s, 0.6×9H), 1.13 (s, 0.4×9H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, mieszanina rotamerów)

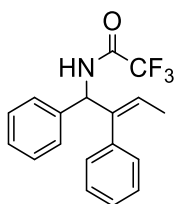
δ 177.5, 177.2, 141.4, 140.7, 139.2, 138.3, 129.3, 128.70, 128.68, 128.6, 128.3, 127.8, 127.4, 127.34, 127.26, 127.2, 126.7, 124.5, 59.2, 59.0, 39.0, 38.8, 27.65, 27.59, 16.7, 14.7; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{21}H_{25}NONa$ $[(M+Na)^+]$ 330.1834; znaleziono 330.1823

***N*-Formylo-(*E*)-1,2-difenylobut-2-en-1-amina (134g)**



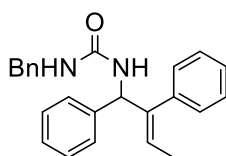
Metoda A, wydajność: 73.2 mg (97%) wychodząc z 76.0 mg (0.3 mmol) bromki winylowego **122h**; ciało stałe, t.t. 78.7–79.5 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 – 8.28 (m, 1H), 7.43 – 7.28 (m, 10H), 6.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.92 – 5.84 (m, 2H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 160.3, 140.6, 139.8, 137.8, 129.3, 128.5, 128.2, 127.5, 127.21, 127.18, 124.9, 57.9, 14.6; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{17}H_{17}NONa$ $[(M+Na)^+]$ 274.1208; znaleziono 274.1216

***N*-TFA (*E*)-1,2-Difenylobut-2-en-1-amina (134h)**



Metoda A, wydajność: 50.6 mg (83%) wychodząc z 61.3 mg (0.19 mmol) bromku winylowego **122i**; żółtawe ciało stałe, t.t. 83.5 – 85.5 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.16 (m, 8H), 7.05 – 6.92 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.91 – 5.75 (m, 2H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -75.8; ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.6 i 156.2 i 155.9 i 155.5 (q, J_{C-F} = 37.1 Hz), 139.5, 138.2, 137.1, 129.1, 128.8, 128.4, 128.1, 127.5, 127.1, 125.6, 120.1 i 117.3 i 114.4 i 111.5 (q, J_{C-F} = 288 Hz), 59.7, 29.7, 14.5; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{18}H_{16}NONa$ $[(M+Na)^+]$ 342.1082; znaleziono 342.1089

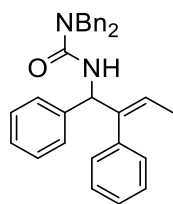
***N*-Bn (*E*)-1,2-Difenylobut-2-en-1-amina (134i)**



Metoda A, wydajność: 121 mg (80%) wychodząc z 153 mg (0.34 mmol) bromku winylowego **122j**; wosk; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, mieszanina rotamerów w stosunku ~ 1:2) δ 7.30 – 7.07 (m, 14H), 6.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.99 (q, J = 6.2 Hz, 1.7×3H), 5.82 (s, 0.4×1H), 5.71 (q, J = 6.8 Hz, 0.3×1H), 5.63 (d, J = 8.0 Hz, 0.7×11H), 5.55 (d, J = 6.7 Hz, 0.3×1H), 5.32 (s, 0.4×1H), 4.27 – 4.12 (m, 2H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 0.66×3H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 0.33×3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, mieszanina rotamerów) δ 157.6, 141.8, 140.8, 139.7, 139.2, 139.0, 138.2, 129.7, 129.1, 128.5, 128.4, 128.31, 128.26, 128.0, 127.4, 127.25, 127.16, 127.11, 127.07, 127.0, 126.8, 126.7, 126.1, 124.0, 60.65, 60.58, 44.3, 44.2, 16.5; HRMS

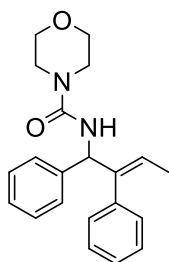
(ESI-TOF) m/z dla $C_{24}H_{24}N_2ONa$ $[(M+Na)^+]$ 379.1786;
znaleziono 379.1781

***N,N*-Dibenzyl-*(E)*-1,2-difenylobut-2-en-1-amina (134j)**



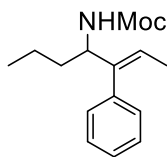
Metoda A, wydajność: 120.7 mg (80%) wychodząc z 153.0 mg (0.34 mmol) bromku winylowego **122k**; wosk; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, mieszanina rotamerów w stosunku ~ 1:2) δ 7.41 – 7.14 (m, 17H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 7.02 – 6.98 (m, 1H), 6.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.10 (q, J = 6.5 Hz, 0.7×1H), 5.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.59 (q, J = 6.8 Hz, 0.3×1H), 5.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.64 – 4.53 (m, 2.5×4H), 4.53 – 4.37 (m, 1.5×4H), 1.78 (d, J = 6.4 Hz, 0.66×3H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 0.33×3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, mieszanina rotamerów) δ 157.2, 157.1, 142.0, 141.3, 139.6, 138.1, 137.7, 137.5, 129.8, 129.6, 129.1, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 127.40, 127.38, 127.34, 127.25, 126.84, 126.78, 126.75, 126.7, 126.4, 126.3, 123.9, 61.0, 60.5, 50.8, 50.7, 16.5; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{31}H_{30}N_2ONa$ $[(M+Na)^+]$ 469.2256; znaleziono 469.2244

***(E)*-N-1,2-Difenylobut-2-en-1-morfolino-4-karboksamid (134k)**



Metoda A, wydajność: 120.7 mg (80%) wychodząc z 153.0 mg (0.34 mmol) bromku winylowego **122l**; wosk; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, mieszanina rotamerów w stosunku ~ 1:1) δ 7.40 – 7.14 (m, 8H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 6.18 (q, J = 6.5 Hz, 0.4×1H), 5.79 (q, J = 7.3, 6.4 Hz, 1+0.6×1H), 5.16 (d, J = 8.2 Hz, 0.4×1H), 4.73 (d, J = 7.5 Hz, 0.6×11H), 3.74 – 3.67 (m, 2H), 3.66 – 3.59 (m, 2H), 3.45 – 3.37 (m, 2H), 3.34 – 3.19 (m, 2H), 1.81 (d, J = 6.4 Hz, 0.33×3H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 0.66×3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, mieszanina rotamerów) δ 156.6, 156.4, 141.6, 141.0, 139.5, 138.3, 129.4, 129.1, 128.4, 128.3, 128.0, 127.6, 127.2, 127.1, 126.9, 126.8, 126.6, 123.9, 66.37, 66.35, 60.6, 60.4, 44.0, 43.9, 16.5; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{21}H_{24}N_2O_2Na$ $[(M+Na)^+]$ 359.1735; znaleziono 359.1729

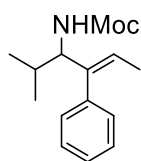
***N*-Moc *(E)*-3-Fenylhept-2-en-4-amina (SI-12)**



Metoda A, wydajność: 92.2 mg (74%) wychodząc z 100.0 mg (0.4 mmol) bromku winylowego **SI-7**; woskowate ciało stałe; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$, 80 °C) δ 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.62 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.38 – 1.16 (m, 4H), 0.76 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $DMSO-d_6$, 80 °C) δ 155.6, 143.6, 129.1, 128.5, 127.0, 123.0, 120.8, 58.9, 52.8, 36.2, 19.4,

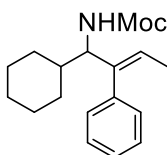
14.4, 13.9; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{15}H_{21}NO_2Na$ $[(M+Na)^+]$ 270.1470; znaleziono 270.1472

***N*-Moc (*E*)-2-Metylo-4-fenylheks-4-en-3-amina (SI-13)**



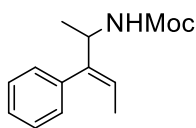
Metoda A, wydajność: 78.5 mg (79%) wychodząc z 100.0 mg (0.4 mmol) bromku winylowego **SI-8**; białe ciało stałe, t.t. 69.6 – 71.5 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 5.64 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.21 – 4.08 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.64 – 1.53 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.6, 141.0, 138.8, 129.1, 128.2, 126.8, 123.1, 63.0, 52.0, 29.8, 20.3, 14.2; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{15}H_{21}NO_2Na$ $[(M+Na)^+]$ 270.1470; znaleziono 270.1468

***N*-Moc (*E*)-1-Cykloheksylo-2-fenylbut-2-en-1-amina (SI-14)**



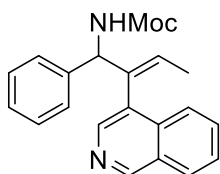
Metoda A, wydajność: 92.2 mg (93%) wychodząc z 100.0 mg (0.34 mmol) bromku winylu **SI-9**; olej; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 6.94 (s, 0.2×1H), 6.71 (s, 0.8×1H), 5.96 (q, $J = 6.4$ Hz, 0.2×1H), 5.62 (q, $J = 6.9$ Hz, 0.8×1H), 3.53 (s, 0.66×3H), 3.51 (s, 0.33×3H), 1.80 – 1.74 (m, 0.4×1H), 1.72 – 1.49 (m, 7H), 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.66×3H), 1.32 – 1.21 (m, 1H), 1.19 – 0.99 (m, 2H), 0.97 – 0.83 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, $DMSO-d_6$) δ 155.4, 142.3, 140.0, 129.1, 128.5, 127.0, 122.3, 62.4, 51.5, 30.7, 28.5, 26.4, 26.0, 14.4; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{18}H_{25}NO_2Na$ $[(M+Na)^+]$ 310.1783; znaleziono 310.1788

***N*-Moc (*E*)-3-Fenylpent-3-en-2-amina (SI-15)**



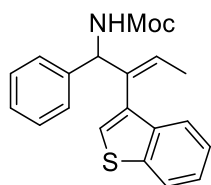
Metoda A, wydajność: 90.6 mg (92%) wychodząc z 100.0 mg (0.19 mmol) bromku winylowego **SI-10**; białe ciało stałe, t.t. 67.9 – 69.8 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 5.71 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.1, 143.3, 138.5, 129.2, 128.2, 126.9, 121.7, 52.7, 51.9, 20.8, 14.2; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{13}H_{17}NO_2Na$ $[(M+Na)^+]$ 242.1157; znaleziono 242.1160

***N*-Moc (*E*)-2-(Izochinolin-4-yl)-1-fenylbut-2-en-1-amina (135a)**



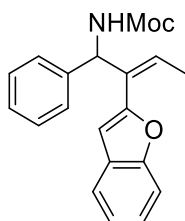
Metoda A, wydajność: 69.6 mg (59%) wychodząc z 101.6 mg (0.36 mmol) karbaminianu **122a** i 4-(4,4,5,5-tetrametylo-1,3,2-dioksaborolan-2-ylo)izochinoliny; białe ciało stałe, t.t. 162.7-163.5 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , mieszanina rotamerów w stosunku ~ 1:1) δ 9.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.17 – 7.48 (m, 5H), 7.32 – 7.04 (m, 5H), 6.27 (q, $J = 6.8$ Hz, 0.55×1H), 6.15 (q, $J = 6.8$ Hz, 0.42×1H), 5.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.33×1H), 5.45 (br s, 1H), 5.29 (br s, 0.43×1H), 3.71 (s, 1.72×3H), 3.59 (s, 1.29×3H), 1.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 2.33×3H), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.42×3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mieszanina rotamerów) δ 156.2, 156.0, 152.0, 151.8, 143.3, 143.0, 139.7, 139.4, 136.7, 134.7, 130.6, 130.5, 128.7, 128.5, 128.3, 127.97, 127.95, 127.7, 127.53, 127.50, 127.1, 126.7, 125.0, 124.8, 124.3, 61.7, 61.3, 52.3, 14.7, 14.4; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ [(M+H) $^+$] 333.1613; znaleziono 333.1603

N-Boc (E)-2-(Benzo[b]tiofen-3-ylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina (135b)



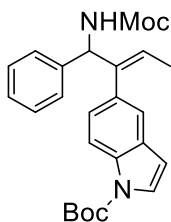
Metoda A, wydajność: 112.9 mg (94%) wychodząc z 101.3 mg (0.36 mmol) karbaminianu **122a** i kwasu benzo[b]tiofen-3-yloboronowego; brązowe ciało stałe, t.t. 137.4 – 138.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.89 – 7.81 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.41 – 7.21 (m, 7H), 6.70 (s, 1H), 6.16 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.16 (br s, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 155.9, 140.0, 139.4, 138.5, 135.0, 132.9, 128.3, 127.3, 126.8, 124.1, 124.0, 123.9, 122.7, 122.3, 61.0, 52.0, 14.6; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 360.1017; znaleziono 360.1034

N-Boc (Z)-2-(Benzofuran-2-ylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina (135c)



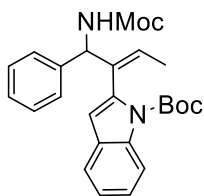
Metoda A, wydajność: 80.2 mg (68%) wychodząc z 104.0 mg (0.37 mmol) karbaminianu **122a** i kwasubenzofuran-2-yloboronowego; brązowe ciało stałe, t.t. 116.8 – 117.3 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26 – 7.11 (m, 5H), 7.06 – 6.92 (m, 5H), 6.40 (s, 1H), 6.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.71 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 1.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 155.9, 154.24, 154.20, 141.0, 131.1, 129.2, 128.34, 128.31, 127.1, 126.7, 124.3, 122.7, 120.9, 110.9, 106.2, 58.8, 51.6, 15.1; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 344.1263; znaleziono 344.1269

N-Boc (E)-5-(1-((Metoksykarbonylo)amino)-1-fenylobut-2-en-2-ylo)-1H-indol (135d)



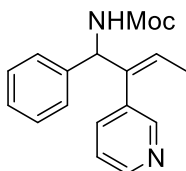
Metoda A, wydajność: 138.7 mg (93%) wychodząc z 97.8 mg (0.34 mmol) karbaminianu **122a** i N-Boc 5-(4,4,5,5-tetrametylo-1,3,2-dioksaborolan-2-ylo)-1H-indolu; białe ciało stałe, t.t. 61.5 – 63.4 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.13 (m, 6H), 6.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.85 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.66 (s, 9H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.1, 149.7, 141.6, 140.6, 134.2, 132.4, 130.5, 128.4, 127.3, 127.1, 126.1, 125.7, 124.2, 121.5, 114.8, 107.4, 83.7, 61.4, 52.2, 28.2, 14.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₂₅H₂₈N₂O₄Na [(M+Na)⁺] 443.1947; znaleziono 443.1944

N-Boc (Z)-2-(1-((Metoksykarbonylo)amino)-1-fenylobut-2-en-2-ylo)-1H-indol (135e)



metoda A, wydajność: 123.1 mg (83%) wychodząc z 100.0 mg (0.35 mmol) karbaminianu **122a** i kwasu N-Boc 1H-indol-2-iloaboronowego; olej; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C, mieszanina rotamerów w stosunku ~ 1:1) δ 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.5×1H), 7.66 (s, 0.5×1H), 7.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.5×1H), 7.38 – 7.12 (m, 7H), 6.20 (s, 0.5×1H), 6.08 (q, *J* = 6.5 Hz, 0.5×1H), 5.54 (d, *J* = 9.3 Hz, 0.5×1H), 5.47 (d, *J* = 9.1 Hz, 0.5×1H), 3.58 (s, 0.5×3H), 3.45 (s, 0.5×3H), 1.72 (d, *J* = 6.5 Hz, 0.5×3H), 1.61 (s, 9H), 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.5×3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C, mieszanina rotamerów) 155.5, 149.1, 140.9, 139.0, 135.6, 135.6, 128.9, 128.4, 127.8, 127.5, 127.0, 126.9, 126.4, 124.8, 123.3, 122.0, 119.8, 114.7, 109.8, 83.6, 61.6, 59.0, 51.1, 50.8, 27.2, 15.9, 14.2; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₂₅H₂₈N₂O₄Na [(M+Na)⁺] 443.1947; znaleziono 443.195

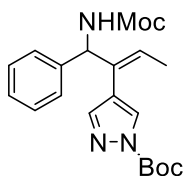
N-Moc (E)-1-Fenylo-2-(pirydyn-3-ylo)but-2-en-1-amina (135f)



Metoda B, wydajność: 41.4 mg (83%) wychodząc z 50.1 mg (0.176 mmol) karbaminianu **122a** i 3-(4,4,5,5-tetrametylo-1,3,2-dioksaborolan-2-ylo)pirydyny ; olej; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.45 – 8.37 (m, 1H), 8.24 – 8.16 (m, 1H), 7.34 – 7.10 (m, 7H), 5.92 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.22 (br s, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 156.0, 150.2, 148.3, 139.6, 138.2, 136.5, 134.0, 128.7, 127.7, 127.1, 125.7, 123.1, 74.9, 60.8, 52.3, 24.8, 14.4; HRMS

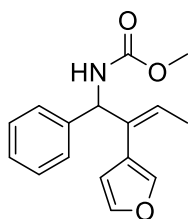
(ESI-TOF) m/z dla $C_{17}H_{19}N_2O_2$ $[(M+H)^+]$ 283.1439; znaleziono 283.1447

***N*-Boc (*E*)-4-(1-((metoksykarbonylo)amino)-1-fenylbut-2-en-2-yl)-1*H*-pirazol (135g)**



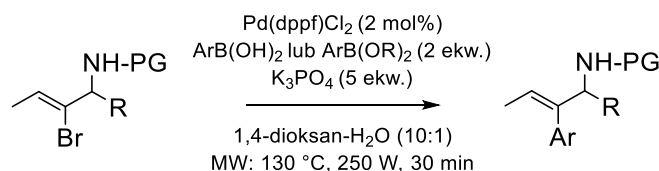
Metoda A, wydajność: 80.2 mg (68%) wychodząc z 104 mg (0.37 mmol) karbaminianu **122a** i *N*-Boc 4-(4,4,5,5-tetrametylo-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1*H*-pirazolu; olej; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 1H), 7.43 – 7.22 (m, 7H), 5.90 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.62 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.1, 147.5, 144.1, 140.0, 130.7, 128.9, 128.7, 127.7, 127.0, 126.4, 120.4, 85.5, 60.5, 52.3, 27.9, 26.9, 14.8; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{20}H_{25}N_3O_4Na$ $[(M+Na)^+]$ 394.1743; znaleziono 394.1730

***N*-Moc (*Z*)-2-(Furan-3-yl)-1-fenylbut-2-en-1-amina (135h)**



Metoda B, wydajność: 43.8 mg (92%) wychodząc z 50.5 mg (0.176 mmol) karbaminianu **122a** i 2-(furan-3-yl)-4,4,5,5-tetrametylo-1,3,2-dioksaborolanu; brązowe ciało stałe, t.t. 65.8 – 66.8 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 – 7.20 (m, 6H), 7.08 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.82 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.2, 142.4, 140.7, 140.6, 131.9, 128.5, 127.4, 126.9, 125.8, 121.1, 111.2, 60.5, 52.2, 29.7, 14.8; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{16}H_{17}NO_3Na$ $[(M+Na)^+]$ 294.1118; znaleziono 294.1106

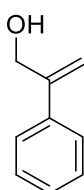
4.10. Reakcja sprzęgania Suzukiego-Miyary pochodnych 2-bromoalliloamin z kwasami aryloboronowymi



Procedura ogólna: Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (2 mol%, 29.8 mg, 36.5 μmol), kwas aryloboronowy lub jego pinakolinowy ester (3.65 mmol, 2 ekw.), *N*-zabezpieczoną alliloaminę (1.83 mmol) i K₃PO₄ (5 ekw., 1.937 g, 9.13 mmol) umieszczono w naczyniu reakcyjnym po czym odgazowano i zargonowano. Proces powtórzono trzy razy. Następnie dodano odgazowany dioksan (9 mL) i

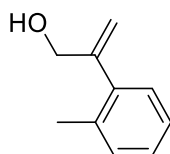
wodę (1 mL), a mieszaninę ogrzewano w reaktorze mikrofalowym (w warunkach: temp. 130 °C; moc: 250 W; czas reakcji: 30 min). Po odparowaniu rozpuszczalnika, surowy produkt oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej typu „flash” na żelu krzemionkowym w układzie heksan/octan etylu jako eluencie (5-30% octan etylu w heksanie).

2-Fenyloprop-2-en-1-ol (156a)



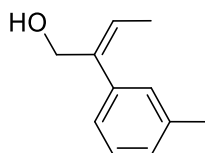
Wydajność: 316.8 mg (65%) wychodząc z 500 mg (3.65 mmol) alkoholu 2-bromoallilowego; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 3H), 5.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 147.3, 138.5, 128.5, 127.9, 126.1, 112.6, 65.1; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 304.1313; znaleziono 304.1306.

2-(*o*-Tolilo)prop-2-en-1-ol (156b)



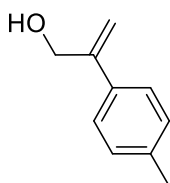
Wydajność: 132.7 mg (49%) wychodząc z 250.0 mg (1.83 mmol) alkoholu 2-bromoallilowego; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.24 – 7.10 (m, 4H), 5.50 – 5.47 (m, 1H), 5.07 – 5.04 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 149.0, 139.6, 135.5, 130.2, 128.7, 127.5, 125.6, 113.2, 66.1, 19.7; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$ [M] 148.0888; znaleziono 148.0889.

2-(*m*-Tolilo)prop-2-en-1-ol (156c)



Wydajność: 137.6 mg (51%) wychodząc z 250.0 mg (1.83 mmol) alkoholu 2-bromoallilowego; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.28 – 7.23 (m, 3H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 5.47 – 5.44 (m, 1H), 5.34 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 147.4, 138.5, 138.1, 128.7, 128.4, 126.8, 123.2, 112.4, 65.1, 21.5; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$ [M] 148.0888; znaleziono 148.0893.

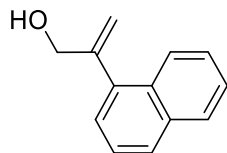
2-(*p*-Tolilo)prop-2-en-1-ol (156d)



Wydajność: 170.6 mg (63%) wychodząc z 250.0 mg (1.83 mmol) alkoholu 2-bromoallilowego; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.20 – 7.14

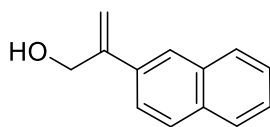
(m, 2H), 5.44 (s, 1H), 5.33 – 5.28 (m, 1H), 4.53 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 147.1, 137.8, 135.5, 129.2, 125.9, 111.8, 65.1, 21.1; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$ [M] 148.0888; znaleziono 148.0891.

2-(Naftalen-1-ylo)prop-2-en-1-ol (156e)



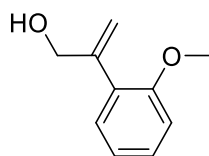
Wydajność: 201.0 mg (60%) wychodząc z 250.0 mg (1.83 mmol) alkoholu 2-bromoallilowego; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.07 – 8.01 (m, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.83 – 7.80 (m, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 3H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 5.72 (q, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.28 (q, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 147.8, 137.9, 133.7, 131.5, 128.4, 127.9, 127.7, 126.1, 125.9, 125.7, 125.4, 125.2, 114.9, 66.8; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}$ [M] 148.0888; znaleziono 148.0893

2-(Naftalen-2-ylo)prop-2-en-1-ol (156f)



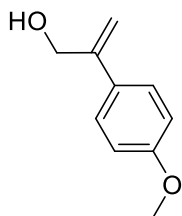
Wydajność: 174 mg (52%) wychodząc z 250 mg (1.83 mmol) alkoholu 2-bromoallilowego; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , mieszanina rotamerów w stosunku ~ 1:2) 7.90 – 7.78 (m, 4H), 7.51 – 7.42 (m, 3H), 5.72 – 5.69 (m, 0.3 \times 1H), 5.63 (s, 0.6 \times 1H), 5.47 – 5.44 (m, 0.6 \times 1H), 5.28 – 5.25 (m, 0.3 \times 1H), 4.66 (s, 0.66 \times 2H), 4.47 (s, 0.33 \times 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mieszanina rotamerów) δ 147.8, 147.0, 137.9, 135.6, 133.7, 133.3, 133.0, 131.5, 128.7, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.6, 126.3, 126.1, 125.9, 125.7, 125.4, 125.2, 124.8, 124.3, 114.9, 113.3, 66.8, 65.1

2-(*o*-Metoksyfenylo)prop-2-en-1-ol (156g)



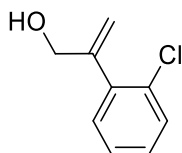
Wydajność: 218.3 mg (73%) wychodząc z 250.0 mg (1.83 mmol) alkoholu 2-bromoallilowego; wosk; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , mieszanina rotamerów w stosunku ~ 1:2) δ 7.94 – 7.85 (m, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 1H), 7.10 – 6.89 (m, 1H), 5.90 (s, 0.3 \times 1H), 5.61 – 5.57 (m, 0.5 \times 1H), 5.29 – 5.24 (m, 1H), 4.95 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 3.93 (s, 0.5 \times 3H), 3.87 (s, 0.5 \times 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , mieszanina rotamerów) δ 164.4, 156.9, 146.6, 136.7, 132.3, 130.4, 128.7, 121.1, 120.6, 112.9, 110.7, 109.8, 64.3, 55.5, 55.4; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ [M] 164.0837; znaleziono 164.0835.

2-(*p*-Metoksyfenylo)prop-2-en-1-ol (156h)



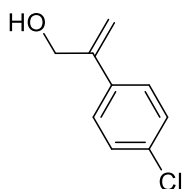
Wydajność: 223.8 mg (75%) wychodząc z 250.0 mg (1.83 mmol) alkoholu 2-bromoallilowego; białe ciało stałe, t.t. 68.8-68.9 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.39 (m, 2H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 5.41 – 5.38 (m, 1H), 5.27 – 5.25 (m, 1H), 4.52 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 146.6, 130.9, 127.2, 113.9, 111.1, 65.2, 55.3 HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ [M] 164.0837; znaleziono 168.083.

2-(*o*-Chlorofenylo)prop-2-en-1-ol (156i)



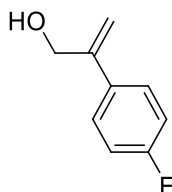
Wydajność: 141.8 mg (46%) wychodząc z 250.0 mg (1.83 mmol) alkoholu 2-bromoallilowego; olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 3H), 5.55 – 5.52 (m, 1H), 5.17 – 5.15 (m, 1H), 4.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 147.8, 139.0, 132.4, 130.8, 129.6, 128.9, 126.7, 115.3, 65.3; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_9\text{H}_9\text{OCl}$ [M] 168.0342; znaleziono 168.0341.

2-(*p*-Chlorofenylo)prop-2-en-1-ol (156j)



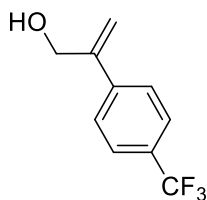
Wydajność: 176.2 mg (57%) wychodząc z 250.0 mg (1.83 mmol) alkoholu 2-bromoallilowego; olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.36 (m, 2H), 7.32 – 7.29 (m, 2H), 5.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.35 (q, J = 1.3 Hz, 1H), 4.51 – 4.47 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146.1, 136.9, 133.8, 128.6, 127.4, 113.3, 64.9; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_9\text{H}_9\text{OCl}$ [M] 168.0342; znaleziono 168.0341.

2-(4-Fluorofenylo)prop-2-en-1-ol (156k)



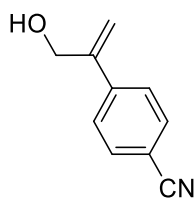
Wydajność: 86.5 mg (82%) wychodząc z 250.0 mg (1.83 mmol) alkoholu 2-bromoallilowego; olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.36 (m, 2H), 7.32 – 7.29 (m, 2H), 5.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.35 (q, J = 1.3 Hz, 1H), 4.51 – 4.47 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 156.9, 146.6, 136.7, 132.4, 130.4, 129.6, 128.8, 121.1, 120.6, 112.9, 110.7, 109.8, 64.3; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_9\text{H}_9\text{OF}$ [M] 152.0637; znaleziono 152.0640.

2-(4-(Trifluorometylo)fenylo)prop-2-en-1-ol (156l)



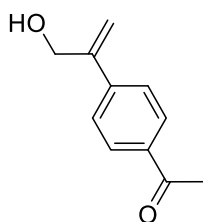
Wydajność: 125.9 mg (34%) wychodząc z 250.0 mg (1.83 mmol) alkoholu 2-bromoallilowego; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62 – 7.59 (m, 2H), 7.58 – 7.54 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.46 (q, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -62.6; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 146.2, 142.1, 130.3 and 130.0 i 129.8 i 129.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.6$ Hz), 126.42, 127.35 i 125.2 and 123.0 i 120.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 271.9$ Hz), 125.5 i 125.44 i 125.41 i 125.38 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz), 114.8, 64.8; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{OF}_3$ [M] 202.0605; znaleziono 202.0613.

4-(3-Hydroksyprop-1-en-2-ylo)benzonitryl (156m)



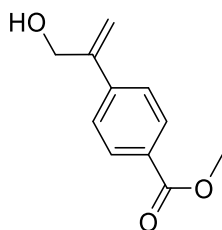
Wydajność: 79.3 mg (27%) wychodząc z 250.0 mg (1.83 mmol) alkoholu 2-bromoallilowego; olej; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.58 – 7.54 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.53 (s, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 145.6, 143.1, 132.1, 126.6, 118.7, 115.7, 111.1, 64.3; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$ [M] 159.0684; znaleziono 159.0682.

1-(4-(3-Hydroksyprop-1-en-2-ylo)fenylo)etan-1-on (156n)



Wydajność: 121.1 mg (38%) wychodząc z 250.0 mg (1.83 mmol) alkoholu 2-bromoallilowego; białe ciało stałe, t.t. 45-46.7 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.98 – 7.94 (m, 2H), 7.59 – 7.55 (m, 2H), 5.61 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.51 – 5.49 (m, 1H), 4.59 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 197.7, 146.4, 143.2, 136.4, 128.6, 126.2, 114.8, 64.7, 26.5; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$ [M] 176.0837; znaleziono 176.0842

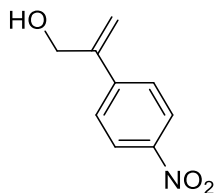
4-(3-Hydroksyprop-1-en-2-ylo)benzoesan metylu (156o)



Wydajność: 57.2 mg (16%) wychodząc z 250.0 mg (1.83 mmol) alkoholu 2-bromoallilowego; białe ciało stałe, t.t. 66.1-68.6 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04 – 8.00 (m, 2H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 5.60 – 5.57 (m, 1H), 5.49 – 5.46 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 166.8,

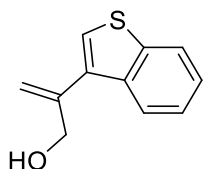
146.4, 143.0, 129.7, 126.0, 114.6, 64.7, 52.1; HRMS (EI) m/z dla $C_{11}H_{12}O_3$ [M] 192.0786; znaleziono 192.0794.

2-(4-Nitrofenylo)prop-2-en-1-ol (156p)



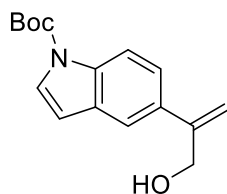
Wydajność: 141.6 mg (43%) wychodząc z 250.0 mg (1.83 mmol) alkoholu 2-bromoallilowego; olej; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 – 8.16 (m, 2H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 5.62 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.56 – 5.52 (m, 1H), 4.56 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 147.3, 145.5, 145.0, 126.9, 123.7, 116.5, 64.7; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_9H_9NO_3$ [M] 179.0582; znaleziono 179.0578

2-(Benzo[*b*]tiofen-3-ylo)prop-2-en-1-ol (157a)



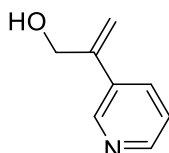
Wydajność: 164.1 mg (47%) wychodząc z 250.0 mg (1.83 mmol) alkoholu 2-bromoallilowego; olej; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 – 7.85 (m, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 1H), 5.58 – 5.55 (m, 1H), 5.43 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 142.6, 140.4, 137.9, 135.2, 124.4, 124.3, 123.2, 123.0, 122.8, 114.4, 66.1; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{11}H_{10}OS$ [M] 190.0452; znaleziono 190.0454.

5-(3-Hydroksyprop-1-en-2-ylo)-1*H*-indolilo-1-carboksylan *t*butylowy (157b)



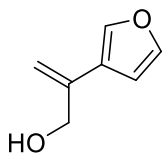
Wydajność: 167.2 mg (33%) wychodząc z 250.0 mg (1.83 mmol) alkoholu 2-bromoallilowego; olej; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 – 8.14 (m, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 5.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.53 – 5.50 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 1.67 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 149.6, 140.4, 135.8, 128.9, 124.6, 123.2, 123.0, 120.4, 118.8, 115.4, 112.9, 84.0, 65.8, 28.2; HRMS (EI) m/z dla $C_{16}H_{19}NO_3$ [M] 273.1365; znaleziono 273.1362.

2-(Pirydyn-3-ylo)prop-2-en-1-ol (157c)



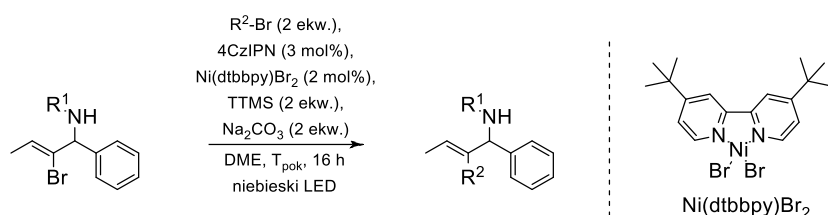
Wydajność: 66.8 mg (27%) wychodząc z 250.0 mg (1.83 mmol) alkoholu 2-bromoallilowego; olej; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 – 8.26 (m, 3H), 7.71 – 7.62 (m, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.42 (s, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 148.2, 147.0, 144.7, 134.5, 133.7, 114.2, 64.1; HRMS (EI) m/z dla C_8H_9NO [M] 135.0684; znaleziono 135.0688.

2-(Furan-3-ylo)prop-2-en-1-ol (157d)



Wydajność: 11.3 mg (5%) wychodząc z 250.0 mg (1.83 mmol) alkoholu 2-bromoalilowego; olej; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 1H), 6.32 – 6.25 (m, 1H), 5.17 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.13 – 5.07 (m, 1H), 4.00 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, C_6D_6) δ 143.2, 139.8, 139.3, 124.5, 109.7, 108.4, 64.6; HRMS (EI m/z dla $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$ [M]) 124.0524; znaleziono 124.0507.

4.11. Fotoredoks/Ni-katalizowane sprzężenie bromków winylowych z bromkami alkilowymi

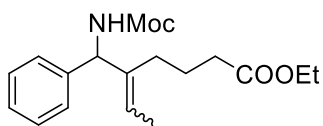


Fotoreaktor: dwie żarówki LED (18×2W, 450-460 nm) i wentylator.

Procedura ogólna: Do 20 mL fiolki odważono $\text{NiBr}_2\text{-dtbbpy}$ ¹² (1.5 mol%, 2.8 mg, 5.8 μmol), 4CzIPN¹³ (3 mol%, 8.3 mg, 10.7 μmol), Na_2CO_3 (2 ekw., 76.5 mg, 0.71 mmol), bromek winylowy (0.35 mmol) oraz bromek alkilowy (jeśli jest ciałem stałym, 2 ekw.). Następnie dodano bezwodny DME (2 mL), bromek alkilowy (jeśli jest ciekły, ale nielotny, 2 ekw.) i $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ (TTMS, 1 ekw., 88.1 mg, 110 μL). Przez mieszaninę przepuszczono strumień argonu (10 min) w celu jej odtlenienia. Lotne bromki alkilowe dawano dopiero po zakończeniu odtleniania.

Uzyskaną mieszaninę naświetlano światłem niebieskim (lampy LED Highgrow LED, 2 sztuki, moc 36W/lampę, 450-460 nm, odległość naczynia reakcyjnego od źródła światła 5 cm, chłodzenie za pomocą wentylatorów z termokontrolorem (ok. 26 °C)). Przebieg reakcji monitorowano za pomocą chromatografii TLC. Kiedy bromek winylowy zaniknął, reakcję przerwano, a mieszaninę reakcyjną zatężono. Pozostałość poddano chromatografii kolumnowej typu „flash” na żelu krzemionkowym.

N-Moc 2-(3-Etoksykarbonylopropylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina (136a)

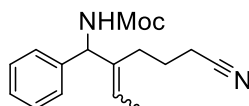


Wydajność: 66.1 mg (59%) wychodząc z 100.2 mg (0.35 mmol) karbaminianu **122a** i 137.6 mg (0.71 mmol) 4-bromobutanianu etylu; olej; mieszanina *E/Z* w stosunku ~ 1:2 (NMR).

Z-izomer: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 3H), 5.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.55 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.08 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.29 – 2.16 (m, 2H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.78 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.73 – 1.57 (m, 2H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 173.7, 156.6, 140.4, 137.4, 128.5, 127.0, 126.0, 123.2, 60.3, 53.7, 52.3, 33.6, 31.4, 23.8, 14.2, 13.5; FTIR (film) ν : 3340, 2979, 2952, 1730, 1525, 1240, 1030, 700 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 342.1681; znaleziono 342.1682.

E-izomer: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 3H), 5.49 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.72 – 1.67 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, cdcl_3) δ 173.5, 156.1, 140.8, 138.8, 128.5, 127.4, 127.2, 122.2, 60.3, 59.7, 52.2, 33.8, 28.0, 23.6, 14.2, 13.3; FTIR (film) ν : 3341, 2982, 2950, 1731, 1527, 1239, 1032, 702 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 342.1681; znaleziono 342.1680.

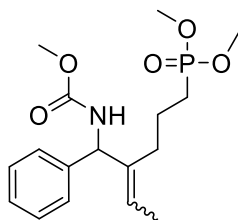
N-Moc 2-(3-Cyjanopropylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina (136b)



Wydajność: 64 mg (66%) wychodząc z 101 mg (0.36 mmol) karbaminianu **122a** i 105.7 mg (0.71 mmol) 4-bromobutanonitrylu; bezbarwny olej; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 $^\circ\text{C}$, mieszanina *E/Z*) δ 7.34 – 7.18 (m, 5H), 5.76 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.25 \times 1H), 5.43 (dq, $J = 13.9, 7.1$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.75 \times 1H), 3.59 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 4.5H), 2.39 (td, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 1.5 \times 1H), 2.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 0.5 \times 1H), 2.16 (m, 1H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 $^\circ\text{C}$, mieszanina *E/Z*) δ 156.0, 155.6, 140.9, 140.4, 138.6, 137.7, 127.8, 127.6, 126.9, 126.5, 126.2, 125.85, 125.75, 123.8, 123.6, 121.6, 121.6, 119.8, 119.7, 119.7, 59.0, 53.2, 51.0, 50.9, 26.9, 26.8, 24.1, 23.5, 15.6, 15.6, 12.7, 12.5; FTIR (film) ν : 3340, 2979, 2952, 1730, 1525,

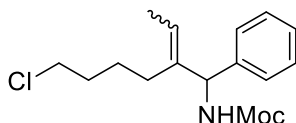
1240, 1030, 700 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 342.1681; znaleziono 342.1682.

N-Moc 2-(3- (Dimetoksyfosforylo)propylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina (136c)



Wydajność: 63 mg (51%) wychodząc z 99 mg (0.35 mmol) karbaminianu **122a** i 161.5 mg (0.71 mmol) (3-bromopropylo)fosfonianu dimetylu; olej; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C, mieszanina *E/Z* w stosunku ~1:1) δ 7.47 – 7.18 (m, 5H), 5.75 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.5×1H), 5.40 (m, 1H), 5.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 0.5×1H), 3.60 (s, 0.5×3H), 3.59 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.57 (s, 0.5×3H), 3.55 (s, 3H), 2.13 (m, 0.5×1H), 1.99 (m, 1H), 1.88 (m, 0.5×1H), 1.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.5×3H), 1.67 (m, 1H), 1.60 (d, $J = 6.5$ Hz, 0.5×3H), 1.57 – 1.39 (m, 2H); ^{31}P NMR (243 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, mieszanina *E/Z* w stosunku ~ 1:1) δ 35.5, 35.4; ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C, mieszanina *E/Z*) δ 156.8, 156.5, 141.9, 141.5, 140.15, 139.2, 128.6, 128.5, 127.7, 127.2, 127.0, 126.6, 121.9, 59.9, 54.1, 52.24 i 52.19 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz), 52.21 i 52.16 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.4$ Hz), 51.8, 51.7, 32.5 i 32.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 16.1$ Hz), 29.4 i 29.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 15.5$ Hz), 24.6 i 24.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 17.5$ Hz), 23.5 i 23.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 17.4$ Hz), 21.84 i 21.80 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.6$ Hz), 21.41 i 21.37 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.8$ Hz), 13.6, 13.4; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{NaP}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 378.1446; znaleziono 378.1462.

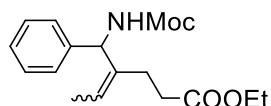
N-Moc 2-(4-Chlorobutylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina (136d)



Wydajność: 98.4 mg (94%) wychodząc z 100.7 mg (0.35 mmol) karbaminianu **122a** 121.5 mg (0.71 mmol) 1-bromo-4-chlorobutanu; olej; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C, mieszanina *E/Z* w stosunku ~2:1) δ 7.37 – 7.13 (m, 5H), 6.08 (q, $J = 6.4$ Hz, 0.33×1H), 5.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.33×1H), 5.66 – 5.51 (m, 0.33×1H), 5.46 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.33×1H), 5.41 (q, $J = 6.9$ Hz, 0.33×1H), 5.35 (q, $J = 6.8$ Hz, 0.33×1H), 5.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 0.33×1H), 5.14 – 5.08 (m, 0.33×1H), 3.59 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.51 – 3.47 (m, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 0.33×1H), 2.01 – 1.87 (m, 0.66×11H), 1.85 – 1.75 (m, 0.33×1H), 1.75 – 1.54 (m, 4H i 0.33×1H), 1.46 – 1.29 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C, mieszanina *E/Z*) δ 156.8, 156.5,

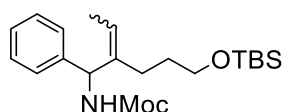
142.1, 141.6, 140.6, 139.9, 139.6, 132.4, 129.8, 128.64, 128.56, 128.4, 127.9, 127.78, 127.76, 127.4, 127.2, 127.11, 127.05, 127.0, 126.7, 126.6, 126.2, 125.7, 121.4, 121.2, 120.9, 62.4, 61.8, 59.8, 45.4, 32.5, 32.4, 25.7, 25.6, 13.8, 13.6, 13.3; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{16}H_{22}NO_4NaCl$ $[(M+Na)^+]$ 318.1237; znaleziono 318.1234.

***N*-Moc 2-(2-Etoksymetylokarbonyloetylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina (136e)**



Wydajność: 90 mg (80%) wychodząc z 105 mg (0.35 mmol) karbaminianu **122a** i 134.1 mg (0.74 mmol) 3-bromopropanian etylu; olej; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C, mieszanina *E/Z* w stosunku ~ 7:3) δ 7.51–7.44 (m, 0.7×1H), 7.42–7.36 (m, 0.3×1H), 7.34 – 7.18 (m, 5H), 5.77 (d, J = 8.9 Hz, 0.7×1H), 5.42 (q, J = 6.8 Hz, 0.7×1H), 5.34 (q, J = 6.8 Hz, 0.3×1H), 5.17 (d, J = 9.1 Hz, 0.3×1H), 4.06 – 3.97 (m, 2H), 3.58 (s, 0.7×3H), 3.54 (s, 0.3×3H), 2.34 – 2.17 (m, 3H), 1.70 (d, J = 6.8 Hz, 0.7×3H), 1.58 (dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 0.3×3H), 1.15 (m, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C, mieszanina *E/Z*) δ 172.9, 172.6, 156.8, 156.5, 141.8, 141.2, 139.5, 138.7, 128.6, 128.5, 127.7, 127.3, 127.1, 126.6, 125.8, 122.6, 121.8, 60.1, 60.0, 59.7, 54.0, 51.8, 51.7, 33.3, 33.0, 30.9, 29.3, 27.1, 24.1, 14.4, 13.5, 13.2; FTIR (film) ν : 3333, 2956, 2926, 2173, 1711, 1515, 1249, 843 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{19}H_{27}NO_2NaSi$ $[(M+Na)^+]$ 352.1709; znaleziono 352.1695.

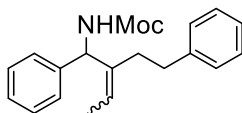
***N*-Moc 1-Fenylo-2-(3- ((*tert*-butylo-dimetylosililo)oksy)propylo)-but-2-en-1-amina (136f)**



Wydajność: 68 mg (51%) wychodząc z 100 mg (0.35 mmol) karbaminianu **122a** i 178.1 mg (0.71 mmol) *O*-TBS 3-bromopropanolu; olej; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C, mieszanina izomerów *E/Z*) δ 7.39 – 7.17 (m, 5H), 5.76 (d, J = 8.9 Hz, 0.8×1H), 5.40 (q, J = 6.8 Hz, 0.8×1H), 5.33 (q, J = 6.9 Hz, 0.2×1H), 5.15 (d, J = 9.3 Hz, 0.2×1H), 3.58 (s, 0.8×3H), 3.54 (s, 0.2×3H), 3.46 (m, 1H), 2.08 (m, 0.2×1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 1H), 1.72 (d, J = 6.8 Hz, 0.8×3H), 1.58 (d, J = 6.6 Hz, 0.2×3H), 1.52 – 1.33 (m, 2H), 0.86 (s, 0.2×9H), 0.83 (s, 0.8×9H), 0.01 (d, J = 1.2 Hz, 0.2×6H), -0.03 (s, 0.8×6H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C, mieszanina

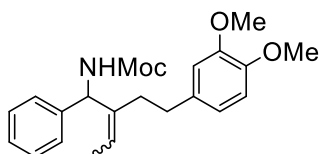
izomerów E/Z) δ 156.8, 141.6, 140.7, 139.8, 128.5, 128.4, 127.8, 127.4, 127.2, 126.9, 126.6, 121.1, 62.8, 59.9, 54.2, 51.7, 51.6, 32.0, 31.7, 28.1, 26.2, 25.2, 18.3, 13.6, 13.2, -4.9; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{21}H_{35}NO_3NaSi$ [(M+Na)⁺] 400.2284; znaleziono 400.2270.

N-Moc 1-Fenyl-2-(2-fenyletylo)but-2-en-1-amina (136g)



Wydajność: 95 mg (87%) wychodząc z 100 mg (0.35 mmol) karbaminianu **122a** i 129.5 mg (0.70 mmol) (2-bromoetylo)benzenu; olej; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C, mieszanina Z/E w stosunku ~2:1) ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.30 – 7.03 (m, 10H), 5.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 0.66×1H), 5.46 (q, *J* = 7.0 Hz, 0.66×1H), 5.32 (m, *J* = 6.7 Hz, 0.33×1H), 5.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 0.33×1H), 3.57 (s, 0.66×3H), 3.53 (s, 0.33×3H), 2.60 (m, 4H), 1.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.66×3H), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.33×3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C, mieszanina Z/E) δ : 156.8, 156.6, 142.5, 141.6, 140.3, 139.6, 132.4, 131.7, 128.6, 128.4, 127.8, 127.0, 126.7, 125.9, 121.9, 121.6, 61.8, 60.0, 54.1, 51.8, 35.0, 33.5, 13.6, 13.2; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{20}H_{23}NO_2Na$ [(M+Na)⁺] 332.1626; znaleziono 332.1629.

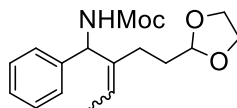
N-Moc 2-(2-(3,4-Dimetoksyfenyletylo)-1-fenylbut-2-en-1-amina (136h)



Wydajność: 90 mg (69%) wychodząc z 101 mg (0.35 mmol) karbaminianu **122a** i 173.7 mg (0.71 mmol) 4-bromo-1,2-dimetoksybenzenu; olej; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C, mieszanina Z/E w stosunku ~ 2:1) δ 7.30 (m, 4H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.72 – 6.70 (m, 0.33×1H), 6.67 – 6.61 (m, 1H), 6.61 – 6.56 (m, 1H), 5.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 0.66×1H), 5.47 (q, *J* = 6.9 Hz, 0.66×1H), 5.34 (q, *J* = 6.9 Hz, 0.33×1H), 5.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 0.33×1H), 3.73 (s, 1H), 3.72 – 3.69 (m, 5H), 3.59 (s, 0.66×3H), 3.56 (s, 0.33×3H), 2.42 – 2.32 (m, 1H), 2.32 – 2.12 (m, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.66×3H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.33×3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C, mieszanina Z/E) δ 156.8, 156.6, 149.6, 149.5, 148.0, 147.9, 142.1, 141.6, 140.3, 139.6, 135.4, 135.3, 128.6, 128.4, 127.9, 127.2, 127.0, 126.7, 121.8, 121.6, 120.81, 120.75, 113.8, 113.5, 113.4, 60.0, 56.55, 56.53, 56.34,

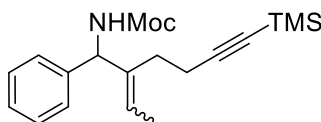
56.32, 54.1, 51.8, 51.7, 34.5, 34.0, 33.7, 31.1, 30.9, 29.3, 13.6, 13.3; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{22}H_{27}NO_4Na$ $[(M+Na)^+]$ 392.1838; znaleziono 392.1837.

N-Moc 2-(2-(1,3-Dioksolan-2-ylo)etylo)-1-fenylbut-2-en-1-amina (136i)



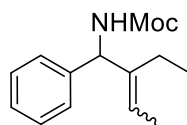
Wydajność: 40.2 mg (41%) wychodząc z 100.4 mg (0.35 mmol) karbaminianu **122a** i 106.7 mg (0.71 mmol) 2-(2-bromoetylo)-1,3-dioksolanu; olej; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C, mieszanina *E/Z* w stosunku ~ 7:3) δ 7.51 – 7.15 (m, 5H), 5.77 (d, J = 8.9 Hz, 0.7×1H), 5.42 (q, J = 6.8 Hz, 0.7×1H), 5.33 (q, J = 6.7 Hz, 0.3×1H), 5.16 (d, J = 9.1 Hz, 0.3×1H), 4.74 (t, J = 4.8 Hz, 0.3×1H), 4.69 (t, J = 4.8 Hz, 0.7×1H), 3.88 – 3.68 (m, 4H), 3.59 (s, 0.7×3H), 3.54 (s, 0.3×3H), 2.16 – 1.82 (m, 0.3×2H i 0.7×2H), 1.72 (d, J = 6.86 Hz, 0.7×3H), 1.64 (d, J = 6.6 Hz, 0.3×3H), 1.60 – 1.43 (m, 0.3×2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C, mieszanina *E/Z*) δ 156.8, 156.5, 142.0, 141.4, 140.4, 139.5, 128.6, 128.4, 127.8, 127.2, 127.0, 126.7, 121.4, 121.2, 104.1, 103.9, 64.7, 64.6, 59.9, 54.2, 51.8, 51.7, 33.1, 32.7, 26.3, 23.3, 13.6, 13.2; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{17}H_{23}NO_4Na$ $[(M+Na)^+]$ 328.1525; znaleziono 328.1529.

N-Moc 1-Fenyl-2-(4-(trimetylosililo)heks-3-ynyl)but-2-en-1-amina (136j)



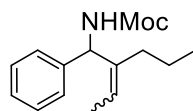
Wydajność: 89 mg (74%) wychodząc z 104 mg (0.37 mmol) karbaminian **122a** i 150.4 mg (0.73 mmol) (4-bromobut-1-yn-1-ylo)trimetylosilan; olej; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ 7.37 (s, 1H), 7.25 – 7.09 (m, 5H), 5.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.41 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.09 – 2.00 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.62 (d, J = 6.9 Hz, 3H), -0.00 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ 156.8, 141.3, 138.1, 128.6, 127.1, 126.6, 122.6, 108.3, 85.0, 53.8, 51.8, 31.1, 30.9, 29.3, 19.3, 13.5, 0.5; FTIR (film) ν : 3333, 2956, 2926, 2173, 1711, 1515, 1249, 843 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{19}H_{27}NO_2NaSi$ $[(M+Na)^+]$ 352.1709; znaleziono 352.1695.

N-Moc 2-Etylo-1-fenylbut-2-en-1-amina (136l)



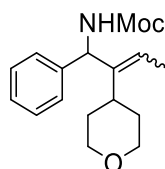
Wydajność: 63.4 mg (75%) wychodząc z 103.4 mg (0.36 mmol) karbaminianu **122a** i 198.3 mg (1.82 mmol) bromoetanu; olej; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C, mieszanina *E/Z* w stosunku ~ 1:1) δ 7.33 – 7.22 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 5.78 (d, J = 9.0 Hz, 0.5×1H), 5.39 (q, J = 6.7 Hz, 0.5×H), 5.29 (q, J = 6.8 Hz, 0.5×1H), 5.16 (d, J = 9.2 Hz, 0.5×1H), 3.58 (s, 0.5×3H), 3.54 (s, 0.5×3H), 2.11 – 1.87 (m, 1.5×1H), 1.80 – 1.74 (m, 0.5×1H), 1.72 (d, J = 7.2 Hz, 0.5×3H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 0.5×3H), 0.85 (td, J = 7.5, 2.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C, mieszanina *E/Z*) δ 156.8, 156.5, 142.5, 142.1, 141.9, 141.7, 141.5, 136.2, 128.5, 128.44, 128.40, 127.8, 127.4, 127.14, 127.11, 126.9, 126.6, 120.9, 120.5, 120.0, 61.8, 59.8, 54.2, 51.8, 51.7, 30.9, 29.3, 24.2, 21.7, 13.8, 13.5, 13.3, 13.2, 13.09, 13.06; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 256.1313; znaleziono 256.1316.

N-Moc 1-Fenyl-2-propylbut-2-en-1-amina (136m)



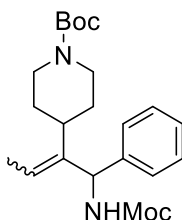
Wydajność: 51.9 mg (60%) wychodząc z 99.8 mg (0.35 mmol) karbaminianu **122a** i 216 mg (1.82 mmol) 1-bromopropanu; olej; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C, mieszanina *E/Z* w stosunku ~ 4:1) δ 7.41 – 7.17 (m, 5H_{Ar}, +1H), 5.76 (d, J = 9.1 Hz, 0.8×1H), 5.39 (q, J = 6.9 Hz, 0.8×1H), 5.33 (q, J = 6.8 Hz, 0.2×1H), 5.15 (d, J = 9.2 Hz, 0.2×1H), 3.58 (s, 0.8×3H), 3.54 (s, 0.2×3H), 2.06 – 1.98 (m, 0.2×1H), 1.96 – 1.83 (m, 1H), 1.79 – 1.74 (m, 0.8×1H), 1.71 (d, J = 6.8 Hz, 0.8×3H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 0.2×3H), 1.36 – 1.16 (m, 3H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 0.2×3H), 0.76 (t, J = 7.3 Hz, 0.8×3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C, mieszanina *E/Z*) δ 156.8, 141.7, 140.9, 139.9, 128.5, 128.4, 127.8, 127.1, 126.9, 126.6, 121.1, 120.9, 59.8, 54.1, 51.8, 33.9, 30.9, 30.8, 29.3, 21.6, 21.5, 14.2, 14.1, 13.6, 13.4; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 270.1470; znaleziono 270.1472.

N-Moc 1-Fenyl-2-(4-tetrahydro-2H-piranylo)but-2-en-1-amina (136o)



Wydajność: 64 mg (62%) z 100 mg (0.35 mmol) karbaminianu **122a** i 116.6 mg (0.71 mmol) 4-bromotetrahydro-2*H*-piranu; ciało stałe, t.pt. 110 – 113 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C, mieszanina *Z/E* w stosunku ~ 65:35) δ 7.51 – 7.15 (m, 5H), 5.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 0.65×1H), 5.49 (q, *J* = 6.9 Hz, 0.65×1H), 5.29 (q, *J* = 7.0 Hz, 0.35×1H), 5.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 0.35×1H), 3.85 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 0.35×1H), 3.83 – 3.77 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 10.8, 3.9 Hz, 0.65×1H), 3.59 (s, 0.65×3H), 3.54 (s, 0.35×1H), 3.34 – 3.22 (m, 2H), 2.66 – 2.59 (m, 0.35×1H), 2.17 – 2.11 (m, 0.66×1H), 1.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.66×3H), 1.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.35×3H), 1.58 – 1.24 (m, 4H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C, mieszanina *Z/E*) δ 156.8, 156.2, 144.7, 143.8, 142.8, 141.5, 128.5, 128.4, 127.7, 127.04, 126.98, 126.6, 122.9, 121.0, 68.03, 67.96, 67.9, 57.2, 51.8, 51.7, 37.4, 37.1, 31.2, 31.0, 13.7, 13.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₁₇H₂₃NO₃Na [(M+Na)⁺] 312.1576; znaleziono 312.1571.

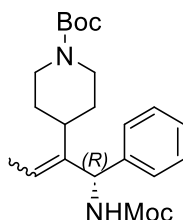
***N*-Boc 1-Fenyl-4-(1-((metoksykarbonylo)amino)but-2-en-2-yl)piperyda (136p)**



Wydajność: 84.3 mg (61%) wychodząc z 100.4 mg (0.35 mmol) karbaminianu **122a** i 180.3 mg (0.68 mmol) *N*-Boc 4-bromopiperidyny; ciało stałe, t.t. 124.1–127.4 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C, mieszanina *Z/E* w stosunku ~ 3:2) δ 7.34 – 7.16 (m, 5H), 5.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 0.6×1H), 5.45 (q, *J* = 6.8 Hz, 0.6×1H), 5.32 – 5.24 (m, 0.4×1H), 5.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 0.4×1H), 3.94 (br d, *J* = 13.4 Hz, 0.6×2H), 3.82 (br d, *J* = 13.3 Hz, 0.4×1H), 3.68 – 3.53 (m, 0.6×3H i 0.4×3H), 2.64 (t, *J* = 13.2 Hz, 0.6×2H), 2.41 (t, *J* = 12.0 Hz, 0.4×1H), 2.07–2.04 (br m, 0.4×1H), 1.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.6×3H), 1.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.4×3H), 1.39 (2× s, 0.6×9H i 0.4×9H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C, mieszanina *Z/E*) δ 156.8, 156.1, 154.5, 154.4, 144.5, 143.7, 142.7, 141.5, 128.5, 128.3, 127.7, 127.03, 126.99, 126.6, 123.1, 123.0, 121.1, 121.0, 78.9, 78.8, 64.0, 63.4, 57.2, 51.8, 51.8, 51.7, 51.6,

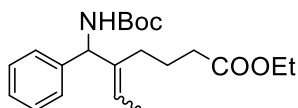
44.6, 38.1, 38.0, 33.7, 33.5, 30.2, 30.1, 28.6, 14.1, 13.6, 13.3; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{22}H_{32}N_2O_4Na$ $[(M+Na)^+]$ 411.2260; znaleziono 411.2267.

N-Boc (R)-1-Fenyl-4-(1-((metoksykarbonylo)amino)but-2-en-2-yl)piperyda ((R)-136p)



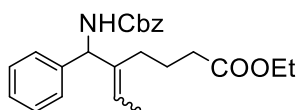
Wydajność: 80.1 mg (58%) wychodząc z karbaminianu **(R)-122a** (100.4 mg, 0.35 mmol); olej; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{22}H_{32}N_2O_4Na$ $[(M+Na)^+]$ 411.2260; znaleziono 411.2263.

N-Moc 2-(3-Etoksykarbonylopropylo)-1-fenylbut-2-en-1-amina (137a)



Wydajność: 70.9 mg (67%) wychodząc z 95.1 mg (0.29 mmol) karbaminianu **122a** i 113.6 mg (0.58 mmol) 4-bromobutanianu etylu; bezbarwny olej; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, mieszanina *E/Z* w stosunku ~ 2:1) δ 7.37 – 7.15 (m, 5H), 5.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.54 (q, $J = 6.9$ Hz, 0.66×1H), 5.47 (q, $J = 6.7$ Hz, 0.33×1H), 5.14 (br s, 1H), 4.18 – 4.03 (m, 2H), 2.36 – 2.17 (m, 2H), 1.98 – 1.84 (m, 2H), 1.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 0.5×3H), 1.73 – 1.61 (m, 4+0.5×3H), 1.46 (s, 0.66×9H), 1.42 (s, 0.33×9H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, mieszanina *E/Z*), δ 173.5, 154.9, 140.7, 139.2, 128.4, 127.2, 126.9, 126.1, 122.0, 79.5, 60.2, 34.2, 34.0, 33.8, 31.9, 29.7, 28.4, 24.7, 23.8, 23.7, 22.7, 14.2, 14.1, 13.5; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{21}H_{31}NO_4Na$ $[(M+Na)^+]$ 384.2151; znaleziono 384.2148.

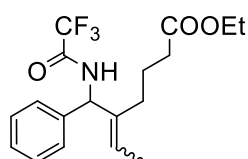
N-Cbz 2-(3-Etoksykarbonylopropylo)-1-fenylbut-2-en-1-amina (137b)



Wydajność: 101.3 mg (97%) wychodząc z 102.5 mg (0.53 mmol) karbaminianu **122b** i 102.5 mg (0.53 mmol) 4-bromobutanianu etylu;

bezbarwny olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , mieszanina *E/Z* w stosunku $\sim 1:1$) δ 7.46 – 7.16 (m, $2\times 10\text{H}$), 5.90 (s, $1\times 1\text{H}$), 5.64 – 5.41 (m, $2\times 2\text{H}$), 5.17 – 5.10 (m, $2\times 2\text{H}$), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, $2\times 2\text{H}$), 2.31 – 2.25 (m, $2\times 1\text{H}$), 2.24 – 2.17 (m, $2\times 1\text{H}$), 1.95 – 1.84 (m, $2\times 1\text{H}$), 1.82 – 1.74 (m, $2\times 2\text{H}$), 1.73 – 1.58 (m, $2\times 2\text{H}$), 1.37 – 1.31 (m, $1\times 3\text{H}$), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, $1\times 3\text{H}$); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mieszanina *E/Z*) δ 173.7, 173.6, 156.0, 155.6, 140.3, 137.5, 136.6, 128.5, 128.5, 128.1, 127.4, 127.2, 127.0, 126.4, 126.1, 123.1, 66.9, 60.3, 60.2, 34.3, 33.7, 31.9, 24.8, 23.8, 22.7, 14.24, 14.19, 14.1, 13.5, 13.2; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 418.1994; znaleziono 418.2000.

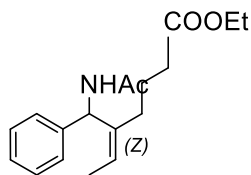
***N*-TFA 2-(3-Etoksykarbonylopropylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina (137c)**



Z-izomer: wydajność: 17.9 mg (24%) wychodząc z 73.5 mg (0.27 mmol) karbaminianu **122i** i 81.8 mg (0.42 mmol) 4-bromobutanianu etylu; bezbarwny olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.13 (m, 5H), 5.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.54 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.37 – 2.22 (m, 2H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.99 – 1.87 (m, 1H), 1.81 (d, $J = 7.0$ Hz, $0.33\times 1\text{H}$), 1.70 (d, $J = 6.8$ Hz, $0.66\times 3\text{H}$), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -75.6; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 173.7, 159.9 i 156.4 i 156.1 i 155.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 37.1$ Hz), 138.7, 136.9, 128.8, 128.0, 127.1, 123.8, 119.4 i 117.1 i 114.8 i 112.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 288$ Hz), 60.5, 58.8, 34.3, 33.5, 33.1, 31.9, 31.6, 24.8, 23.9, 23.4, 22.7, 14.23, 14.17, 14.13, 14.10, 13.4; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 380.1449; znaleziono 380.1458.

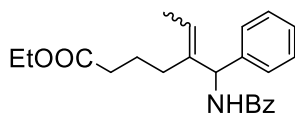
E-izomer: wydajność: 27.6.0 mg (37%) wychodząc z 73.5 mg (0.27 mmol) karbaminianu **122i** i 81.8 mg (0.42 mmol) 4-bromobutanianu etylu; bezbarwny olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.38 – 7.19 (m, 4H), 6.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.64 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.32 – 2.19 (m, 2H), 1.98 – 1.84 (m, 2H), 1.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.72 – 1.58 (m, 4H), 1.24 – 1.20 (m, 3H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -75.4; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 174.1, 173.7, 157.2 i 157.0 i 156.7 i 156.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 37.1$ Hz), 138.5, 135.7, 128.8, 127.5, 126.0, 125.2, (119.5 i 117.2 i 114.9 i 112.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 288$ Hz)), 60.6, 60.2, 52.6, 34.3, 33.1, 31.6, 29.7, 28.7, 24.8, 23.9, 14.2, 14.1, 13.6; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 380.1449; znaleziono 380.1451.

N-Ac (Z)-2-(3-Etoksykarbonylopropylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina ((Z)-137d)



Wydajność: 107.2 mg (87%) wychodząc z 73.5 mg (0.27 mmol) karbaminianu **122e** i 106.8 mg (0.55 mmol) 4-bromobutanianu etylu; bezbarwny olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , mieszanina rotamerów) δ 7.38 – 7.18 (m, 5H), 6.69 (d, $J = 8.8$ Hz, $0.4 \times 1\text{H}$), 6.19 (d, $J = 8.8$ Hz, $0.75 \times 1\text{H}$), 5.60 – 5.54 (m, $0.75 \times 1\text{H}$), 5.49 (q, $J = 6.9$ Hz, $0.4 \times 1\text{H}$), 4.17 – 4.04 (m, 2H), 2.38 – 2.19 (m, 2H), 2.11 (s, $0.5 \times 3\text{H}$), 2.04 (s, $0.5 \times 3\text{H}$), 1.99 – 1.83 (m, $0.5 \times 3\text{H}$), 1.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.74 – 1.69 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 6.7$ Hz, $0.75 \times 3\text{H}$), 1.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.25 – 1.21 (m, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mieszanina rotamerów) δ 174.2, 173.9, 140.8, 140.6, 138.5, 137.2, 128.45, 128.40, 127.2, 126.8, 126.2, 123.6, 122.4, 60.5, 60.3, 60.2, 58.0, 34.2, 33.7, 33.3, 32.1, 31.9, 24.0, 23.5, 23.2, 23.1, 22.7, 14.2, 14.1, 13.6, 13.3; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 326.1732; znaleziono 326.1748.

N-Bz 2-(3-Etoksykarbonylopropylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina (137e)

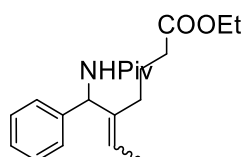


Z-izomer: wydajność: 10.4 mg (9%) wychodząc z 104.3 mg (0.32 mmol) karbaminian **122f** i 122.7 mg (0.63 mmol) 4-bromobutanianu etylu; bezbarwny olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.96 – 7.89 (m, 2H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 6H), 6.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.63 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.30 – 2.23 (m, 2H), 1.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.39 – 1.27 (m, 4H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173.9, 173.7, 166.7, 140.4, 138.6, 137.2, 134.4, 131.5, 130.4, 128.7, 128.58, 128.55, 128.51, 128.49, 127.4, 127.3, 127.1, 127.0, 126.3, 123.9, 122.6, 60.3, 60.1, 34.2, 33.5, 32.1, 31.9, 24.7, 23.9, 14.22, 14.16, 13.7, 13.6; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 388.1889; znaleziono 388.1904.

E-izomer: wydajność: 14.8 mg (13%) wychodząc z 104.3 mg (0.32 mmol) karbaminianu **122f** i 122.7 mg (0.63 mmol) 4-bromobutanianu etylu; bezbarwny olej ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , mieszanina rotamerów) δ 7.87 – 7.81 (m, 2H), 7.53

- 7.37 (m, 4H), 7.33 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H), 7.26 (q, $J = 4.3, 3.7$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.57 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mieszanina rotamerów) δ 173.9, 173.7, 166.7, 140.4, 137.2, 134.4, 131.5, 130.4, 128.7, 128.58, 128.55, 128.51, 128.49, 127.4, 127.3, 127.1, 127.0, 126.3, 123.9, 122.6, 60.3, 60.1, 58.4, 55.1, 34.2, 33.5, 32.1, 31.9, 28.7, 14.2, 14.2, 13.7, 13.6; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 388.1906; znaleziono 388.1889.

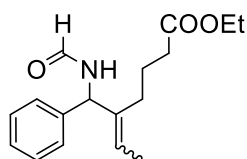
***N*-Piv 2-(3-Etoksykarbonylopropylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina (137f)**



Z-izomer: wydajność: 11.2 mg (12%) wychodząc z 72.3 mg (0.23 mmol) karbaminianu **122g** i 90.6 mg (0.46 mmol) 4-bromobutanianu etylu; bezbarwny olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 - 7.14 (m, 5H), 6.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.41 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.66 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.23 (s, 9H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 186.2, 185.1, 173.5, 141.0, 138.9, 131.0, 128.6, 127.3, 122.1, 60.3, 57.7, 41.2, 34.0, 31.9, 27.6, 23.7, 22.7, 14.2, 14.1, 13.3; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 388.1906; znaleziono 388.1889.

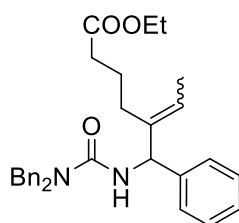
E-izomer: wydajność: 82.8 mg (81%) wychodząc z 72.3 mg (0.23 mmol) karbaminianu **122g** i 90.6 mg (0.46 mmol) 4-bromobutanianu etylu; bezbarwny olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , mieszanina rotamerów w stosunku ~ 2:1) δ 7.35 - 7.18 (m, 5H), 6.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.33 \times 1H), 6.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.66 \times 1H), 5.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.5 \times 1H), 5.86 (s, 0.66 \times 1H), 5.57 (q, $J = 6.9$ Hz, 0.66 \times 1H), 5.42 (q, $J = 6.8$ Hz, 0.33 \times 1H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.66 \times 3H), 1.73 - 1.68 (m, 2H), 1.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5 \times 3H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.29 - 1.20 (m, 12H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mieszanina rotamerów) δ 177.6, 173.7, 173.6, 140.6, 138.9, 137.2, 128.5, 127.3, 126.9, 126.8, 126.2, 123.6, 122.1, 60.3, 60.1, 57.7, 38.8, 34.2, 33.9, 33.7, 32.1, 31.9, 27.6, 27.6, 24.7, 23.9, 23.7, 22.7, 14.2, 14.1, 13.6, 13.3; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 388.1889; znaleziono 388.1904.

N-Formylo 2-(3-Etoksykarbonylopropylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina (137g)



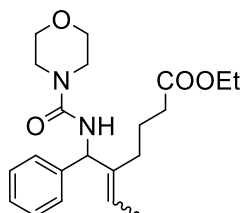
Wydajność: 80.0 mg (88%) wychodząc z 73.5 mg (0.27 mmol) karbaminianu **122h** i 123.1 mg (0.63 mmol) 4-bromobutanianu etylu; bezbarwny olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , mieszanina *E/Z* w stosunku ~ 1:1) δ 8.35 (d, $J = 13.8$ Hz, 1 \times 1H), 8.26 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 \times 1H), 7.45 – 7.16 (m, 2 \times 5H), 6.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 \times 1H), 6.21 (q, $J = 6.5$ Hz, 1 \times 1H), 5.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 \times 1H), 5.84 – 5.69 (m, 1 \times 1H), 5.70 – 5.62 (m, 1H), 5.59 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 \times 1H), 5.56 – 5.51 (m, 1 \times 1H), 4.18 – 4.04 (m, 2 \times 2H), 2.34 – 2.22 (m, 2 \times 2H), 2.01 – 1.49 (m, 2 \times 7H), 1.24 – 1.20 (m, 2 \times 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mieszanina *E/Z*) δ 174.2, 173.7, 160.1, 139.8, 138.2, 136.8, 129.9, 128.7, 128.6, 128.55, 128.51, 127.9, 127.5, 127.2, 127.0, 126.9, 126.7, 126.2, 123.8, 122.8, 60.5, 60.2, 58.1, 34.2, 33.7, 33.4, 31.9, 31.8, 22.7, 14.2, 14.1, 13.60, 13.56, 13.3; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 312.1576; znaleziono 312.1591.

N-Bn 2-(3-Etoksykarbonylopropylo)-1-fenylobut-2-en-1-amina (137i)



Wydajność: 63.7 mg (89%) wychodząc z 137.4 mg (0.31 mmol) karbaminianu **122k** i 119.1 mg (0.61 mmol) 4-bromobutanianu etylu; bezbarwny olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , mieszanina *E/Z* w stosunku ~ 1:1) δ 7.41 – 7.19 (m, 2 \times 15H), 7.10 – 7.00 (m, 2H+1H), 6.08 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.58 – 4.54 (m, 4H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 \times 2H), 2.32 – 2.24 (m, 2 \times 2H), 1.76 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.69 – 1.49 (m, 2 \times 4H), 1.27 – 1.25 (m, 3H i 2 \times 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mieszanina *E/Z*) δ 173.7, 157.5, 139.6, 137.5, 128.9, 128.8, 128.3, 127.6, 127.4, 126.5, 61.0, 60.2, 50.9, 34.3, 31.9, 22.7, 14.2, 14.1; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 507.2624; znaleziono 507.2627.

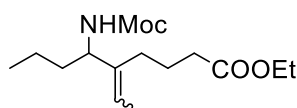
***N*-(3-Etoksykarbonylopropylo)-1-fenylbut-2-en-1-ylo)morfolino-4-karboksyamid (137j)**



Z-izomer: wydajność: 40.3 mg (39%) wychodząc z 93.5 mg (0.28 mmol) karbaminianu **122I** i 107.7 mg (0.55 mmol) 4-bromobutanianu etylu; bezbarwny olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.16 (m, 5H), 5.51 – 5.44 (m, 2H), 5.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.08 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.73 – 3.58 (m, 4H), 3.50 – 3.29 (m, 4H), 2.32 – 2.23 (m, 2H), 2.12 – 1.99 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 156.9, 141.6, 139.3, 128.4, 127.2, 127.2, 122.2, 66.6, 60.3, 59.5, 44.1, 33.8, 28.1, 23.7, 14.2, 13.3; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 397.2085; znaleziono 397.2103.

E-izomer: wydajność: 45.5 mg (44%) wychodząc z 93.5 mg (0.28 mmol) karbaminianu **122I** i 107.7 mg (0.55 mmol) 4-bromobutanianu etylu; bezbarwny olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.14 (m, 5H), 6.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.56 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.07 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.77 – 3.62 (m, 4H), 3.55 – 3.41 (m, 4H), 2.32 – 2.15 (m, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.72 – 1.52 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 174.1, 157.4, 141.4, 137.8, 128.4, 126.8, 126.2, 123.4, 66.7, 60.4, 44.2, 33.4, 32.1, 24.2, 14.2, 13.6; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 397.2103; znaleziono 397.2105.

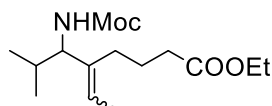
***N*-Moc 2-(3-Etoksykarbonylopropylo)-1-propylobut-2-en-1-amina (SI-16)**



Wydajność: 53.8 mg (49%) wychodząc z 96.0 mg (0.38 mmol) karbaminianu **SI-7** i 149.2 mg (0.76 mmol) 4-bromobutanianu etylu; bezbarwny olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , mieszanina *E/Z* w stosunku ~ 2:1) δ 5.37 (q, $J = 6.9$ Hz, 0.3×1H), 5.28 (q, $J = 6.9$ Hz, 0.7×1H), 4.81 (s, 0.7×1H), 4.70 (s, 0.3×1H), 4.54 (br s, 1H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.28 – 2.19 (m, 2H), 2.02 – 1.15 (m,

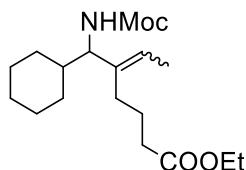
11H), 0.84 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mieszanina *E/Z*) δ 176.5, 176.4, 159.3, 141.0, 129.8, 128.6, 124.7, 123.2, 119.3, 80.2, 63.18, 63.16, 59.0, 54.8, 53.3, 39.1, 39.0, 36.9, 36.74, 36.70, 33.1, 32.5, 30.3, 27.0, 26.8, 22.3, 22.2, 17.1, 16.7, 16.00, 15.9; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 308.1838; znaleziono 308.1847.

***N*-Moc 2-(3-Etoksykarbonylopropylo)-1-(1-metyloetylo)but-2-en-1-amina (SI-17)**



Wydajność: 59.2 mg (51%) wychodząc z 102.3 mg (0.4 mmol) karbaminianu **SI-8** i 159.0 mg (0.82 mmol) 4-bromobutanianu etylu; bezbarwny olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , mieszanina *E/Z* w stosunku $\sim 1:1$) δ 5.48 – 5.34 (m, 0.55 \times 1H), 4.84 (br s, 0.45 \times 1H), 4.25 (br s, 0.45 \times 1H), 4.19 – 4.07 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.08 – 1.97 (m, 2H), 1.93 – 1.5 (m, 7H), 1.77 – 1.69 (m, 3H), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.45 \times 3H), 1.30 – 1.18 (m, 3H), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 0.55 \times 3H), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 0.55 \times 3H), 0.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 0.45 \times 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mieszanina *E/Z*) δ 173.6, 156.5, 138.4, 138.1, 137.1, 136.9, 122.3, 122.2, 121.8, 121.6, 120.3, 119.5, 62.5, 60.19, 60.17, 56.8, 51.8, 33.9, 33.8, 31.0, 30.4, 27.6, 24.0, 23.8, 20.2, 19.7, 19.3, 14.1, 13.2, 13.1; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 308.1838; znaleziono 308.1843.

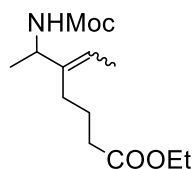
***N*-Moc 2-(3-Etoksykarbonylopropylo)-1-cykloheksylobut-2-en-1-amina (SI-18)**



Wydajność: 55.6 mg (45%) wychodząc z 111.3 mg (0.38 mmol) karbaminianu **SI-9** i 96.0 mg (0.76 mmol) 4-bromobutanianu etylu; bezbarwny olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , mieszanina *E/Z* w stosunku $\sim 2:1$) δ 5.44 – 5.34 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.33 (s, 0.66 \times 1H), 4.18 – 4.06 (m, 2H), 3.85 – 3.75 (m, 0.33 \times 1H), 3.64 (s, 3H), 2.31 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.80 – 1.66 (m, 6H), 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.66 \times 3H), 1.59 – 1.51 (m, 2H), 1.29 – 1.23 (m, 3H), 1.19 – 1.10 (m, 3H), 1.03 – 0.81 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mieszanina *E/Z*) δ 173.6, 156.5, 138.1, 138.0, 136.9, 136.7, 122.3, 121.9, 121.8,

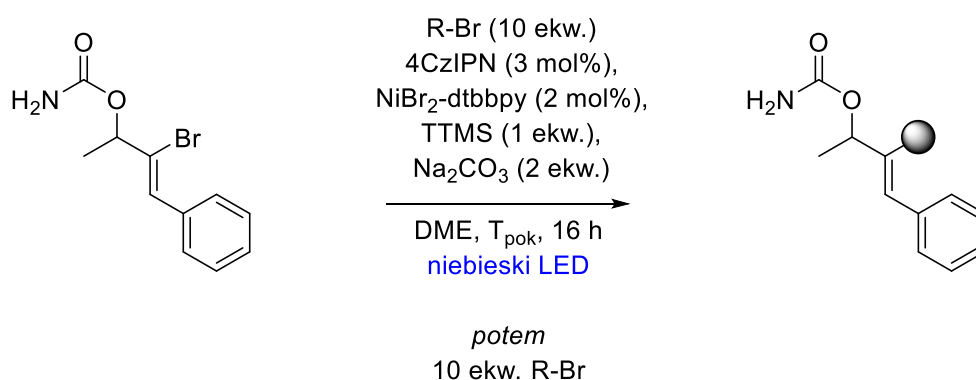
61.9, 60.21, 60.19, 55.6, 40.3, 40.3, 34.0, 33.8, 30.6, 30.1, 30.0, 29.6, 27.6, 26.3, 26.2, 26.07, 26.04, 26.03, 25.9, 24.0, 23.8, 14.2, 13.2, 13.1; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{13}H_{23}NO_4Na$ $[(M+Na)^+]$ 280.1525; znaleziono 280.1527.

N-Moc 2-(3-Etoksykarbonylopropylo)-1-metylobut-2-en-1-amina (SI-19)



Wydajność: 58.0 mg (45%) wychodząc z 107.3 mg (0.48 mmol) karbaminianu **SI-10** i 188.7 mg (0.97 mmol) 4-bromobutanianu etylu; bezbarwny olej; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, mieszanina *E/Z* w stosunku ~1:1) δ 5.47 (q, $J = 6.8$ Hz, 0.5×1H), 5.30 (q, $J = 6.9$ Hz, 0.5×1H), 4.85 (s, 0.5×1H), 4.69 (s, 1H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H+0.5×1H), 3.65 (s, 3H), 2.36 – 2.26 (m, 2H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 2.00 – 1.93 (m, 1H), 1.81 – 1.66 (m, 3H+0.5×3H), 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.5×3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, mieszanina *E/Z*) δ 173.6, 173.5, 156.2, 138.1, 120.9, 60.20, 60.18 51.8, 51.2, 33.9, 33.8, 27.5, 24.1, 23.8, 20.4, 19.9, 14.2, 13.1, 12.8; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{13}H_{23}NO_4Na$ $[(M+Na)^+]$ 280.1525; znaleziono 280.1527.

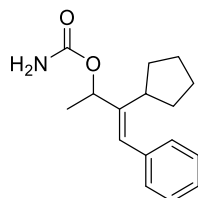
5. Fotoredoks/Ni-katalizowane sprzężanie karbaminianów bromoallilowych z 2° bromkami alkilowymi



Procedura ogólna: Do 20 mL fiolki odważono $NiBr_2-dtbbpy$ ¹² (1.5 mol%, 2.8 mg, 5.8 μ mol), 4CzIPN¹³ (3 mol%, 8.3 mg, 10.7 μ mol), Na_2CO_3 (2 ekw., 76.5 mg, 0.71 mmol), bromek winylowy (0.35 mmol) oraz bromek alkilowy (jeśli jest ciałem stałym, 10 ekw.). Następnie dodano bezwodny DME (2 mL), bromek

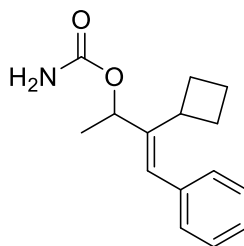
alkilowy (jeśli jest ciekły, ale nietlotny, 10 ekw.) i $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ (TTMS, 1 ekw., 88.1 mg, 110 μL). Przez mieszaninę przepuszczono strumień argonu (10 min) w celu jej odtlenienia. Lotne bromki alkilowe dawano dopiero po zakończeniu odtleniania. Uzyskaną mieszaninę naświetlano światłem niebieskim (lampy LED Highgrow LED, 2 sztuki, moc 36W/lampę, 450-460 nm, odległość naczynia reakcyjnego od źródła światła 5 cm, chłodzenie za pomocą wentylatorów z termokontrolorem (ok. 26 °C)). Po 16 h dodano kolejną porcję bromku (10 ekw.) i kontynuowano reakcję. Przebieg reakcji monitorowano za pomocą chromatografii TLC. Kiedy bromek winylowy zaniknął, reakcję przerwano, a mieszaninę reakcyjną zatężono. Pozostałość poddano chromatografii kolumnowej typu „flash” na żelu krzemionkowym.

Karbaminian (*E*)-3-cyklopentylo-4-fenylobut-3-en-2-ylowy (139a)



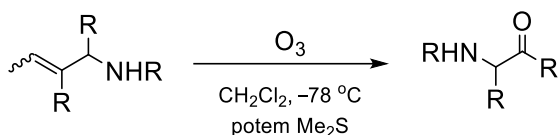
Wydajność: 33.8 mg (46%) wychodząc z 100.2 mg (0.37 mmol) karbaminianu **112a** i 424.3 mg (2.8 mmol) bromku cyklopentylowego; woskowate ciało stałe; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , mieszanina *E/Z* w stosunku ~ 2:1) δ 7.40 – 7.16 (m, 5H), 7.11 (s, 0.30x1H), 6.66 (s, 0.3x1H), 6.47 (s, 0.3x1H), 5.76 (q, J = 6.6 Hz, 0.2x1H), 5.68 (q, J = 6.4 Hz, 0.4x1H), 5.33 (q, J = 6.4 Hz, 0.3x1H), 4.79 – 4.64 (m, 1+0.5x1H), 4.58 (s, 0.5x1H), 3.07 – 2.97 (m, 0.3x1H), 2.67 – 2.60 (m, 0.2x1H), 2.01 – 1.91 (m, 0.5x1H), 1.82 – 1.47 (m, 8H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 0.33x3H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 0.33x3H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 0.33x3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mieszanina *E/Z*) δ 156.2, 156.1, 155.4, 145.8, 145.3, 137.7, 137.5, 135.5, 134.6, 129.2, 128.7, 128.6, 128.2, 128.2, 128.1, 127.9, 126.5, 126.4, 125.2, 70.7, 70.0, 69.0, 40.7, 40.6, 34.7, 34.7, 31.6, 31.4, 25.6, 25.4, 25.3, 25.2, 20.0, 19.9; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 282.1470; znaleziono 282.1471.

Karbaminian (*E*)-3-Cyklobutylo-4-fenylobut-3-en-2-ylowy (139b)



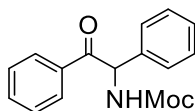
Wydajność: 2.8 mg (3%) wychodząc z 100.0 mg (0.37 mmol) karbaminianu **112a** i 499.8 mg (3.7 mmol) bromku cyklobutyloвого; wosk; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , mieszanina *E/Z* w stosunku ~ 1:1) δ 7.42 – 7.15 (m, 5H), 6.53 (s, 0.4x1H), 6.39 (s, 0.4x1H), 5.79 – 5.65 (m, 0.7x1H), 5.51 (q, $J = 6.4$ Hz, 0.3x1H), 4.73 (s, 0.5x2H), 4.57 (s, 0.5x2H), 3.58 – 3.44 (m, 0.4x1H), 3.32 – 3.14 (m, 0.5x1H), 2.22 – 1.61 (m, 4H), 1.43 (d, $J = 6.4$ Hz, 0.5x3H), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 0.5x3H); HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 268.1313; znaleziono 268.1316.

4.12. Synteza α -aminoketonów (ozonoliza)



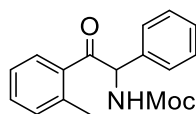
Procedura ogólna: Ozon był przepuszczany przez roztwór karbaminianu allilowego (0.3 mmol) w suchym CH_2Cl_2 (2 mL) w -78 °C, dopóki nie zmienił koloru na niebieski. Potem, nadmiar ozonu był usunięty poprzez przepuszczanie tlenu przez mieszaninę reakcyjną. Przebieg reakcji monitorowano za pomocą chromatografii TLC. Po zakończeniu reakcji, rozpuszczalnik usunięto, a pozostałość poddano chromatografii kolumnowej typu „flash” na żelu krzemionkowym (5–30% octanie etylu w heksanie).

N-Moc 2-Amino-2-fenyl-1-fenyletan-1-on (**145a**)



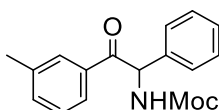
Wydajność: 83.8 mg (96%) wychodząc z 90.9 mg (0.32 mmol) alliloaminy **133a**; wosk; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 – 7.90 (m, 2H), 7.54 – 7.17 (m, 8H), 6.33 – 6.20 (m, 2H), 3.66 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.6, 156.1, 137.3, 134.3, 133.7, 129.2, 129.0, 128.7, 128.4, 128.1, 60.2, 52.3; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 292.0950; znaleziono 292.0949.

N-Moc 2-Amino-2-fenyl-1-(*o*-tolilo)etan-1-on (145b)



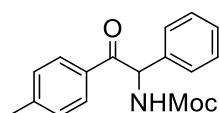
Wydajność: 83.8 mg (97%) wychodząc z 90.1 mg (0.31 mmol) alliloaminy **133b**; wosk; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.34 – 7.08 (m, 8H), 6.34 (br d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.14 (br d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 198.9, 156.1, 138.7, 136.2, 135.6, 131.62, 131.61, 128.9, 128.7, 128.3, 128.2, 127.7, 125.5, 62.2, 52.2, 20.4; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 306.1106; znaleziono 306.1102.

N-Moc 2-Amino-2-fenyl-1-(*m*-tolilo)etan-1-on (145c)



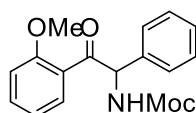
Wydajność: 35.5 mg (85%) wychodząc z 43.7 mg (0.15 mmol) alliloaminy **133c**; ciało stałe, t.t. 121.8- 122.9 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.81 – 7.19 (m, 9H), 6.36 – 6.22 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 195.7, 156.1, 138.5, 137.3, 134.4, 134.3, 129.4, 129.0, 128.4, 128.2, 127.9, 126.2, 60.0, 52.2, 21.2; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 306.1106; znaleziono 306.1104.

N-Moc 2-Amino-2-fenyl-1-(*p*-tolilo)etan-1-on (145d)



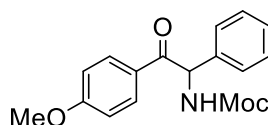
Wydajność: 79.9 mg (90%) wychodząc z 92.8 mg (0.31 mmol) alliloaminy **133d**; ciało stałe, t.t. 170.9 – 171.6 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.46 – 7.09 (m, 6H), 6.34 (br d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.28 (br d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 195.0, 156.1, 144.7, 137.5, 131.7, 129.3, 129.1, 129.0, 128.7, 128.3, 128.2, 128.0, 59.9, 52.2, 21.5; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 306.1106; znaleziono 306.1101.

N-Moc 2-Amino-2-fenyl-1-(2-metoksyfenylo)etan-1-on (145g)



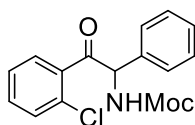
Wydajność: 88.3 mg (99%) wychodząc z 91.9 mg (0.3 mmol) alliloaminy **133g**; wosk; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.12 (m, 5H), 6.92 – 6.82 (m, 2H), 6.44 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 197.1, 158.1, 156.0, 137.3, 134.2, 131.2, 128.5, 127.9, 127.8, 125.1, 120.6, 111.5, 63.5, 55.2, 52.0; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 322.1055; znaleziono 322.1055.

N-Moc 2-Amino-2-fenyl-1-(4-metoksyfenyl)etan-1-on (145h)



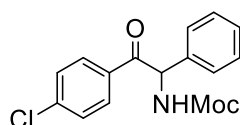
Wydajność: 63.3 mg (95%) wychodząc z 69.3 mg (0.22 mmol) alliloaminy **133h**; ciało stałe, t.t. 133.7 – 134.8 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 – 7.16 (m, 5H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.33 (br d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.24 (br d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 193.8, 163.9, 156.1, 137.8, 131.4, 129.0, 128.2, 127.9, 127.1, 113.9, 59.7, 55.4, 52.1; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 322.1055; znaleziono 322.1048.

N-Moc 2-Amino-1-(2-chlorofenyl)-2-fenyletan-1-on (145i)



Wydajność: 83.8 mg (97%) wychodząc z 89.8 mg (0.28 mmol) alliloaminy **133i**; wosk; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.14 (m, 9H), 6.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 197.6, 156.0, 136.3, 135.3, 132.0, 131.3, 130.4, 129.3, 128.9, 128.6, 128.5, 128.1, 127.9, 127.7, 126.5, 63.4, 52.2; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 326.0560; znaleziono 326.0553.

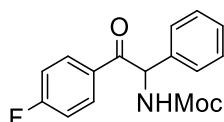
N-Moc 2-Amino-1-(4-chlorofenyl)-2-fenyletan-1-on (145j)



Wydajność: 66.3 mg (96%) wychodząc z 71.8 mg (0.23 mmol) alliloaminy **133j**; ciało stałe, t.t. 199.0 – 199.9 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $J = 8.3$

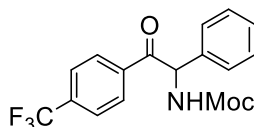
Hz, 2H), 7.43 – 7.27 (m, 7H), 6.27 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 194.5, 140.3, 137.0, 132.6, 130.4, 129.3, 129.1, 128.6, 128.0, 124.7, 60.3, 52.3; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 326.0560; znaleziono 326.0558.

N-Moc 2-Amino-2-fenyl-1-(4-fluorofenyl)etan-1-on (145k)



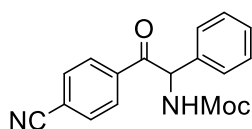
Wydajność: 87 mg (84%) wychodząc z 108.5 mg (0.36 mmol) alliloaminy **133k**; wosk; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.03 – 7.88 (m, 2H), 7.35 – 7.18 (m, 5H), 7.02 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.31 – 6.18 (m, 2H), 3.62 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 194.0, 166.8 i 164.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 256.3$ Hz), 156.0, 136.9, 131.7 i 131.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.6$ Hz), 130.61 i 130.51 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz), 129.1, 128.6, 128.4, 128.2, 127.9, 127.1, 115.9 i 115.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.1$ Hz), 60.0, 52.2; ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -103.6; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FNO}_2\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 310.0855; znaleziono 310.0849.

N-Moc 2-Amino-2-fenyl-1-(4-trifluorometylofenyl)etan-1-on (145l)



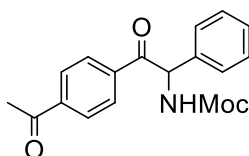
Wydajność: 99 mg (97%) wychodząc z 106.1 mg (0.30 mmol) alliloaminy **133l**; ciało stałe, t.t. 157.0 – 157.9 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.46 – 7.15 (m, 5H), 6.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 194.9, 156.1, 137.1, 136.4, 135.1 i 134.9 i 134.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.7$ Hz), 134.4, 130.3, 129.4, 129.3, 128.7, 128.1, 125.73, 125.70 i 125.67 i 125.64 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz), 126.5 i 124.4 i 122.2 i 120.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 273.6$ Hz), 60.6, 52.3; ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -63.4; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 360.0823; znaleziono 360.0817.

N-Moc 2-Amino-1-(4-cyjanofenyl)-2-fenyl-1-on (145m)



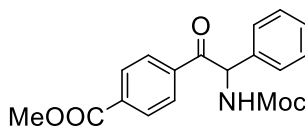
Wydajność: 68.6 mg (98%) wychodząc z 72.9 mg (0.24 mmol) alliloaminy **133m**; ciało stałe, t.t. 216.9 – 217.4 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 5H), 6.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 194.6, 156.1, 136.1, 132.5, 129.5, 129.3, 129.0, 128.1, 117.6, 116.9, 60.8, 52.4; FTIR (film) ν : 3389, 2923, 2852, 2227, 1713, 1679, 1524, 1241, 706, 578 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 317.0902; znaleziono 317.0898.

N-Moc 1-(4-Acetylofenylo)-2-amino-2-fenylo- etan-1-on (145n)



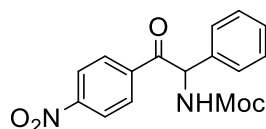
Wydajność: 86.9 mg (87%) wychodząc z 103.6 mg (0.32 mmol) alliloaminy **133n**; ciało stałe, t.t. 115.2 – 117.2 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04 – 7.88 (m, 5H), 7.37 – 7.21 (m, 6H), 6.27 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.64 (s, 4H), 2.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 197.1, 195.3, 156.1, 140.5, 137.6, 136.6, 129.3, 129.2, 128.7, 128.4, 128.1, 60.7, 52.3, 29.7, 26.8; FTIR (film) ν : 3366, 2955, 2924, 1722, 1684, 1499, 1261, 704 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 334.1055; znaleziono 334.1059.

N-Moc 2-Amino-2-fenylo-1-(4-metoksykarbonylofenylo)etan-1-on (145o)



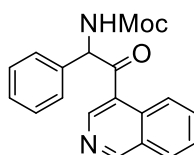
Wydajność: 38.0 mg (98%) wychodząc z 40.1 mg (0.1 mmol) alliloaminy **133o**; ciało stałe, t.t. 145 – 146.6 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.18 – 7.85 (m, 4H), 7.45 – 7.16 (m, 5H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 195.3, 165.9, 156.1, 137.6, 136.6, 134.3, 129.8, 129.3, 128.9, 128.7, 128.1, 60.6, 52.5, 52.4, 29.7; FTIR (film) ν : 3385, 2953, 2924, 1726, 1688, 1501, 1283, 712, 704 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 350.1004; znaleziono 350.1009.

N-Moc 2-Amino-2-fenylo-1-(4-nitrofenylo)etan-1-on (145p)



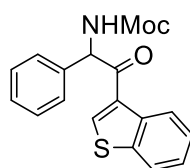
Wydajność: 66.4 mg (76%) wychodząc z 90.3 (0.28 mmol) alliloaminy **133p**; ciało stałe, t.t. 192.9 – 193.5 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 5H), 6.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 194.5, 156.1, 150.5, 139.0, 135.9, 133.0, 131.2, 130.0, 129.6, 129.0, 128.9, 128.1, 127.6, 123.9, 123.6, 61.0, 52.5; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 292.0950; znaleziono 292.0949.

***N*-Moc 2-Amino-1-(izochinolin-3-ylo)-2-fenyletan-1-on (146a)**



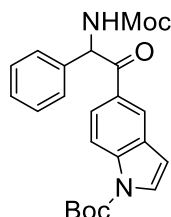
Wydajność: 26.2 mg (40%) wychodząc z 68.8 mg (0.21 mmol) alliloaminy **135a**; wosk; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.28 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.56 – 8.45 (m, 1H), 8.03 – 7.88 (m, 1H), 7.83 – 7.73 (m, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 1H), 7.39 – 7.12 (m, 5H), 6.34 – 6.27 (m, 2H), 3.71 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 197.7, 156.9, 156.1, 152.0, 144.8, 136.0, 133.1, 132.7, 129.3, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.9, 127.6, 127.5, 127.2, 126.7, 126.5, 124.6, 62.8, 52.4; HRMS (APCI-TOF) m/z dla $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 321.1239; znaleziono 321.1238.

***N*-Moc 2-Amino-1-(benzo[*b*]tiofen-3-ylo)-2-fenyletan-1-on (146b)**



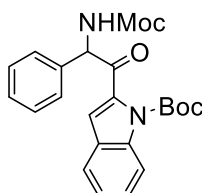
Wydajność: 61.9 mg (66%) wychodząc z 96.8 mg (0.29 mmol) alliloaminy **135b**; wosk; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 190.4, 156.2, 139.5, 138.8, 137.9, 136.8, 132.2, 129.2, 128.5, 127.8, 126.0, 125.7, 125.4, 122.2, 61.3, 52.3; HRMS (APCI-TOF) m/z dla $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 326.0851; znaleziono 326.0851.

N-Moc 2-Amino-1-(5-*t*-butylo-1*H*-indolilo-1-karboksylan))-2-fenyletan-1-on (146c)



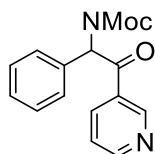
Wydajność: 95.5 mg (80%) wychodząc z 122.5 mg (0.30 mmol) alliloaminy **135d**; ciało stałe, t.t. 55.5 – 65.3 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.92 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 8.26 – 8.09 (m, 1H), 7.43 – 7.15 (m, 4H), 6.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.0, 188.4, 162.6, 156.1, 151.0, 136.1, 135.1, 134.3, 133.1, 132.4, 131.1, 129.6, 129.0, 128.1, 85.7, 60.7, 52.4, 27.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₂₃H₂₅N₂O₅ [(M+H)⁺] 409.1763; znaleziono 409.1758.

N-Moc 2-Amino-1-(2-*t*-butylo-1*H*-indolilo-1-karboksylan))-2-fenyletan-1-on (146d)



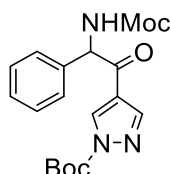
Wydajność: 26.2 mg (66%) wychodząc z 68.8 mg (0.21 mmol) alliloaminy **135e**; wosk; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mieszanina rotamerów w stosunku ~1:1) δ 8.69 – 8.61 (m, 1H), 7.48 – 7.22 (m, 9H), 6.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.35 (s, 0.5×9H), 1.26 (s, 0.5×9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, mieszanina rotamerów) δ 194.9, 192.4, 189.6, 157.4, 138.5, 136.0, 135.8, 134.5, 134.2, 129.2, 128.9, 128.42, 128.38, 127.7, 127.6, 124.5, 122.9, 120.2, 88.5, 84.3, 60.3, 59.1, 52.4, 52.2, 29.64, 29.60, 27.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₂₃H₂₅N₂O₅ [(M+H)⁺] 409.1763; znaleziono 409.1760.

N-Moc 2-Amino-2-fenyl-1-(pirydyn-3-yl)-etan-1-on (146e)



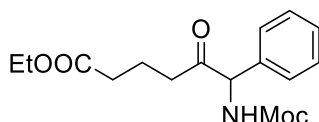
Wydajność: 14.7 mg (41%) wychodząc z 37.2 mg (0.13 mmol) alliloaminy **135f**; olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.16 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 – 7.25 (m, 6H), 6.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 194.7, 156.1, 153.8, 150.3, 136.2, 136.2, 129.9, 129.5, 128.9, 128.2, 123.6, 60.8, 52.4; HRMS (APCI-TOF) m/z dla $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ [(M+H) $^+$] 271.1083; znaleziono 271.1089.

N-Moc 2-Amino-2-(fenylo)-1-(4-*t*-butylo-1H-pirazolilo-1-karboksylian)etan-1-on (146f)



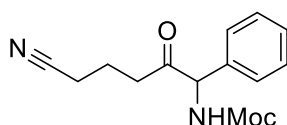
Wydajność: 47.4 mg (68%) wychodząc z 72.4 mg (0.20 mmol) alliloaminy **135g**; olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 5H), 6.10 (s, 1H), 5.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.62 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 189.4, 156.1, 146.5, 143.2, 136.7, 133.7, 129.4, 128.92, 128.88, 128.1, 122.6, 87.1, 62.4, 60.3, 52.4, 27.8; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 382.1379; znaleziono 382.1381.

N-Moc 1-Amino-5-etoksykarbonylo-1-fenylopentan-2-on (147a)



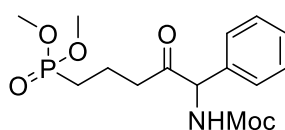
Wydajność: 47.7 mg (66%) wychodząc z 75.6 mg (0.2 mmol) alliloaminy **136a**; olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.24 (m, 5H), 6.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.04 (qd, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.52 – 2.33 (m, 2H), 2.26 – 2.07 (m, 2H), 1.91 – 1.70 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 204.9, 172.8, 156.0, 136.6, 129.2, 128.7, 127.8, 102.7, 64.4, 60.3, 52.2, 38.4, 32.9, 18.7, 14.1; FTIR (film) ν : 3374, 2926, 1732, 1714, 1497, 1244 1193, 702 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 330.1317; znaleziono 330.1324.

N-Moc 1-Amino-5-cyano-1-fenylopentan-2-on (147b)



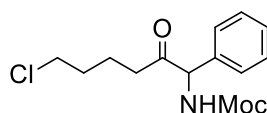
Wydajność: 15.9 mg (50%) wychodząc z 33.1 mg (0.12 mmol) alliloaminy **136b**; olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.23 (m, 5H), 5.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.63 – 2.46 (m, 2H), 2.39 – 2.14 (m, 2H), 1.94 – 1.79 (m, $J = 7.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 204.1, 156.0, 135.9, 129.5, 129.0, 127.8, 118.7, 64.68, 64.66, 52.4, 37.5, 19.5, 16.3; FTIR (film) ν : 3386, 2925, 2247, 1713, 1498, 1243, 703 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 283.1064; znaleziono 283.1064.

N-Moc 1-Amino-5-dimetoksyfosforylo-1-fenylopentan-2-on (147c)



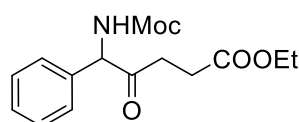
Wydajność: 26.1 mg (78%) wychodząc z 34.6 mg (0.1 mmol) alliloaminy **136c**; olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.22 (m, 5H), 6.05 (s, 1H), 5.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J_{\text{P-H}} = 10.8$ Hz, 3H), 3.66 (d, $J_{\text{P-H}} = 10.8$ Hz, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.60 – 2.40 (m, 2H), 1.91 – 1.54 (m, 4H); ^{31}P NMR (243 MHz, CDCl_3) δ 33.5; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 204.6, 156.0, 136.4, 129.3, 128.7, 127.8, 63.9, 52.34, 52.27, 39.34 i 39.21 (d, $J_{\text{C-P}} = 12.4$ Hz), 24.15 i 22.74 (d, $J_{\text{C-P}} = 141.4$ Hz), 16.56 i 16.51 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.8$ Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{NaP}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 366.1082; znaleziono 366.1086.

N-Moc 1-Amino-6-chloro-1-fenylheksan-2-on (147d)



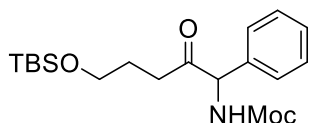
Wydajność: 42.1 mg (62%) wychodząc z 70.4 mg (0.24 mmol) alliloaminy **136d**; воск; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.25 (m, 5H), 6.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 2.46 – 2.32 (m, 2H), 1.72 – 1.54 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 205.0, 156.0, 136.5, 129.3, 129.2, 128.7, 127.9, 64.5, 52.2, 44.3, 38.5, 31.5, 20.8; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{NaCl}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 306.0873; znaleziono 306.0878.

N-Moc 1-Amino-4-etoksykarbonylo-1-fenylbutan-1-on (147e)



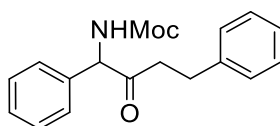
Wydajność: 28.9 mg (80%) wychodząc z 37.4 mg (0.1 mmol) alliloaminy **136e**; olej; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.27 (m, 5H), 6.08 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.81 – 2.69 (m, 1H), 2.63 – 2.38 (m, 3H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 204.0, 172.1, 156.0, 136.6, 129.2, 128.7, 127.9, 64.5, 60.7, 52.2, 34.4, 28.0, 14.1; FTIR (film) ν : 3375, 2925, 1731, 1717, 1498, 1243, 1200, 702 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 316.1161; znaleziono 316.1158.

N-Moc 1-Amino-5-(tert-butyldimetylosililo)oksy-1-fenylopentan-1-on (147f)



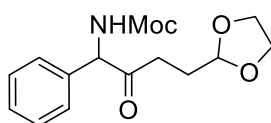
Wydajność: 26.9 mg (72%) wychodząc z 38.7 mg (0.1 mmol) alliloaminy **136f**; olej; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.23 (m, 5H), 6.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.55 – 3.41 (m, 2H), 2.53 – 2.33 (m, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 1H), 1.70 – 1.58 (m, 1H), 0.82 (s, 9H), -0.04 (d, $J = 5.8$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 205.7, 155.6, 136.9, 129.1, 128.5, 127.8, 65.0, 61.8, 51.8, 37.8, 29.7, 27.2, 25.8, 19.4, -5.5 ; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{NaSi}$ [(M+Na) $^+$] 388.1920; znaleziono 388.1920.

N-Moc 1-Amino-1,4-difenylobutan-2-on (147g)



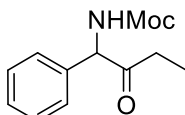
Wydajność: 37.5 mg (64%) wychodząc z 61.2 mg (0.2 mmol) alliloaminy **136g**; ciało stałe, t.t. 59.5 – 60.4 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.21 (m, 5H), 6.12 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 204.6, 156.0, 140.2, 136.5, 129.2, 128.6, 128.5, 128.2, 127.9, 126.2, 64.6, 52.2, 41.1, 29.6; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 258.1106; znaleziono 258.1098.

N-Moc 1-Amino-4-(1,3-dioksolan-2-ylo)-1-fenylobutan-2-on (147i)



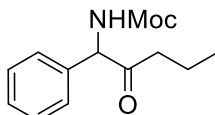
Wydajność: 10.8 mg (18%) wychodząc z 64.1 mg (0.2 mmol) alliloaminy **136i**; olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.27 (m, 5H), 6.11 (s, 1H), 5.36 – 5.29 (m, 1H), 4.82 – 4.78 (m, 1H), 3.86 – 3.72 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 2.61 – 2.36 (m, 2H), 2.07 – 1.83 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 204.3, 156.5, 136.8, 129.1, 128.6, 127.9, 102.8, 64.9, 64.9, 52.2, 33.3, 30.3, 29.7, 27.4; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 316.1161; znaleziono 316.1165.

***N*-Moc 1-Amino-1-fenylobutan-2-on (147k)**



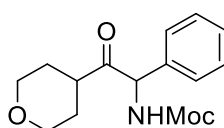
Wydajność: 13.7 mg (62%) wychodząc z 23.0 mg (0.1 mmol) alliloaminy **136i**; olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.23 (m, 5H), 6.12 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.39 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 206.2, 156.0, 136.9, 129.2, 128.6, 127.8, 64.2, 52.2, 32.3, 5.7; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 244.0946; znaleziono 244.0946.

***N*-Moc 1-Amino-1-fenylopentan-2-on (147l)**



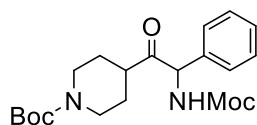
Wydajność: 18.1 mg (74%) wychodząc z 25.6 mg (0.1 mmol) alliloaminy **136m**; olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.21 (m, 5H), 6.12 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 205.5, 156.0, 136.8, 129.1, 128.6, 127.9, 63.9, 51.5, 42.8, 17.1, 12.4; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 258.1106; znaleziono 258.1098.

***N*-Moc 1-Amino-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ylo)-1-fenyletan-2-on (147m)**



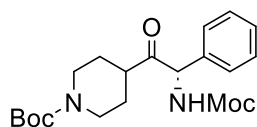
Wydajność: 27.4 mg (81%) wychodząc z 35.1 mg (0.1 mmol) alliloaminy **136o**; wosk; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.24 (m, 6H), 6.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.88 – 3.80 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.34 (td, $J = 11.6, 2.5$ Hz, 1H), 3.20 (td, $J = 11.8, 2.4$ Hz, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 1.87 – 1.59 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 206.9, 156.0, 136.0, 129.3, 128.8, 128.1, 67.0, 66.7, 62.8, 52.3, 44.7, 28.9, 27.7; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 300.1212; znaleziono 300.11213.

***N*-Moc 1-Amino-2-(*N*-Boc-piperidyn-4-ylo)-1-fenyletan-2-on (147n)**



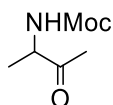
Wydajność: 21.3 mg (63%) wychodząc z 34.7 mg (0.2 mmol) alliloaminy **136p**; wosk; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C, mieszanina rotamerów w stosunku ~ 2:3) δ 7.38 – 7.28 (m, 5H), 5.49 – 5.43 (m, 0.6×1H), 5.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.4×1H), 5.28 (s, 0.33×1H), 5.18 (s, 0.33×1H), 3.90 – 3.68 (m, 2H), 3.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 2.85 – 2.58 (m, 2H), 2.04 – 1.76 (m, 2H), δ 1.54 – 1.43 (m, 3H), 1.40 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C, mieszanina rotamerów) δ 208.5, 208.3, 156.5, 154.3, 136.5, 136.4, 129.1, 128.9, 128.8, 128.6, 79.9, 79.1, 63.5, 63.3, 54.4, 54.3, 52.0, 45.0, 43.3, 43.0, 29.3, 28.6, 28.5, 28.4, 28.2, 27.8, 27.6, 27.3; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 399.1896; znaleziono 399,1908.

***N*-Moc (*S*)-1-Amino-2-(*N*-Boc-piperidyn-4-ylo)-1-fenyletan-2-on ((*R*)-147n)**



Wydajność: 10.0 mg (59%) zaczynając z alliloaminy (***R***-136p (17.4 mg, 0.04 mmol); olej; $[\alpha]_D^{21} +139.7$ (c 25.1, CHCl_3).

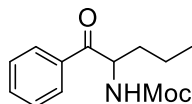
***N*-Moc 3-Aminobutan-2-on (147o)**



Wydajność: 125 mg (86%) wychodząc z 143 mg (1 mmol) **SI-11**; bezbarwny olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.42-4.438 (m, 1H), 3.65

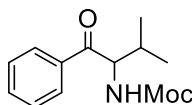
(s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 206.8, 157.3, 54.6, 51.7, 26.2, 17.3; HRMS (EI) m/z dla $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ [M] 143.0946; znaleziono 143.0941.

N-Moc 2-Amino-1-fenylopentan-1-on (SI-20)



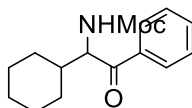
Wydajność: 24.6 mg (62%) wychodząc z 41.9 mg (0.17 mmol) alliloaminy **SI-12**; olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 – 7.90 (m, 2H), 7.63 – 7.55 (m, 1H), 7.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.34 (td, $J = 8.0, 4.3$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.92 – 1.78 (m, 1H), 1.61 – 1.49 (m, 1H), 1.48 – 1.21 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 199.1, 156.7, 134.6, 133.7, 128.9, 128.6, 55.4, 52.2, 35.7, 18.3, 13.8; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 258.1106; znaleziono 258.1109.

N-Moc 2-Amino-3-metylo-1-fenylbutan-1-on (SI-21)



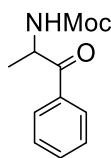
Wydajność: 24.6 mg (62%) wychodząc z 41.9 mg (0.17 mmol) alliloaminy **SI-13**; olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 – 7.92 (m, 2H), 7.62 – 7.54 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 5.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.30 – 5.17 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 199.4, 157.2, 135.3, 133.7, 128.8, 128.6, 60.1, 52.3, 31.6, 20.0, 16.4; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 258.1106; znaleziono 258.1110.

N-Moc 2-Amino-2-cykloheksylo-1-fenyletan-1-on (SI-22)



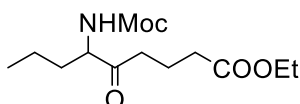
Wydajność: 31.0 mg (56%) wychodząc z 58.3 mg (0.20 mmol) alliloaminy **SI-14**; białe ciało stałe, t.t. 105.1-106.1°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.24 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.87 – 0.91 (m, 11H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 199.4, 157.1, 135.5, 133.7, 128.8, 128.6, 59.7, 52.3, 41.6, 27.0, 26.2, 25.9; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 298.1419; znaleziono 298.1418.

N-Moc 2-Amino-1-fenylpropan-1-on (SI-23)



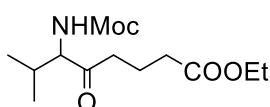
Wydajność: 63.6 mg (86%) wychodząc z 78.5 mg (0.36 mmol) alliloaminy **SI-15**; olej; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 – 7.92 (m, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.39 – 5.25 (m, 1H), 3.70 (s, 4H), 1.42 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 199.0, 156.3, 134.1, 133.8, 128.8, 128.6, 52.2, 51.5, 19.9; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 230.0793; znaleziono 230.0797.

N-Moc 4-Amino-8-(etoksykarbonylo)oktan-5-on (SI-24)



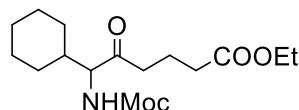
Wydajność: 31.8 mg (67%) wychodząc z 49.3 mg (0.17 mmol) alliloaminy **SI-16**; olej; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.65 – 2.44 (m, 2H), 2.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.57 – 1.43 (m, 1H), 1.40 – 1.27 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 208.5, 172.9, 156.6, 60.4, 59.5, 52.2, 38.6, 33.7, 33.1, 29.7, 18.7, 18.3, 14.2, 13.8; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 296.1474; znaleziono 296.1482.

N-Moc 3-Amino-7-(etoksykarbonylo)-2-metyloheptan-4-on (SI-25)



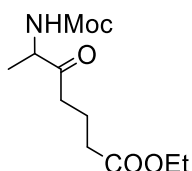
Wydajność: 36.7 mg (67%) wychodząc z 55.4 mg (0.19 mmol) alliloaminy **SI-17**; olej; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.65 – 2.45 (m, 2H), 2.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 208.5, 172.9, 157.1, 64.4, 60.4, 52.3, 39.6, 33.1, 30.2, 18.6, 16.6, 14.2; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 296.1747; znaleziono 296.1481.

N-Moc 1-Amino-1-cykloheksylo-5-(etoksykarbonylo)pentan-2-on (SI-26)



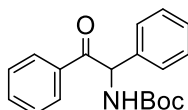
Wydajność: 39.4 mg (83%) wychodząc z 49.6 mg (0.15 mmol) alliloaminy **SI-18**; olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.65 – 2.44 (m, 2H), 2.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 2H), 1.82 – 1.51 (m, 6H), 1.45 – 1.33 (m, 1H), 1.27 – 1.19 (m, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 208.6, 172.9, 157.1, 64.2, 60.4, 52.3, 40.3, 39.8, 33.1, 30.2, 29.7, 27.2, 26.1, 26.0, 25.9, 22.6, 18.6, 14.2; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 336.1787; znaleziono 336.1795.

N-Moc 2-Amino-6-(etoksykarbonylo)heksan-3-on (SI-27)



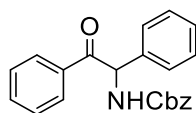
Wydajność: 37.8 mg (69%) wychodząc z 57.2 mg (0.22 mmol) alliloaminy **SI-19**; olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.45 (s, 1H), 4.41 – 4.25 (m, 1H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.70 – 2.43 (m, 2H), 2.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 208.4, 172.9, 156.3, 60.4, 55.4, 52.2, 37.9, 33.1, 18.7, 17.8, 14.2; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 268.1161; znaleziono 268.1167.

N-Boc 2-Amino-1,2-(difenyl)etan-1-on (148a)



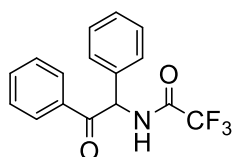
Wydajność: 77.8 mg (94%) wychodząc z 86.1 mg (0.27 mmol) alliloaminy **137a**; ciało stałe, t.t. 101.1 – 102.6 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.54 – 7.19 (m, 8H), 6.27 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.00 (br d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 196.2, 155.0, 137.5, 134.6, 133.6, 129.1, 129.0, 128.6, 128.3, 128.1, 79.9, 59.8, 28.3; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 334.1419; znaleziono 334.1413.

N-Cbz 2-Amino-1,2-(difenyl)etan-1-on (148b)



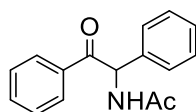
Wydajność: 83.7 mg (95%) wychodząc z 91.2 mg (0.26 mmol) alliloaminy **137b**; wosk; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.57 – 7.16 (m, 13H), 6.40 – 6.27 (m, 2H), 5.14 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 12.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 195.5, 155.5, 137.2, 136.3, 134.3, 133.7, 129.2, 129.1, 128.7, 128.5, 128.5, 128.14, 128.09, 67.0, 60.2; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 368.1263; znaleziono 368.1269.

N-TFA 2-Amino-1,2-(difenyl)etan-1-on (148c)



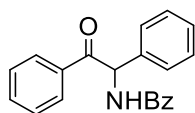
Wydajność: 36.1 mg (81%) wychodząc z 46.4 mg (0.15 mmol) alliloaminy **137c**; białe ciało stałe, t.t. 155.3-155.9 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 – 7.90 (m, 3H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 4H), 7.37 – 7.28 (m, 3H), 6.49 (d, J = 7.0 Hz, 1H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -75.8; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 193.7, 156.7 i 156.4 i 156.1 i 155.8 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 37.9 Hz), 135.3, 134.3, 133.4, 129.5, 129.2, 129.1, 128.9, 128.3, 119.1 i 116.8 i 114.6 i 112.3 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 287.4 Hz), 58.9; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 330.0718; znaleziono 330.0715.

N-Ac 2-Amino-1,2-(difenyl)etan-1-on (148d)



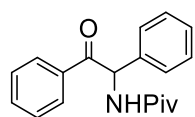
Wydajność: 69 mg (98%) wychodząc z 73.8 mg (0.28 mmol) alliloaminy **137d**; ciało stałe, t.t. 98.4 – 100.2 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.55 – 7.20 (m, 8H), 6.98 (s, 1H), 6.58 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 195.9, 169.4, 137.2, 134.3, 133.8, 129.2, 129.1, 128.7, 128.4, 128.2, 58.5, 23.2; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 276.1000; znaleziono 276.0998.

N-Bz 2-Amino-1,2-(difenyl)etan-1-on (148e)



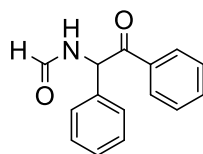
Wydajność: 89.4 mg (99%) wychodząc z 92.9 (0.28 mmol) alliloaminy **137e**; *wosk*; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 – 7.97 (m, 2H), 7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.38 (m, 7H), 7.35 – 7.20 (m, 4H), 6.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 195.9, 166.4, 137.3, 134.3, 133.9, 133.9, 131.7, 129.2, 129.2, 128.8, 128.6, 128.4, 128.4, 127.2, 58.9; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₂₁H₁₇NO₂Na [(M+Na)⁺] 338.1157; znaleziono 338.1165.

***N*-Piv 2-Amino-1,2-(difenyl)etan-1-on (148f)**



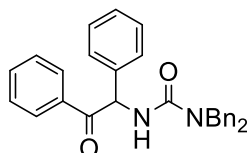
Wydajność: 34.2 mg (92%) wychodząc z 38.6 mg (0.13 mmol) alliloaminy **137f**; *wosk*; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 – 7.94 (m, 2H), 7.57 – 7.20 (m, 10H), 7.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 196.2, 177.8, 137.3, 134.4, 133.7, 129.14, 129.09, 128.7, 128.2, 128.1, 58.5, 38.7, 27.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₁₉H₂₁NO₂Na [(M+Na)⁺] 318.1470; znaleziono 318.1471.

***N*-Formylo 2-Amino-1,2-(difenyl)etan-1-on (148g)**



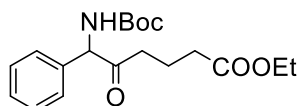
Wydajność: 38.0 mg (66%) wychodząc z 60.8 mg (0.24 mmol) alliloaminy **137g**; białe ciało stałe, t.t. 120.4-120.9 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.61 – 7.03 (m, 9H), 6.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 195.1, 160.1, 136.9, 134.1, 133.9, 129.3, 129.1, 128.8, 128.5, 128.2, 57.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* dla C₁₅H₁₃NO₂Na [(M+Na)⁺] 262.0844; znaleziono 262.0847.

***N,N*-Dibenzyl-2-Amino-1,2-difenyloetan-2-on (148i)**



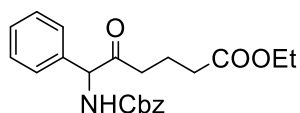
Wydajność: 114.6 mg (98%) wychodząc z 120.2 mg (0.27 mmol) alliloaminy **137i**; wosk; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.56 – 7.15 (m, 18H), 6.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 7.1, 2.9$ Hz, 1H), 4.64 – 4.38 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 196.7, 157.5, 137.8, 137.3, 134.6, 133.5, 129.1, 129.0, 128.8, 128.6, 128.1, 128.0, 127.5, 127.4, 60.1, 50.4; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 457.1892; znaleziono 457.1900.

N-Boc 1-Amino-1-fenyl-5-(etoksykarbonylo)pentan-2-on (149a)



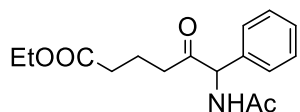
Wydajność: 43.5 mg (71%) wychodząc z 63.3 mg (0.18 mmol) alliloaminy **137a**; olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.24 (m, 5H), 5.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.05 (qd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 2H), 2.52 – 2.36 (m, 2H), 2.25 – 2.08 (m, 2H), 1.92 – 1.73 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 205.2, 172.8, 154.8, 136.8, 129.2, 128.5, 127.8, 79.9, 64.2, 60.3, 38.4, 33.0, 28.3, 18.7, 14.1; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 372.1787; znaleziono 372.1793.

N-Cbz 1-Amino-1-fenyl-5-(etoksykarbonylo)pentan-2-on (149b)



Wydajność: 51.5 mg (56%) wychodząc z 95.1 mg (0.24 mmol) alliloaminy **137b**; olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.23 (m, 10H), 6.15 (s, 1H), 5.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.13 – 4.96 (m, 2H), 4.05 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.53 – 2.35 (m, 2H), 2.28 – 2.08 (m, 2H), 1.93 – 1.73 (m, 1H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 204.8, 172.7, 155.3, 136.5, 136.2, 129.2, 128.7, 128.5, 128.1, 127.9, 67.0, 64.5, 60.3, 38.4, 32.9, 29.7, 18.8, 14.2; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 406.1630; znaleziono 406.1639.

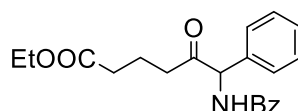
N-Ac 1-Amino-1-fenyl-5-(etoksykarbonylo)pentan-2-on (149c)



Wydajność: 54.9 mg (51%) wychodząc z 111.9 mg (0.37 mmol) alliloaminy **137d**; olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.24 (m, 5H), 6.75 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H),

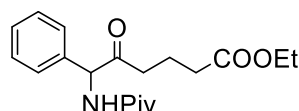
5.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.05 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.55 – 2.34 (m, 2H), 2.29 – 2.09 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.93 – 1.70 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 205.3, 172.7, 169.3, 136.3, 129.2, 128.6, 128.0, 62.9, 60.3, 38.6, 33.0, 23.0, 18.7, 14.1; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 314.1368; znaleziono 314.1375.

***N*-Bz 1-Amino-1-fenyl-5-(etoksykarbonylo)pentan-2-on (149d)**



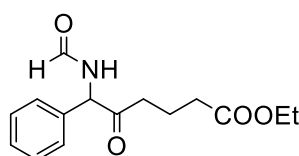
Wydajność: 91.1 mg (55%) wychodząc z 170.9 mg (0.47 mmol) alliloaminy **137e**; woskowate ciało stałe; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 – 7.77 (m, 2H), 7.60 – 7.28 (m, 9H), 5.72 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.64 – 2.43 (m, 2H), 2.38 – 2.10 (m, 2H), 1.98 – 1.75 (m, 2H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 205.3, 172.7, 166.4, 136.4, 133.8, 131.7, 129.3, 128.7, 128.5, 128.1, 127.1, 63.4, 60.3, 38.6, 33.0, 18.8, 14.2; HRMS (APCI-TOF) m/z dla $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 354.1705; znaleziono 354.1708.

***N*-Piv 1-Amino-1-fenyl-5-(etoksykarbonylo)pentan-2-on (149e)**



Wydajność: 42.3 mg (46%) wychodząc z 95.4 mg (0.28 mmol) alliloaminy **137f**; wosk; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.18 (m, 5H), 6.97 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.05 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.58 – 2.38 (m, 2H), 2.29 – 2.08 (m, 2H), 1.94 – 1.72 (m, 2H), 1.22 – 1.14 (m, 12H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 205.5, 177.7, 172.7, 136.6, 129.2, 128.5, 127.8, 63.0, 60.3, 38.6, 38.5, 33.0, 27.4, 18.7, 14.1, 14.2; HRMS (APCI-TOF) m/z dla $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 334.2018; znaleziono 334.2020.

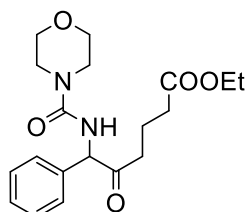
***N*-Formylo 1-Amino-1-fenyl-5-(etoksykarbonylo)pentan-2-on (149f)**



Wydajność: 25.7 mg (28%) wychodząc z 96.1 mg (0.33 mmol) alliloaminy **137g**; olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 5H), 7.00 (s,

1H), 5.59 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.05 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.55 – 2.38 (m, 2H), 2.27 – 2.09 (m, 2H), 1.95 – 1.72 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 204.6, 172.7, 160.1, 135.9, 129.3, 128.8, 127.9, 61.6, 60.4, 38.5, 32.9, 18.7, 14.14, 14.07; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 300.1212; znaleziono 300.1219.

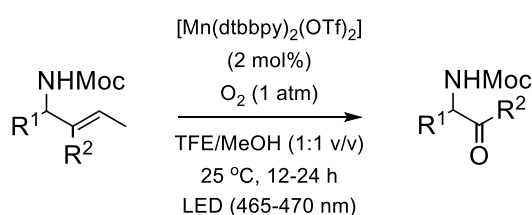
***N*-(5-etoksykarbonylo-1-fenyl-2-okso-pentanylo)morfolino-1-karboksyamid (149g)**

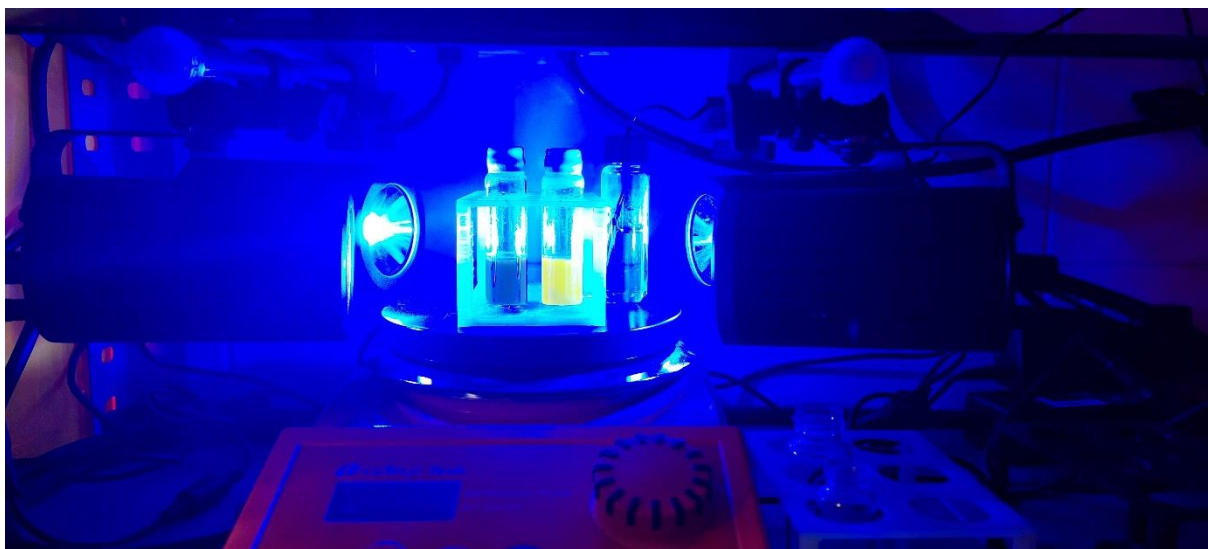


Wydajność: 32.5 mg (83%) wychodząc z 40.7 mg (0.11 mmol) alliloaminy **137j**; olej; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.22 (m, 5H), 5.88 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.04 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.71 – 3.56 (m, 2H), 3.42 – 3.27 (m, 2H), 3.19 – 3.04 (m, 2H), 2.54 – 2.34 (m, 2H), 2.26 – 2.06 (m, 2H), 1.92 – 1.69 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 0.5 \times 3H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 0.5 \times 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 206.3, 172.7, 156.5, 137.2, 129.2, 128.5, 128.0, 66.4, 64.3, 60.3, 45.6, 43.9, 38.5, 33.0, 18.8, 14.1; HRMS (APCI-TOF) m/z dla $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 363.1920; znaleziono 363.1923.

4.13. Fotochemiczna degradacja alliloamin

4.13.1. Katalizowana Mn(II) i światłem degradacja alliloamin (metoda A)



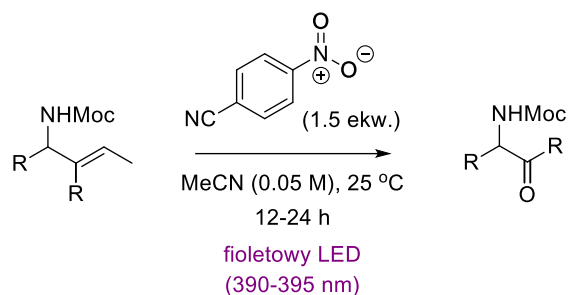


Rys. 1. Zestaw reakcyjny: cztery lampy LED PR160L-467 nm (Kessil™ LED) i trzy wentylatory (nie pokazane na fotografii).

Przygotowanie roztworu $\text{Mn}(\text{dtbbpy})_2(\text{OTf})_2$: Do suchego naczynia Schlenka odważono $\text{Mn}(\text{OTf})_2$ (706 mg, 2 mmol) i 4,4'-di-*t*-butylo-2,2'-bipirydynę (1.074 g, 4 mmol). W atmosferze gazu obojętnego, dodano 40 mL suchego MeOH. Po zamknięciu naczynia Schlenka, zawartość ogrzewano do 60 °C przez 16 h w ciemności. Po tym czasie uzyskany 0.05 M roztwór był gotowy do użycia. Przechowywano go w ciemności w temperaturze pokojowej.

Procedura ogólna:²²⁰ Do suchej fiolki odważono alliloaminę (0.53 mmol) po czym naczynie zamknięto, odgazowano i napełniono tlenem (z balona), następnie dodano suchy MeOH (2 mL), TFE (2 mL) i 213 μL 0.05 M roztworu $\text{Mn}(\text{dtbbpy})_2(\text{OTf})_2$ (10.7 μmol , 2 mol%) w MeOH. Fiolkę zamknięto i pozostawiono w 25 °C, naświetlając ją niebieskim światłem (czterema lampami LED marki Kessil PR160L-456nm, kontrolę temperatury zapewniały trzy wentylatory) na 12–24h. Przebieg reakcji monitorowano z wykorzystaniem chromatografii TLC; reakcję prowadzono do zaniku alliloaminy. Następnie, rozpuszczalnik odparowano, a surowy produkt został poddany oczyszczaniu metodą chromatografii kolumnowej typu „flash” na żelu krzemionkowym w układzie rozpuszczalników heksan/octan etylu.

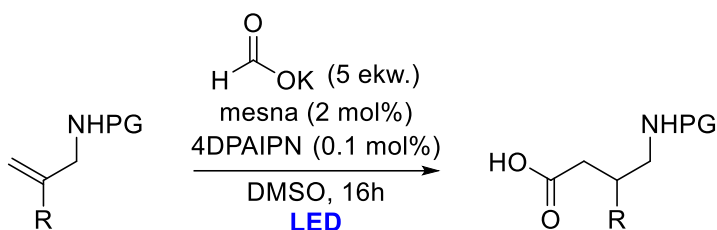
4.13.2. Katalizowana nitroarenami i światłem degradacja alliloamin (metoda B)



Rys. 2. Zestaw reakcyjny: dwie lampy LED 36W (390-395 nm) i dwa wentylatory (nie pokazane na fotografii).

Procedura ogólna:²²¹ Do suchego naczynia Schlenka odważono 4-nitrobenzonieryl (111 mg, 0.75 mmol, 1.5 ekw.) i alliloaminę (0.5 mmol, 1 ekw.). Następnie w atmosferze argonu, dodano MeCN (10 mL, 0.05 M). Naczynie reakcyjne zostało umieszczone pomiędzy dwiema lampami LED (390-395 nm) w odległości 6 cm. Kontrolę temperatury zapewniały dwa wentylatory. Przebieg reakcji monitorowano z wykorzystaniem chromatografii TLC; reakcję prowadzono do zaniku alliloaminy. Następnie, rozpuszczalnik odparowano, a surowy produkt został poddany oczyszczaniu metodą chromatografii kolumnowej typu „flash” na żelu krzemionkowym w układzie rozpuszczalników heksan/octan etylu.

4.14. Reakcja hydrokarboksylowania alliloamin

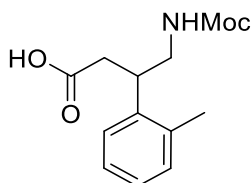


Przygotowanie roztworu odczynnika HAT: Do fiołki o poj. 20 mL odważono 70 mg (43 μ mol) mesny. Zawartość fiołki odgazowano i nasycono argonem. Czynność powtórzono trzy razy. Następnie dodano bezwodny DMSO (10 mL). Uzyskano 43 μ M roztwór mesny w DMSO.

Przygotowanie roztworu fotokatalizatora: Do fiołki o poj. 20 mL odważono 16.7 mg (21 μ mol) 4DPAIPN. Zawartość fiołki odgazowano i nasycono argonem. Czynność powtórzono trzy razy. Następnie dodano bezwodny DMSO (10 mL). Uzyskano 2.1 μ M roztwór 4DPAIPN w DMSO.

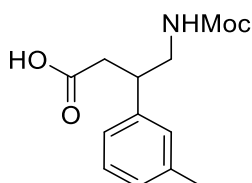
Hydrokarboksylowanie alliloamin (procedura ogólna): Do fiołki o poj. 8 mL odważono alliloaminę (50 mg; 0.21 mmol) oraz mrówczan potasu (90.1 mg; 1.071 mmol; 5 ekw.). Uzyskaną mieszaninę reakcyjną odtleniono i zaargonowano. Proces powtórzono trzy razy. Następnie dodano 2 mL bezwodnego DMSO a następnie 100 μ L 43 μ M r-ru mesny w DMSO (4.3 μ mol; 2 mol%) oraz 100 μ L 2.1 μ M r-ru 4DPAIPN w DMSO (0.21 μ mol; 0.1 mol%). Następnie naświetlano mieszaninę reakcyjną dwiema lampami LED marki Highgrow 36W (18 \times 2W dla każdej z lamp, 450-460 nm) (fiołka została umieszczona ok. 5 cm od źródła światła). Mieszanina reakcyjna była chłodzona wentylatorami z termokontrolerem, aby zapewnić stałą temperaturę (ok. 25 $^{\circ}$ C). Przebieg reakcji monitorowano z wykorzystaniem chromatografii TLC. Kiedy alliloamina zaniknęła, reakcję przerwano i do mieszaniny reakcyjnej dodano r-ru HCl. Mieszaninę ekstrahowano Et₂O, ekstrakty połączono i osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość poddano chromatografii kolumnowej typu „flash” na żelu krzemionkowym.

Kwas *N*-Moc-4-Amino-3-(*o*-tolilo)butanowy (166a)



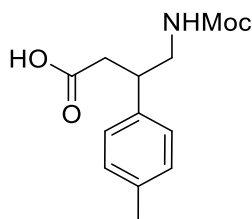
Wydajność: 20.6 mg (51%) wychodząc z 32.9 mg (0.16 mmol) **159b**; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.75 (s, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 7.01 – 6.93 (m, 3H), 5.23 (s, 0.2 \times 1H), 5.11 (s, 0.7 \times 1H), 3.55 (s, 3H), 3.47 – 3.39 (m, 1H), 3.32 – 3.18 (m, 2H), 2.65 – 2.47 (m, 2H), 2.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.1, 157.0, 142.2, 138.0, 128.4, 127.4, 124.6, 51.9, 45.0, 42.3, 40.3, 21.4; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 274.1055; znaleziono 274.1057.

Kwas *N*-Moc-4-Amino-3-(*m*-tolilo)butanowy (166b)



Wydajność: 40.2 mg (43%) wychodząc z 77.2 mg (0.38 mmol) **159c**; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.49 (s, 1H), 7.20 – 7.06 (m, 4H), 4.83 (s, 1H), 3.70 – 3.64 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.50 – 3.40 (m, 1H), 3.36 – 3.24 (m, 1H), 2.77 – 2.66 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.1, 157.3, 139.3, 136.6, 130.8, 126.8, 126.4, 125.6, 52.2, 45.6, 38.0, 36.8, 19.6; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 274.1055; znaleziono 274.1058.

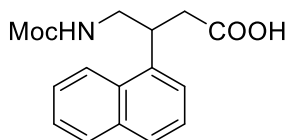
Kwas *N*-Moc-4-Amino-3-(*p*-tolilo)butanowy (166c)



Wydajność: 24.1 mg (38%) wychodząc z 52.1 mg (0.25 mmol) **159d**; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (s, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 4H), 4.80 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 3.34 – 3.23 (m, 2H), 2.72 – 2.65 (m, 1H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.7, 157.1, 138.2, 136.7, 129.4,

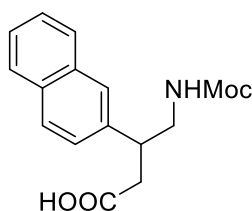
127.4, 52.1, 45.0, 41.6, 38.6, 21.0; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{13}H_{17}NO_4Na$ $[(M+Na)^+]$ 274.1055; znaleziono 274.1057.

Kwas *N*-Moc-4-Amino-3-(naftalen-1-ylo)butanowy (166d)



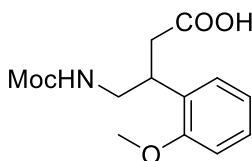
Wydajność: 39.6 mg (26%) wychodząc z 127.5 mg (0.53 mmol) **159e** olej; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12.39 (s, 1H), 8.24 – 8.20 (m, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 3H), 5.50 (s, 0.2×1H), 5.38 – 5.27 (m, 0.8×1H), 4.32 – 4.18 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.45 – 3.33 (m, 1H), 2.84 – 2.65 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3, 157.2, 138.2, 133.9, 131.8, 128.7, 127.1, 126.1, 125.5, 125.4, 123.3, 51.9, 46.2, 39.4, 36.4; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{16}H_{17}NO_4Na$ $[(M+Na)^+]$ 310.1055; znaleziono 310.1056.

Kwas *N*-Moc-4-Amino-3-(naftalen-2-ylo)butanowy (166e)



Wydajność: 26.9 mg (24%) wychodząc z 94.4 mg (0.39 mmol) **159f**; olej; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 – 7.03 (m, 7H), 5.10 – 5.00 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.49 – 3.33 (m, 3H), 3.19 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.9, 175.7, 157.2, 157.1, 138.4, 133.9, 133.6, 133.4, 133.1, 132.4, 132.2, 131.4, 128.8, 128.3, 127.8, 127.6, 126.2, 126.0, 125.8, 125.7, 125.6, 125.5, 125.4, 125.2, 52.1, 51.9, 42.5, 42.1, 38.8; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $C_{16}H_{17}NO_4Na$ $[(M+Na)^+]$ 310.1055; znaleziono 310.1059.

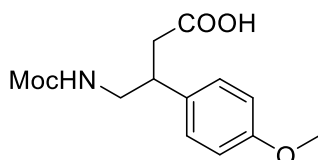
Kwas *N*-Moc-4-Amino-3-(2-metoksyfenylo)butanowy (166f)



Wydajność: 29.4 mg (24%) wychodząc z 100.2 mg (0.45 mmol) **159g**; olej; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 – 7.02 (m, 2H), 6.95 – 6.73 (m, 2H), 4.97 (s, 1H),

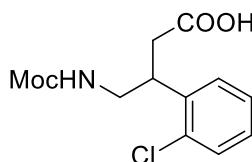
3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.68 – 3.63 (m, 3H), 2.68 – 2.51 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.8, 157.4, 157.2, 156.5, 156.4, 130.4, 129.6, 129.1, 128.2, 128.0, 120.8, 120.7, 110.8, 110.7, 55.4, 55.3, 52.0, 45.5, 44.5, 36.2; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 290.1004; znaleziono 290.1008.

Kwas *N*-Moc-4-Amino-3-(4-metoksyfenylo)butanowy (166g)



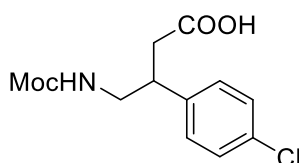
Wydajność: 82.9 mg (53%) wychodząc z 130.3 mg (0.59 mmol) **159h**; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (s, 1H), 7.33 – 7.02 (m, 2H), 6.95 – 6.73 (m, 2H), 4.97 (s, 0.5x3H), 3.82 (s, 0.5x3H), 3.75 (s, 3H), 3.68 – 3.63 (m, 3H), 3.50 – 3.40 (m, 1H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.55 – 2.47 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.9, 175.8, 158.3, 157.0, 134.2, 128.6, 114.0, 55.2, 51.9, 45.0, 41.6, 40.3; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 290.1004; znaleziono 290.1005.

Kwas *N*-Moc-4-Amino-3-(2-chlorofenylo)butanowy (166h)



Wydajność: 56.4 mg (55%) wychodząc z 86 mg (0.38 mmol) **159i**; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (s, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.56 – 3.42 (m, 1H), 3.37 – 3.25 (m, 2H), 2.75 – 2.65 (m, 1H), 2.64 – 2.53 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.5, 157.2, 139.5, 132.9, 128.9, 52.3, 45.8, 41.5, 37.9; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{NaCl}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 294.0509; znaleziono 294.0508.

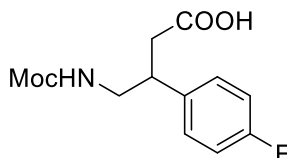
Kwas *N*-Moc-4-Amino-3-(4-chlorofenylo)butanowy (166i)



Wydajność: 26.7 mg (34%) wychodząc z 64.8 mg (0.29 mmol) **159j**; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.64 (s, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 2H),

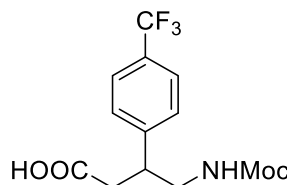
7.08 – 7.03 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.88 – 3.76 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.42 – 3.24 (m, 2H), 2.65 – 2.45 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 175.5, 157.2, 139.5, 134.1, 129.6, 127.8, 51.9, 45.1, 42.3, 40.4; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{NaCl}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 294.0509; znaleziono 294.0508.

Kwas *N*-Moc-4-Amino-3-(4-fluorofenylo)butanowy (166j)



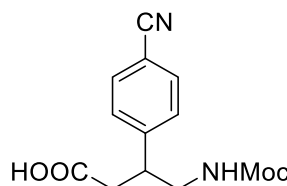
Wydajność: 109.0 mg (94%) wychodząc z 95.1 mg (0.45 mmol) **159k**; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.38 (s, 1H), 7.22 – 7.11 (m, 2H), 7.03 – 6.91 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.52 – 3.42 (m, 1H), 3.37 – 3.25 (m, 2H), 2.73 – 2.61 (m, 1H), 2.59 – 2.51 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.2, 162.7, 160.8, 157.1, 137.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz), 129.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.9$ Hz), 115.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.2$ Hz), 115.3, 52.1, 46.3, 41.7, 39.4; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{NaF}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 278.0805; znaleziono 278.0810.

Kwas *N*-Moc-4-Amino-3-(4-trifluorofenylo)butanowy (166k)



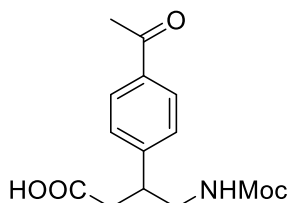
Wydajność: 60.2 mg (77%) wychodząc z 66.4 mg (0.26 mmol) **159l**; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.42 – 3.31 (m, 2H), 2.66 – 2.55 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 157.0, 145.6, 128.1, 125.61 i 125.6 i 125.58 i 125.55 i 125.52 (q, $J = 3.7$ Hz), 52.1, 45.8, 42.1, 37.8; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{F}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 328.0773; znaleziono 328.0776.

Kwas *N*-Moc-4-Amino-3-(4-cyjanofenylo)butanowy (166l)



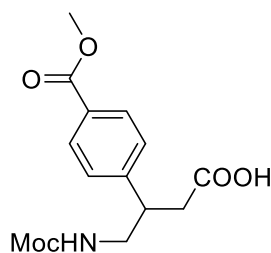
Wydajność: 19.6 mg (28%) wychodząc z 58 mg (0.27 mmol) **159m**; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.53 – 3.47 (m, 1H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 1H), 2.67 – 2.61 (m, 1H), 2.57 – 2.47 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 157.3, 147.4, 132.5, 128.5, 118.6, 111.0, 52.3, 45.5, 42.5, 40.6; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ $[(\text{M}-\text{H})^+]$ 261.0875; znaleziono 261.0876.

Kwas *N*-Moc-4-Amino-3-(4-acetylofenylo)butanowy (166m)



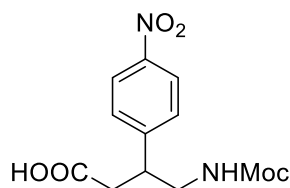
Wydajność: 8.1 mg (12%) wychodząc z 54.8 mg (0.24 mmol) **159n**; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (s, 1H), 7.88 – 7.84 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.63 – 3.57 (m, 5H), 3.41 – 3.35 (m, 1H), 2.60 – 2.56 (m, 2H), 2.56 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 194.5, 178.1, 155.6, 142.8, 134.3, 128.3, 126.9, 63.5, 45.2, 41.8, 40.8, 31.4; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 302.1004; znaleziono 302.1003.

Kwas *N*-Moc-4-Amino-3-(4-metoksykarbonylofenylo)butanowy (166n)



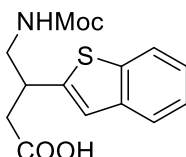
Wydajność: 10 mg (21%) wychodząc z 41.1 mg (0.17 mmol) **159o**; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.98 – 7.93 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.55 – 3.46 (m, 1H), 3.43 – 3.32 (m, 2H), 2.74 – 2.65 (m, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.2, 166.9, 157.0, 147.5, 129.9, 128.8, 127.7, 52.0, 46.1, 42.5, 39.4; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 318.0954; znaleziono 318.0952.

Kwas *N*-Moc-4-Amino-3-(4-nitrofenylo)butanowy (166o)



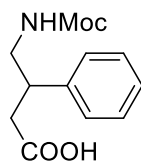
Wydajność: 28.9 mg (31%) wychodząc z 77.7 mg (0.33 mmol) **159p**; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.17 – 8.14 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.30 – 4.21 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.47 – 3.39 (m, 1H), 3.33 – 3.25 (m, 1H), 3.12 – 3.04 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.1, 156.9, 146.8, 143.3, 128.1, 123.9, 52.2, 47.4, 44.5, 40.2.

Kwas *N*-Moc-4-Amino-3-(benzo[*b*]tiofen-2-ylo)butanowy (166p)



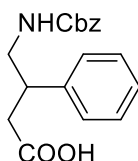
Wydajność: 29 mg (28%) wychodząc z 87.1 mg (0.35 mmol) **159r**; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 – 7.86 (m, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.86 – 3.76 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.41 – 3.26 (m, 2H), 2.70 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.0, 157.2, 140.4, 138.5, 137.3, 124.3, 124.0, 122.7, 122.0, 121.5, 51.9, 45.4, 39.4, 35.9; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{NaS}$ [($\text{M}+\text{Na}$) $^+$] 316.0619; znaleziono 316.0622.

Kwas *N*-Moc-4-Amino-3-fenylobutanowy (166a)



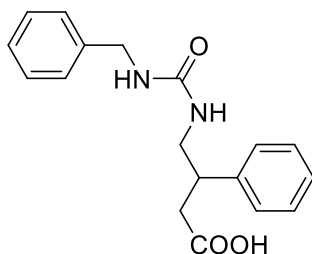
Wydajność: 95.3 mg (82%) zaczynając z 100.0 mg (0.52 mmol) **159a**; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 3H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 3.61 – 3.56 (m, 4H), 3.54 – 3.47 (m, 1H), 3.32 – 3.19 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 175.2, 157.3, 141.4, 127.9, 126.9, 126.2, 51.1, 45.4, 41.7, 38.1.

Kwas *N*-Cbz-4-Amino-3-fenylobutanowy (167b)



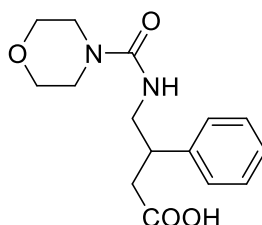
Wydajność: 18.1 mg (25%) wychodząc z 62.0 mg (0.23 mmol) **160b**; olej; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 10.53 (s, 1H), 7.33 – 7.20 (m, 7H), 7.18 – 7.06 (m, 3H), 4.99 (s, 2H), 3.54 – 3.43 (m, 1H), 3.35 – 3.24 (m, 2H), 2.66 – 2.51 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 175.1, 156.3, 141.6, 136.4, 128.5, 128.3, 127.84, 127.81, 127.5, 126.7, 66.4, 45.0, 42.0, 40.2; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 336.1212; znaleziono 336.1214.

Kwas *N*-Benzylo-4-amino-3-fenylobutanowy (167c)



Wydajność: 16.6 mg (30%) wychodząc z 47.4 mg (0.18 mmol) **160c**; olej; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 4H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 7.13 – 7.03 (m, 3H), 5.42 (s, 1H), 5.10 – 4.87 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.63 – 3.53 (m, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 1H), 3.35 – 3.21 (m, 1H), 2.71 – 2.62 (m, 1H), 2.62 – 2.51 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 179.0, 158.9, 141.7, 138.7, 128.7, 128.6, 127.5, 127.3, 127.0, 126.9, 45.6, 43.8, 42.2, 40.7; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ [(M+Na) $^+$] 335.1372; znaleziono 335.1976.

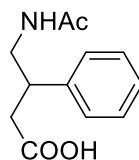
Kwas *N*-(morfolino-1-karboksamido)-3-fenylobutanowy (167d)



Wydajność: 103.5 mg (96%) wychodząc z 91.3 mg (0.37 mmol) **160d**; olej; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24 – 7.16 (m, 2H), 7.16 – 7.04 (m, 3H), 3.65 – 3.51 (m, 2H), 3.50 – 3.42 (m, 4H), 3.29 – 3.20 (m, 1H), 3.15 – 3.01 (m, 4H), 2.55 – 2.38

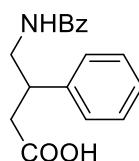
(m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 178.0, 157.9, 143.2, 128.5, 127.6, 126.6, 66.3, 43.8, 42.2, 40.9, 40.5; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 315.1321; znaleziono 315.1324.

Kwas *N*-Ac-4-Amino-3-fenylobutanowy (167e)



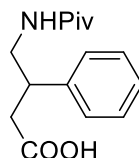
Wydajność: 48.0 mg (81%) wychodząc z 46.9 mg (0.27 mmol) **160e**; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.23 (m, 5H), 3.48 – 3.41 (m, 1H), 3.37 – 3.28 (m, 2H), 2.66 – 2.60 (m, 1H), 2.57 – 2.47 (m, 1H), 1.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.2, 171.8, 142.4, 128.1, 127.4, 126.3, 44.5, 42.1, 39.1, 20.9; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[(\text{M}-\text{H})^+]$ 220.0974; znaleziono 220.0972.

Kwas *N*-Bz-4-Amino-3-fenylobutanowy (167f)



Wydajność: 101.4 mg (73%) wychodząc z 116.5 mg (0.49 mmol) **160f**; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.23 – 7.03 (m, 7H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 3.38 – 3.30 (m, 2H), 2.63 – 2.44 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.1, 167.7, 142.4, 134.3, 131.3, 128.6, 128.4, 127.6, 127.0, 126.8, 45.2, 41.7, 39.8; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 306.1106; znaleziono 306.110.

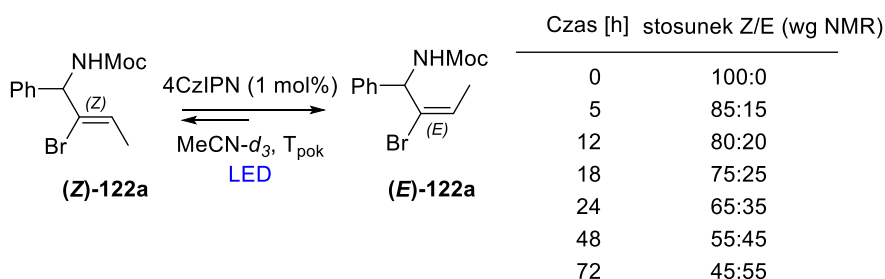
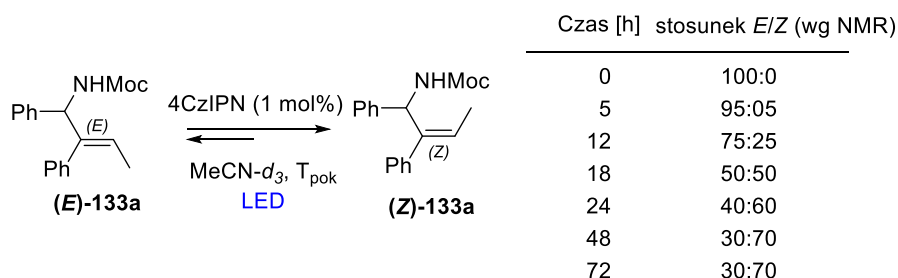
Kwas *N*-Piv-4-Amino-3-fenylobutanowy (167g)



Wydajność: 44.8 mg (83%) wychodząc z 44.3 mg (0.2 mmol) **160g**; olej; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.17 – 7.14 (m, 2H), 3.67 – 3.54 (m, 1H), 3.35 – 3.26 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.04 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 178.8, 175.7, 141.9, 128.7, 127.6, 127.0, 44.5, 42.6, 38.7, 38.6, 27.4.

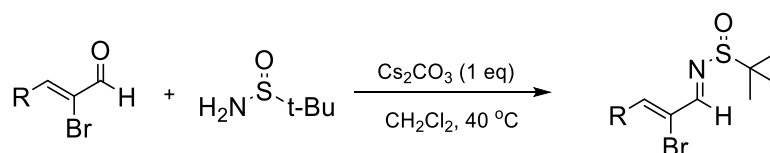
4.15. Fotoizomeryzacja alliloamin

W probówce NMR przygotowano roztwór alliloaminy (0.1 mmol) i 4CzIPN (1 mol%) w odgazowanym MeCN- d_3 (c 0.1M). Po zaargonowaniu szczelnie zamknięto fiolkę i mieszaninę naświetlano niebieskim (2×36W lampy LED 460-470 nm). Po zadanym czasie naświetlania rejestrowano widmo ^1H NMR.



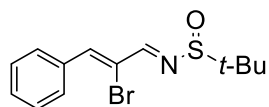
4.16. Synteza prekursora GSK-716

4.16.1. Synteza sulfinyloimin



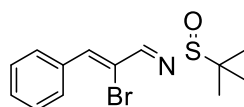
Procedura ogólna:²²² Do roztworu (Z)-2-bromo-3-fenylakryloaldehydu (1.5 g, 7.2 mmol, 1 ekw.) w CH₂Cl₂ (30 mL) dodano sulfinyloamid (861 mg, 7.2 mmol, 1 ekw.) i Cs₂CO₃ (2.32 g, 7.2 mmol, 1 ekw.). Mieszaninę doprowadzono do wrzenia i ogrzewano dalej przez 16 h. Następnie roztwór przefiltrowano przez warstwę Celitu i zatężono próżniowo. Po odparowaniu rozpuszczalnika, surowy produkt oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej typu „flash” na żelu krzemionkowym w układzie heksan/octan etylu jako eluencie (5-30% octan etylu w heksanie, z dodatkiem Et₃N).

***N*-((1*E*,2*Z*)-2-Bromo-3-fenylalilideno)-2-metylopropano-2-sulfinamid
(*rac*-130)**



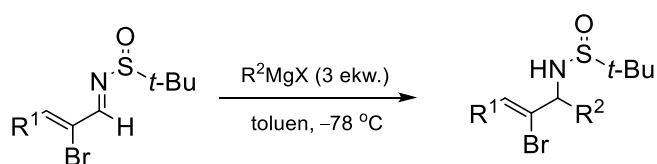
Wydajność: 1.25 g (56%) wychodząc z 1.50 g (7.12 mmol) **110a**; żółtawe ciało stałe, t.t. 106.9 - 107.3; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 - 8.16 (m, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 2H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 3H), 1.26 (s, 9H), dane spektralne w zgodzie z danymi literaturowymi.²²²

(*R*)-*N*-((1*E*,2*Z*)-2-Bromo-3-fenylalilideno)-2-metylopropano-2-sulfinamid (130)



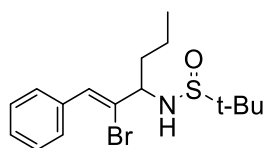
Wydajność: 7.4 g (83%) wychodząc z 6.0 g (28.5 mmol) **110a**; żółtawe ciało stałe, t.t. 77.4 - 78.3; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 1.27 (s, 9H), zgodnie z danymi literaturowymi; $[\alpha]_D^{24} +18.6$ (c 0.1, CH_2Cl_2).

4.16.2. Synteza sulfinyloamidów

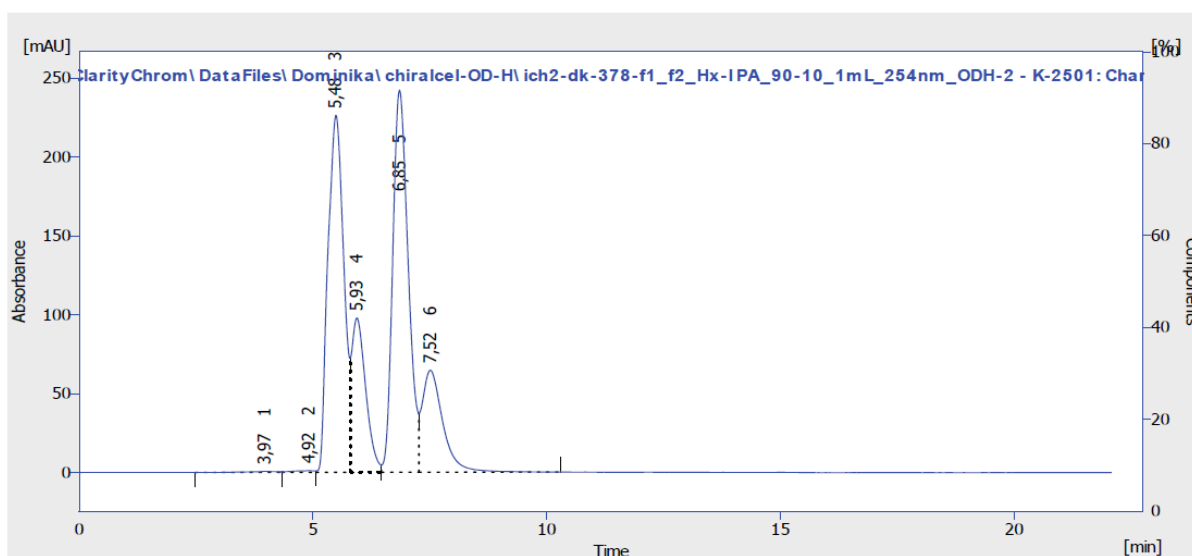


Procedura ogólna: Do ochłodzonego roztworu ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) *N*-sulfinyloiminy (800 mg, 2.55 mmol, 1 ekw.) w suchym toluenie (15 mL) dodano odczynnik Grignarda (3 ekw.). Mieszaninę reakcyjną mieszano przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie dodano nasyc. r-r NH_4Cl i uzyskaną mieszaninę ekstrahowano octanem etylu. Połączone ekstrakty organiczne osuszono i zatężono na wyparce. Surowy produkt rozpuszczono w CH_2Cl_2 i roztwór przefiltrowano przez warstwę żelu krzemionkowego lub oczyszczano poprzez chromatografię kolumnową typu „flash”.

**(Z)-N-(2-Bromo-1-fenylheks-1-en-3-ylo)-2-metylopropano-2-sulfinamid
(SI-25)**

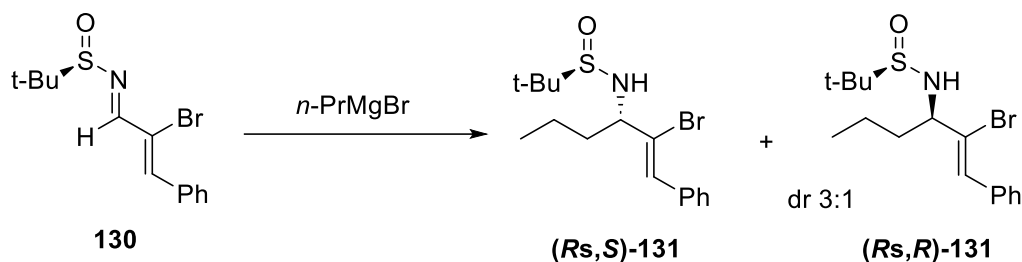


Wydajność: 525.3 mg (58%) wychodząc z 800 mg (2.55 mmol) iminy **130** i *n*-PrMgCl (2M r-r w Et₂O, 3.8 μL, 7.64 mmol, 3 ekw.); воск; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mieszanina diastereoizomerów w stosunku ~ 2:1) δ 7.64 – 7.57 (m, 3H), 7.38 – 7.21 (m, 4+0.5H), 7.05 (s, 1H), 7.03 (s, 0.5×1H), 4.07 – 4.01 (m, 0.5×1H), 3.92 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 3.8 Hz, 0.5×1H), 1.87 – 1.82 (m, 1H), 1.77 – 1.69 (m, 2H), 1.41 – 1.33 (m, 3H), 1.24 (s, 9H), 1.23 (s, 0.5×9H), 0.98 – 0.94 (m, 1.5×3H); HPLC dla racemicznej próbki: (Chiralcel® OD-H, heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. UV 254 nm) (*R*_s,*S*) i (*R*_s,*R*): 5.48 i 5.93 min; (*S*_s,*R*) i (*S*_s,*S*): 6.85 i 7.52 min.



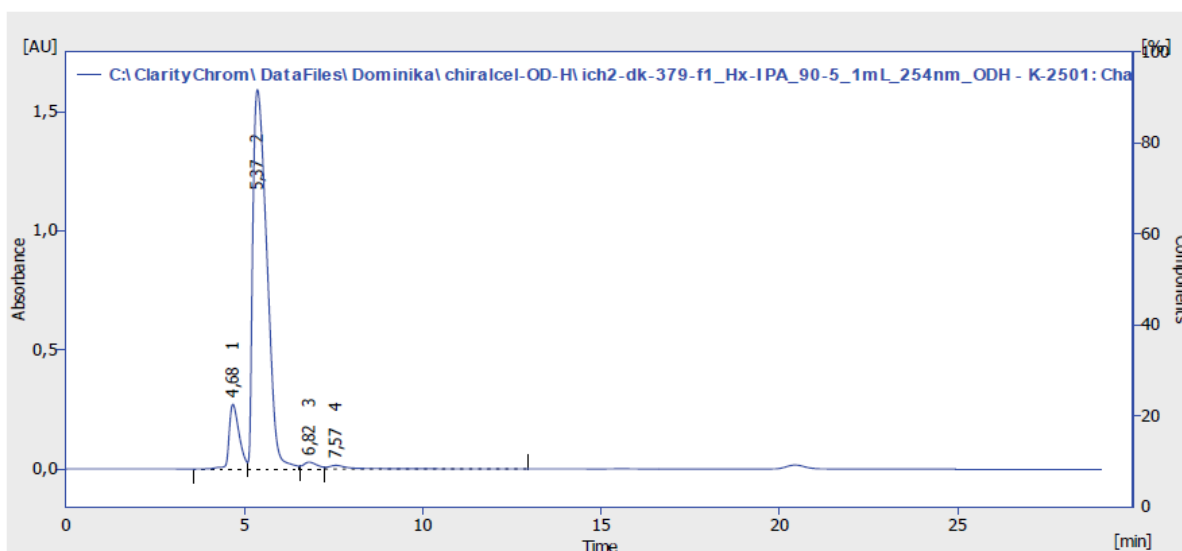
Result Table (Uncal - C:\ClarityChrom\DataFiles\Dominika\chiralcel-OD-H\ich2-dk-378-f1_f2_Hx-IPA_90-10_1mL_254nm_ODH-2 - K-2501: Channel 1)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	3,967	27,103	0,659	0,2	0,1	0,72	
2	4,917	33,843	1,050	0,2	0,2	0,58	
3	5,483	5296,438	226,065	35,3	35,7	0,42	
4	5,933	2065,037	97,826	13,8	15,5	0,35	
5	6,850	5552,330	242,157	37,1	38,3	0,38	
6	7,517	2010,894	64,594	13,4	10,2	0,52	
	Total	14985,647	632,351	100,0	100,0		



Wydajność: 1.40 g (61%, związek **SI-26**) i 400 mg (17%, związek **SI-27**) wychodząc z 2.01 g (6.4 mmol) (**R**)-**130**; olej; Konfiguracje absolutne produktów określono na podstawie danych literaturowych.^{222,223}

(R_s, S)-131: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 3H), 4.26 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.61 – 1.48 (m, 2H), 1.23 (s, 8H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 135.1, 130.0, 129.5, 129.2, 128.1, 128.1, 64.4, 56.2, 36.7, 22.6, 19.0, 13.7; [α]_D²⁴ –47.0 (c 0.98, CHCl₃); HPLC (Chiralcel® OD-H, heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. 254 nm): *R*_t = 5.37 min; *de* 84.8%.

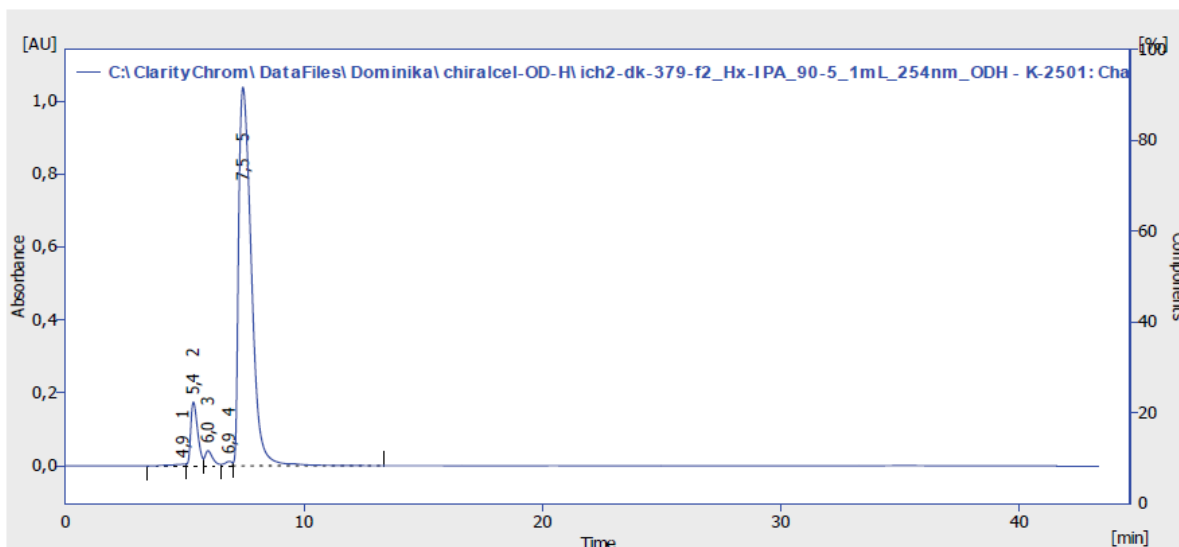


Result Table (Uncal - C:\ClarityChrom\DataFiles\Dominika\chiralcel-OD-H\ich2-dk-379-f1_Hx-IPA_90-5_1mL_254nm_ODH - K-2501: Channel 1)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	4,683	5336,715	271,905	10,6	14,2	0,32	
2	5,367	43607,678	1592,487	86,4	83,5	0,45	
3	6,817	790,982	28,796	1,6	1,5	0,47	
4	7,567	715,670	15,090	1,4	0,8	0,57	
	Total	50451,044	1908,278	100,0	100,0		

(R_s, S)-131: ciało stałe, t.t. 93.7-94.5; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 4.33 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.67 – 1.50 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 135.0, 130.5, 129.2, 128.5, 128.2, 128.1, 63.3, 55.7, 37.4,

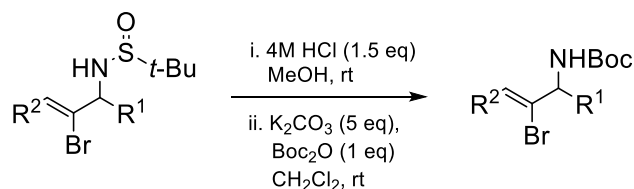
22.6, 19.1, 13.7; $[\alpha]_D^{24} -23.3$ (c 3.4, CHCl_3); HPLC (Chiralcel[®] OD-H, heksan:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, det. 254 nm): $R_t = 7.45$ min; *de* 86.4%.



Result Table (Uncal - C:\ClarityChrom\DataFiles\Dominika\chiralcel-OD-H\ich2-dk-379-f2_Hx-IPA_90-5_1mL_254nm_ODH - K-2501: Channel 1)

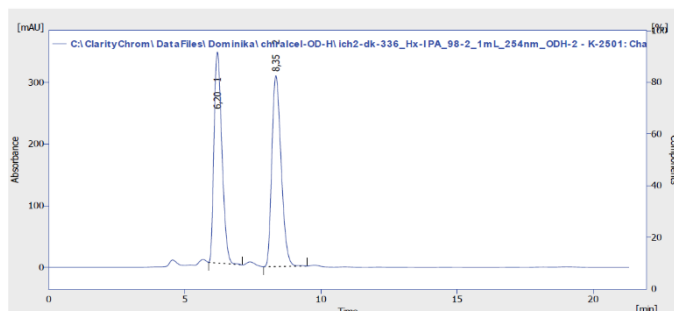
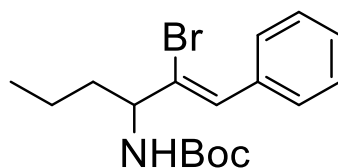
	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	4,933	178,408	4,410	0,4	0,3	0,53	
2	5,367	3553,696	174,975	8,2	13,8	0,33	
3	5,983	938,175	41,563	2,2	3,3	0,38	
4	6,867	257,330	12,166	0,6	1,0	0,37	
5	7,450	38336,300	1038,282	88,6	81,7	0,60	
	Total	43263,908	1271,395	100,0	100,0		

4.16.3. Synteza *N*-Boc alliloamin



Procedura ogólna: Do roztworu *N*-sulfinyloaminy (443.4 mg, 0.62 mmol, 1 ekw.) w metanolu (3 mL) dodano HCl (4M r-r w 1,4-dioksanie, 230 μL , 0.93 mmol, 1.5 ekw.). Mieszaninę reakcyjną mieszano przez noc w temperaturze pokojowej. Potem dodano K_2CO_3 (427.5 mg, 3.1 mmol, 5 ekw.) i Boc_2O (135 mg, 0.62 mmol, 1 ekw.) w CH_2Cl_2 i całość dalej mieszano przez 16 h. Następnie odparowano rozpuszczalnik, do pozostałości dodano wody i całość ekstrahowano CH_2Cl_2 . Połączone ekstrakty organiczne osuszono oraz zatężono na wyparce. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej typu „flash” na żelu krzemionkowym w układzie heksan/octan etylu jako eluencie (5-30% octan etylu w heksanie).

N-Boc (Z)-2-Bromo-1-fenylheks-1-en-3-amina (SI-26)

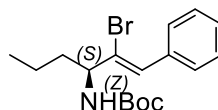


Result Table (Uncal - C:\ClarityChrom\DataFiles\Dominika\chiralcel-OD-H\ich2-dk-336_Hx-IPA_98-2_1ml_254nm_ODH-2 - K-2501: Channel 1)

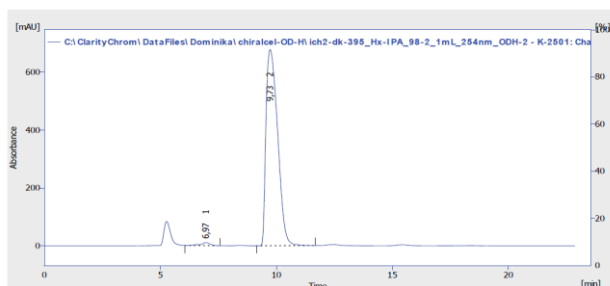
Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	6904,747	342,595	46,4	52,5	0,33	
2	7383,718	310,034	51,6	47,5	0,38	
Total	14338,465	652,629	100,0	100,0		

Wydajność: 254.8 mg (87%) wychodząc z 296.7 mg (0.83 mmol) **SI-25**; wosk; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 – 7.53 (m, 2H), 7.42 – 7.20 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 1.81 – 1.54 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.43 – 1.31 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 154.8, 135.3, 129.1, 128.1, 128.0, 79.7, 58.8, 36.3, 28.4, 19.1, 13.7; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BrNO}_2$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 376.0888; znaleziono 376.0885; HPLC dla racemicznej próbki: (Chiralcel[®] OD-H, heksan:*i*-PrOH 98:2, 1 mL/min, det. 254 nm) R_t 6.20 min (*S*-enancjomer), R_t 8.35 min (*R*-enancjomer).

N-Boc (S,Z)-2-Bromo-1-fenylheks-1-en-3-amina ((S)-132)



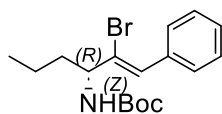
Wydajność: 357.9 mg (89%) wychodząc z 402.7 mg (1.12 mmol) (**Rs, S**)-**131**; wosk; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 3H), 4.74 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 1.77 – 1.67 (m, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); oil; $[\alpha]_D^{24} +117.8$ (c 0.4, CHCl_3); HPLC (Chiralcel[®] OD-H, heksan:*i*-PrOH 98:2, 1 mL/min, det. 254 nm): $R_t = 9.73$ min; *ee* 97.6%



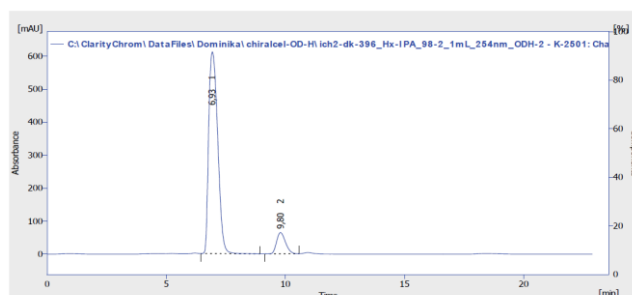
Result Table (Uncal - C:\ClarityChrom\DataFiles\Dominika\chiralcel-OD-H\ich2-dk-395_Hx-IPA_98-2_1ml_254nm_ODH-2 - K-2501: Channel 1)

Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	46907	296,995	10,440	1,2	1,5	0,38
2	9,733	23913,262	677,674	98,8	98,5	0,38
Total	23913,267	688,314	100,0	100,0		

N-Boc (R,Z)-2-Bromo-1-fenylheks-1-en-3-amina (SI-27)



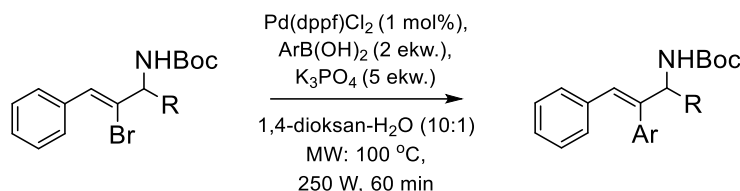
Wydajność: 113.9 mg (58%) wychodząc z 130.7 mg (0.37 mmol) (**Rs**, **R**)-**131**; wosk; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 3H), 4.74 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.57 – 1.48 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); [α]_D²⁴ –81.3 (c 0.6, CHCl₃); HPLC (Chiralcel® OD-H, heksan:*i*-PrOH 98:2, 1 mL/min, det. 254 nm): *R*_t = 6.93 min; ee 81%.



Result Table (Uncal - C:\ClarityChrom1\DataFiles\Dominika\chiralcel-OD-H\ch2-dr-396_Hx-IPA_98-2_1ml_254nm_ODH-2 - K-2501: Cha

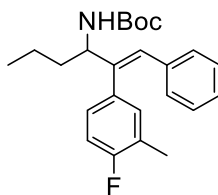
	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	WG5 [mg]	Compound Name
1	6,933	16123,396	611,354	90,5	90,5	0,45	
2	9,800	1698,613	64,528	9,5	9,5	0,43	
Total		17811,999	675,882	100,0	100,0		

4.16.4. Sprzężanie Suzukiego N-Moc 2-bromo-alliloaminy z kwasami aryloboronowymi



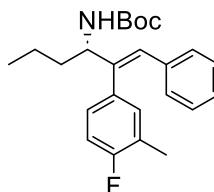
Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1 mol%, 2.0 mg, 9 μmol), kwas (4-fluoro-3-metylofenylo)boronowy (0.7 mmol, 2 ekw.), *N*-zabezpieczoną alliloaminę (0.35 mmol), K₃PO₄ (5 ekw., 382.1 mg, 1.8 mmol) umieszczono w naczyniu dedykowanemu reaktorowi mikrofalowemu. Uzyskaną mieszaninę reakcyjną odtleniono i zaargonowano. Proces powtórzono trzy razy. Do mieszaniny reakcyjnej dodano następnie odgazowany dioksan (2 mL) i wodę (200 μL, 1.1 mmol). Tak uzyskaną mieszaninę ogrzewano w reaktorze mikrofalowym (w warunkach: temp. 100 °C; moc: 200 W; czas reakcji: 60 min). Następnie rozpuszczalnik odparowano, a surowy produkt poddano oczyszczaniu metodą chromatografii kolumnowej typu „flash” na żelu krzemionkowym w układzie heksan/octan etylu jako eluencie (5-30% octan etylu w heksanie).

N-Boc (E)-2-(4-Fluoro-3-metylofenylo)-1-fenylheks-1-en-3-amina (SI-28)

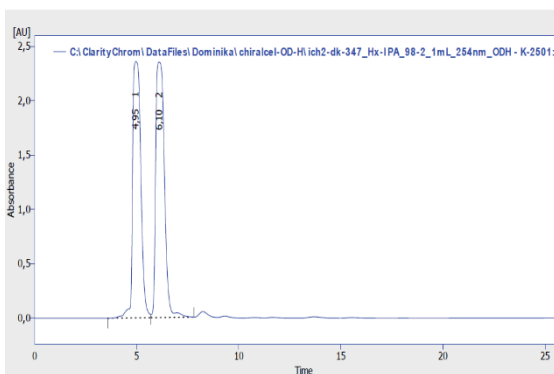


Wydajność: 83.3 mg (80%) wychodząc z 104.5 mg (0.3 mmol) bromku winylowego **SI-26**; olej; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.15 – 7.02 (m, 3H), 7.00 – 6.82 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.62 – 1.48 (m, 2H), 1.45 (s, 8H), 1.42 – 1.31 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 162.0 i 159.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 244.9$ Hz), 155.2, 142.2, 136.6, 134.3, 132.15 i 132.10 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.8$ Hz), 129.1, 128.3 i 128.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.9$ Hz), 127.9, 127.2, 126.6, 125.2 i 125.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 17.2$ Hz), 115.3 i 115.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.2$ Hz), 79.3, 57.9, 36.2, 28.4, 19.4, 14.6, 14.5, 13.8; $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -116.65; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{NaF}$ [(M+Na) $^+$] 406.2158; znaleziono 406.2163; HPLC dla racemicznej próbki: (Chiralcel[®] OD-H, heksan:*i*-PrOH 98:2, 1 mL/min, det. 254 nm) R_t 4.95 min (*R*-enancjomer), R_t 6.10 min (*S*-enancjomer).

N-Boc (S,E)-2-(4-Fluoro-3-metylofenylo)-1-fenylheks-1-en-3-amina (173)

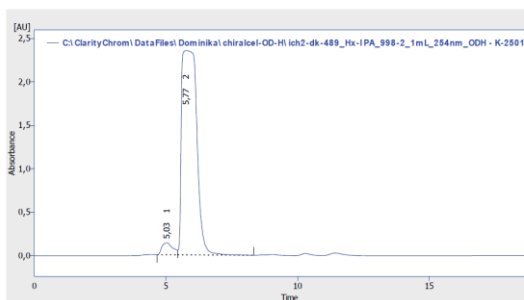


Wydajność: 83.3 mg (80%) wychodząc z 104.5 mg (0.3 mmol) bromku winylowego (**S**)-**132**; olej; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.01 – 6.96 (m, 4H), 6.90 – 6.83 (m, 2H), 6.80 – 6.77 (m, 3H), 6.40 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 1.54 – 1.48 (m, 1H), 1.46 – 1.39 (m, 1H), 1.35 (s, 12H), 1.31 – 1.22 (m, 2H), 0.81 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); $[\alpha]_D^{21}$ -64.2 (7.8 c, CHCl_3); HPLC (Chiralcel[®] OD-H, heksan:*i*-PrOH 98:2, 1 mL/min, det. 254 nm): $R_t = 5.77$ min; ee 91.8%.



Result Table (Uncal - C:\ClarityChrom\DataFiles\Dominiak\chiralcol-OD-H\ich2-dk-347_Hx-IPA_98-2_1mL_254nm_ODH - K-2501: Channel 1)

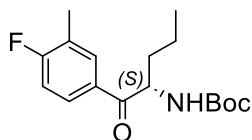
Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	4,950	6902,537	237,877	48,6	50,1	0,45
2	6,100	6905,383	2351,354	51,4	49,9	0,48
Total		13807,920	4729,232	100,0	100,0	



Result Table (Uncal - C:\ClarityChrom\DataFiles\Dominiak\chiralcol-OD-H\ich2-dk-489_Hx-IPA_998-2_1mL_254nm_ODH - K-2501: Channel 1)

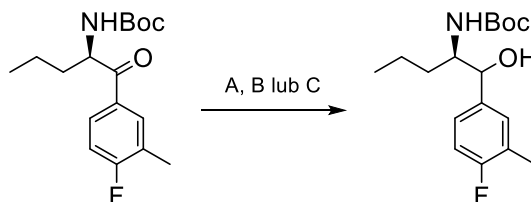
Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	5,003	4905,798	139,833	4,1	5,6	0,52
2	5,767	9476,136	2351,536	95,9	94,4	0,65
Total		9677,935	2491,669	100,0	100,0	

4.16.5. Utleniające cięcie wiązania C=C N-Moc 2-Aryloalliloaminy (174)



Wydajność: 59.7 mg (100%) wychodząc z 73.5 mg (0.19 mmol) **173**; $[\alpha]_D^{20}$ -32.2 (c 6.2, CHCl_3); białe ciało stałe, t.t. 62.7 - 63.5 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.01 - 6.96 (m, 4H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 6.80 - 6.77 (m, 3H), 6.40 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 2.15 (d, $J = 1.9$ Hz, 4H), 1.54 - 1.48 (m, 1H), 1.46 - 1.39 (m, 1H), 1.35 (s, 12H), 1.31 - 1.22 (m, 2H), 0.81 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -108.23 ; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 198.3, 165.9 i 163.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 254.2$ Hz), 155.5, 132.42 i 132.36 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.5$ Hz), 131.0 i 130.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.5$ Hz), 128.6 i 128.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.5$ Hz), 125.8 i 125.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 17.8$ Hz), 115.6 i 115.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 23.1$ Hz), 79.7, 54.7, 35.7, 28.3, 18.5, 14.53 i 14.49 (d, $J_{\text{C-F}} = 23.1$ Hz), 13.8; HRMS (ESI-TOF) m/z dla $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 330.0718; znaleziono 330.0715.

4.16.6. Redukcja α -aminoketonu 174



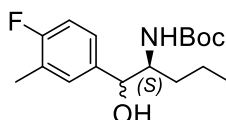
Metoda A: NaBH_4 (3 ekw.), MeOH (1 mL), 1 h, -78 °C
 Metoda B: LiBHET_3 (3 ekw.), THF (0.8 mL), 1 h, -78 °C

Metoda A: Do ochłodzonego do -78 °C roztworu α -aminoketonu (50 mg, 0.16 mmol) w suchym MeOH (1 mL) dodano NaBH_4 (18.3, 0.49 mmol, 3 ekw.). Uzyskaną mieszaninę reakcyjną pozostawiono na 1 h. Kiedy substrat całkowicie

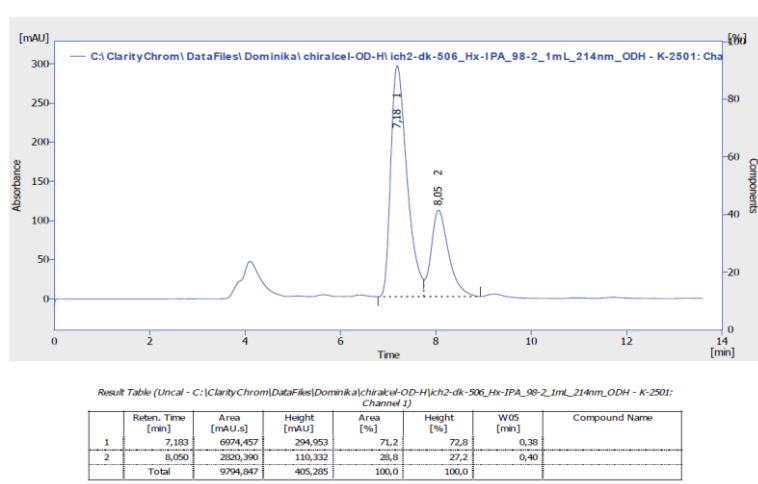
przereagował, reakcję przerwano 2M wodnym roztworem HCl i ekstrahowano Et₂O. Połączone organiczne fazy suszono nad Na₂SO₄ i zatężono. Surowy produkt poddano chromatografii kolumnowej uzyskując poszukiwany alkohol.

Metoda B: Do ochłodzonego do -78 °C roztworu α-aminoketonu (50 mg, 0.16 mmol) w suchym THF (0.8 mL) dodano LiBHEt₃ (1M r-r w THF, 485 μL, 3 ekw.). Uzyskaną mieszaninę reakcyjną pozostawiono na 1 h. Kiedy substrat całkowicie przereagował, reakcję przerwano 2M wodnym roztworem HCl i ekstrahowano Et₂O. Połączone organiczne fazy suszono nad Na₂SO₄ i zatężono. Surowy produkt poddano chromatografii kolumnowej uzyskując poszukiwany alkohol.

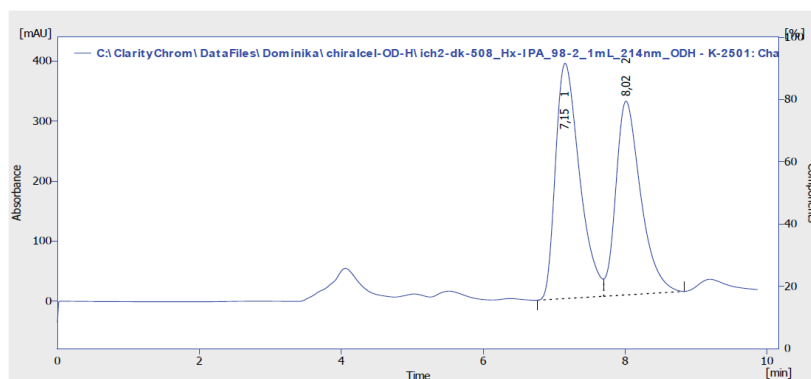
N-Boc 1-(4-Fluoro-3-metylofenylo)-1-hydroksypentan-2-amina (SI-29)



Metoda A: 16.2 mg (32%) wychodząc z 50.0 mg (0.16 mmol) **174**; HPLC (Chiralcel[®] OD-H, heksan:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, det. 214 nm): R_t = 7.18 min (główny, (1*R*, 2*S*), R_t = 8.05 min (poboczny, (1*S*, 2*S*)); *de* 42.2%.



Metoda B: 24.9 mg (50%) wychodząc z 50.0 mg (0.16 mmol) **174**; HPLC (Chiralcel[®] OD-H, heksan:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, det. 214 nm): R_t = 7.15 min (1*R*, 2*S*), R_t = 8.02 min (1*S*, 2*S*); *de* 7.8%.



Result Table (Uncal - C:\ClarityChrom\DataFiles\Dominika\chiralcel-OD-H\ich2-dk-508_Hx-IPA_98-2_1mL_214nm_ODH - K-2501: Channel 1)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	WOS [min]	Compound Name
1	7.150	9211,353	392,128	53,9	54,9	0,38	
2	8,017	7871,957	322,726	46,1	45,1	0,38	
	Total	17083,310	714,854	100,0	100,0		

Białe ciało stałe; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , mieszanina diastereoizomerów w stosunku ~ 1:3, po chromatografii kolumnowej) δ 7.38 – 7.33 (m, 0.25×H), 7.31 – 7.27 (m, 0.25×1H), 7.17 – 7.16 (m, 0.25×1H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 6.99 – 6.90 (m, 1H), 4.80 – 4.74 (m, 1H), 4.66 – 4.59 (m, 0.25×1H), 4.56 (d, J = 5.2 Hz, 0.25×1H), 4.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.92 – 3.81 (m, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 0.25×1H), 3.51 (s, 1H), 3.08 (s, 0.25×1H), 1.45 (s, 9H), 1.43 – 1.35 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , mieszanina diastereoizomerów) δ 161.8, 161.6, 159.8, 159.7, 157.1, 156.8, 138.93, 138.91, 137.5, 137.4, 136.2, 129.5, 125.32, 125.26, 119.0, 118.9, 114.8, 114.6, 114.4, 79.9, 79.6, 76.6, 56.6, 56.4, 35.0, 34.9, 34.5, 34.4, 34.3, 19.4, 19.3, 14.62, 14.59, 13.83, 13.80; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -119.4, -119.7.

5. Literatura cytowana

1. A. Narczyk, S. S., *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 1204-1213.
2. (a) M. Pieczykolan, A. N., S. Stecko, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5636–5651; (b) A. Narczyk, M. P., S. Stecko, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3921-3946.
3. (a) M. Garbacz, S. S., *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3213-3222; (b) M. Garbacz, S. S., *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 8578-8585.
4. (a) A. S. de Sousa, M. A. F., K. Padayachy, H. M. Marques, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 8003–8011; (b) C. Sappino, A. M., A. Mantineo, M. Moliterno, M. Palagri, C. Tatangelo, L. Suber, P. Bovicelli, A. Ricellic, G. Righi, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1860-1870.
5. (a) H. Luo, D. S., X. Sun, M. Wang, Y. Yang, B. Wang, H. Wen, W. Li, J. Liu, *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, *252*; (b) D. Fu, Y. Z., A. Chang, J. Li, *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *201*; (c) R. S. Varma, W.

- L. N., *J. Pharm. Sci.* **1968**, *57*, 1251-1253; (d) D. H. Litina, A. G., E. Sotiropoulou, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **1993**, *79*, 355-362.
6. S. Ishizeki, M. O., M. Irinoda, M. Kukita, M. Nagaoka, M. Nakashima, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 60-65.
 7. H. Umezawa, T. A., S. Ohuchi, A. Okuyama, H. Suda, T. Takita, M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot* **1983**, *36*, 1572-1575.
 8. B. Vaidya, H. K., P. Thapak, S. Sunder Sharma, J. Narain Singh, *Mol. Neurobiol.* **2022**, *59*, 1528-1542.
 9. N. Özören, K. K., T. F. Burns, D. T. Dicker, A. D. Moscioni, W. S. El-Deiry, *Cancer. Res.* **2000**, *60*, 6259-6265.
 10. R. S. Vardanyan, V. J. H., General Anesthetics. In *Synthesis of Essential Drugs*, R.S. Vardanyan, V. J. H., Ed. Elsevier: 2006; pp 1-8.
 11. L. Yu, S. Z., Assessment of stereoselectivity in pharmacology, toxicology, and drug metabolism. In *Identification and Quantification of Drugs, Metabolites, Drug Metabolizing Enzymes, and Transporters*, 2nd ed.; S. Ma, S. K. C., Ed. Elsevier: 2020; pp 461-485.
 12. R. F. Bell, E. A. K., *Pain Rep.* **2018**, *3*, 1-8.
 13. (a) Silverstone, T., *Drugs* **1992**, *43*, 820-836; (b) A. T. Nchinda, K. C., P. Redelinghuys, E. D Sturrock, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4612-4615.
 14. D. M. Perrine, J. T. R., S. J. Nervi, R. H. Zimmerman, *J. Chem. Educ.* **2000**, *77*, 1479-1480.
 15. S. W. Toennes, S. H., M. Schramm, C. Niess, G. F. Kauert, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2003**, *56*, 125-130.
 16. Dasgupta, A., Designer drugs including bath salts and spices. In *Alcohol, Drugs, Genes and the Clinical Laboratory*, Dasgupta, A., Ed. Academic Press: 2017; pp 53-73.
 17. C. Gao, X. Y., R. Huang, F. Yan, B. He, B. Chen, *Chem. Biodivers.* **2013**, *10*, 1435-1447.
 18. M. Ochi, K. Y., H. Kawakami, A. Tatsukawa, H. Kotsuki, K. Shibata, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7531-7534.
 19. (a) D. E. Frantz, L. M., A. Soheili, J. A. Murry, E. J. J. Grabowski, R. D. Tillyer, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 843-846; (b) T. N. Sorrell, W. E. A., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1589-1590; (c) P. Langer, A. B., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5965-5967; (d) Knorr, L., *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1886**, *236*, 290-332.
 20. T. Chiba, H. S., M. Murata, M. Okimoto, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6764-6770.

21. Knorr, L., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1635-1642.
22. J. Huang, L. L., N. Xing, L. Gu, C. Li, Q. Han, S. Zheng, L. He, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 13815-13819.
23. H. Iida, K. H., M. Yamada, K. Takahashi, K. Yamada, *Synth. Commun.* **2006**, *3*, 225-230
24. (a) W. Wu, C. Y., C. Yin, Y. Liu, X. Dong, X. Zhang, *Org. Lett.* **2017**, *2017*, 10; (b) Klingler, F. D., *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1367-1376.
25. P. Wang, R. S. E., C. K. Meshul, C. Moore, R. L. Hood, N. J. Leidenheimer, *Front. Cell Neurosci.* **2015**, *9*, 188-205.
26. C. Li, Y. L., Y. Tian, S. Xu, X. Shen, H. Wu, S. Bao, F. Wang, *Mol. Pain.* **2019**, *15*.
27. E. Boonstra, R. d. K., L. S. Colzato, A. Alkemade, B. U. Forstmann, S. Nieuwenhuis, *Front. Psychol.* **2015**, *6*, 1520-1526.
28. I. Shoulson, C. O., D. Oakes, J. Behr, D. Goldblatt, E. Caine, J. Kennedy, C. Miller, K. Bamford, A. Rubin, *Ann. Neurol.* **1989**, *25*, 252-259.
29. Ben-Menachem, E., *Epilepsia* **2004**, *45*, 13-18.
30. M. Dambrova, L. Z., E. Liepinsh, H. Cirule, O. Zharkova, G. Veinberg, I. Kalvinsh, *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, *583*, 128-134.
31. (a) C. N. Kent, C. P., C. W. Lindsley, *ACS Chem. Neurosci.* **2020**, *11*, 1740-1755; (b) N. G. Bowery, D. R. H., A. L. Hudson, A. Doble, D. N. Middlemiss, J. Shaw, M. Turnbull *Nature* **1980**, *283*, 92-94.
32. G. F. Hebenstreit, K. F., K. Fichte, G. Fischer, N. Geyer, U. Meya, M. Sastre-y-Hernández, W. Schöny, M. Schratzer, W. Soukop, E. Trampitsch, S. Varosanec, E. Zawada, R. Zöchling, *Pharmacopsychiatry* **1989**, *22*, 156-160.
33. (a) H. Fang, J. Z., S. Wang, X. Wang, F. Chen, B. Li, J. Liu, Z. Jin, Y. Liu, Y. Tang, *Molecules* **2022**, *27*, 931-953; (b) Y. Ma, H. C., F. Wang, S. Kambam, Y. Wang, C. Mao, X. Chen, *Dyes Pigm.* **2014**, *102*, 301-307; (c) L. A. T. Allen, R. R., R. Natho, P. J. Parsons *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 498-513.
34. Y. Kumar, Y. J., R. Thakur, A. Kumar, *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 5614-5619.
35. M. Lamani, K. R. P., *Eur. J. Chem.* *18*, 14638-14642.
36. D. M. Scarpino Schietroma, M. R. M., V. Bucalossi, P. E. Walter, P. Gentilia, M. Bella, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4692-4695.

37. (a) Q. Jiang, B. X., A. Zhao, J. Jia, T. Liu, C. Guo, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8750–8756; (b) Y. Lv, Y. L., T. Xiong, Y. Lu, Q. Liu, Q. Zhang, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2367–2369.
38. (a) M. Sun, W. C., T. Zhang, Z. Liu, J. Wei, N. Xi, *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131679–131692; (b) Y. Hirokawa, H. K., T. Tanaka, T. Nakamura, K. Fujimoto, S. Kashimoto, T. Kojima, S. Kato *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 170–174.
39. L. L. Winneroski, J. A. E., S. J. Green, J. E. Lopez, S. L. Stout, W. J. Porter, D. E. Timm, J. E. Audia, M. Barberis, J. P. Beck, L. N. Boggs, A. R. Borders, R. D. Boyer, R. A. Brier, E. J. Hembre, J. Hendle, P. Garcia-Losada, J. M. Minguez, B. M. Mathes, P. C. May, S. A. Monk, Z. Rankovic, Y. Shi, B. M. Watson, Z. Yang, D. J. Mergott, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *28*, 115194–115 201.
40. H. Green, S. P. A., H. Wai Lam, *Eur. J. Chem.* **2021**, *27*, 5897–5900.
41. S. Yu, S. Z., X. Pan, J. Yang, D. Ma, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1673–1680.
42. D. Okumatsu, K. K., S. Kainuma, K. Kiyokawa, S. Minakata, *Eur. J. Chem.* **2023**, *29*, 202203722–202 203 729.
43. P. Mizar, T. W., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5993–5997.
44. (a) M. H. Shindea, U. A. K., *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 858–861; (b) S. Xu, P. W., W. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11389–11395.
45. (a) M. Li, L. Z., B. Zhaoa, F. Liang, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 93325–93329; (b) T. Wei, Y. Z., W. He, L. Geng, L. Hong, *Chin. Chem. Lett.* **2019**, *30*, 383–385.
46. (a) Erdik, E., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8747–8782; (b) M. Frankel, M. H., Y. Levin, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3873–3874.
47. (a) I. Ramakrishna, V. B., S. Mallik, M. Baidya, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 516–519; (b) H. Yamamoto, N. M., *Chem. Commun.* **2005**, *28*, 3514–3525; (c) Janey, J. M., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4292 –4300; (d) Selig, P., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7045–7320.
48. (a) J. Liang, X. Y., C. Che, *Chem. Commun.* **2002**, *2*, 124–125; (b) M. Anada, M. T., T. Washio, M. Yamawaki, T. Abe, S. Hashimoto, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4559–4562.
49. (a) J. L. Vicario, D. B., E. Domínguez, A. Crespo, L. Carrillo, E. Anakabe, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7123–7126; (b) A. Otaka, E. M., H. Watanabe, H. Tamamura, N. Fujii, *Chem. Commun.* **2000**, *12*, 1081–1082.
50. (a) D. J. Fisher, G. L. B., R. Velasco, J. R. de Alaniz, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11614–11617; (b) S. Murru, C. S. L., F. R. Fronczek, R. S. Srivastava, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2122–2125.
51. I. Ramakrishna, n. S., M. Baidya, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3215–3218.

52. G. Kumar Gupta, V. S., R. Khare, V. Kumar *MCRE* **2014**, *23*, 4209–4220.
53. N. Momiyama, H. Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5360–5361.
54. P. Merino, T. T., I. Delso, R. Matute, *Synthesis* **2016**, *48*, 653–676.
55. E. Boger, P. E., U. G. Eriksson, B. Fihn, M. Chappell, N. Evans, M. Fridén, *JPET* **2015**, *353*, 279–287.
56. M. Hemmerling, S. N., K. Edman, S. Eirefelt, W. Russell, R. Hendrickx, E. Johnsson, C. Kärrman Mårdh, M. Berger, H. Rehwinkel, A. Abrahamsson, J. Dahmén, A. R. Eriksson, B. Gabos, K. Henriksson, N. Hossain, S. Ivanova, A. Jansson, T. J. Jensen, A. Jerre, H. Johansson, T. Klingstedt, M. Lepistö, M. Lindsjö, I. Mile, G. Nikitidis, J. Steele, U. Tehler, L. Wissler, T. Hansson, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 8591–8605.
57. (a) E. Tyrrell, P. B., M. Carew, I. Greenwood, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 369–372; (b) M. Shekharappa, L. R. K., V. V. Sureshbabu, *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 790–798
58. A. R. Katritzky, K. K., *ARKIVOC* **2006**, *37*, 119–151.
59. Seebach, D., *Angew. Chem., Int. Ed* **1979**, *18*, 239–258.
60. M. Pareek, Y. R., R. B. Sunoj, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 7973–7992.
61. (a) J. Castells, F. L.-C., M. Bassedas, P. Urrios, *Synthesis* **1988**, *4*, 314–315; (b) G. Li, L. D., S. You *Chem. Commun.* **2007**, 852–854; (c) J. A. Murry, D. E. F., A. Soheili, R. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9696–9697; (d) D. Enders, A. H., S. Lowins, *Synthesis* **2009**, *24*, 4125–4128
62. D. A. DiRocco, T. R., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5904–5906.
63. (a) S. Arava, J. N. K., S. Maksymenko, M. A. Iron, K. N. Parida, P. Fristrup, A. M. Szpilman, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 2599–2603; (b) V. García-Vázquez, A. C. C., A. Sanz-Marco, E. Gómez-Bengoa, B. Martín-Matute, *Eur. J. Chem.* **2022**, *28*.
64. X. Xia, B. C., X. Zeng, B. Xu *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6918–6922.
65. R. L. Zhai, Y. S. X., T. Liang, J. J. Mi, Z. Xu, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10051–10059.
66. Z. Xu, R. Z., T. Liang, L. Zhang, *Eur. J. Chem.* **2017**, *23*, 14133–14137.
67. L. Wang, P. C., X. Wang, W. Wang, J. Zeng, Y. Liang, O. Reiser, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3771–3775.

68. (a) D. J. Aitken, P. C., H. Eijsberg, A. Frongia, R. Guillot, J. Ollivier, P. P. Piras, F. Secci, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 941–945; (b) A. Frongia, F. S., F. Capitta, P. P. Piras, M. L. Sanna, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8812–8814.
69. Z. Zhou, Q. C., L. Kürti, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (6), 2242–2246.
70. Y. Han, E. J. C., *Org. Lett.* **2019**, *21*, 283–286.
71. J. W. Beatty, C. R. J. S., *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1474–1484.
72. (a) C. Pratley, S. F., J. A. Murphy, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 8181–8260; (b) K. Kwon, R. T. S., M. Nandakumar, J. L. Roizen, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2353–2428.
73. Q. Qin, Y. H., Y. Jiao, Y. He, S. Yu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2909–2912.
74. G. Zheng, Y. L., J. Han, T. Xiong, Q. Zhang, *Nat. Commun.* **2015**, *6*.
75. (a) D. N. Primer, G. A. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9847–9850; (b) J. R. Dorsheimer, M. A., T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 19294–19299; (c) C. Zhu, H. Y., L. Chu, M. Rueping *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4051–4064; (d) J. A. Milligan, J. P. P., S. O. Badir, G. A. Molander, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 6152 – 6163; (e) J. C. Tellis, D. N. P., G. G. Molander, *Science* **2014**, *345*, 433–436.
76. (a) C. L. Joe, A. G. D., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 4040–4043; (b) T. Kawasaki, N. I., M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (7), 3366–3370.
77. M. H. Shaw, J. T., D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898–6926.
78. (a) S. Wu, C. C., Y. Lai, Y. Shyu, *Foods.* **2020**, *9*; (b) S. B. Pati, K. K., *J. Food Sci. Technol.* **2011**, *48*, 661–667; (c) S. Ueno, T. K., T. Watanabe, K. Nakajima, M. Hayashi, T. Shigematsu, T. Fujii, *Procedia Food Sci.* **2011**, *1*, 842–846; (d) R. Dhakal, V. K. B., K. Baek, *Braz. J. Microbiol.* **2012**, *43*, 1230–1241.
79. (a) E. Brenna, M. C., F. G. Gatti, D. Monti, F. Parmeggiani, R. W. Powell III, S. Santangelo, J. D. Stewart, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1849–1860; (b) A. Fryszkowska, K. F., J. M. Gardiner, G. M. Stephens, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 533–535; (c) X. Li, C. Y., Y. Yang, Y. Yang, P. Li, G. Gu, L. Chung, H. Lv, X. Zhang, Rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of β -cyanocinnamic esters with the assistance of a single hydrogen bond in a precise position. *Chem. Sci.* **2018**, *9* (7), 1919–1924; (d) F. Leonard, A. W., M. Klein, H. Meyer, *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 539–541.
80. (a) P. Camps, D. M.-T., L. Sánchez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2039–2044; (b) F. Felluga, V. G., G. Pitacco, E. Valentin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1341–1345; (c) X. Yang, C. D., X. Li, J. Huang, X. Hou, L. Dai, P. Wang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8980–8985.

81. (a) R. Chênevert, M. D., *Can. J. Chem.* **1994**, *72*; (b) C. Mazzini, J. L., V. Alphand, R. Furstoss, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1195-1196; (c) A. Brodzka, D. K., M. Cwiklak, R. Ostaszewski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 427-433.
82. E. Brenna, M. C., F. G. Gatti, D. Monti, F. Parmeggiani, R. W. Powell III, S. Santangelo, J. D. Stewart, Opposite Enantioselectivity in the Bioreduction of (Z)- β -Aryl- β -cyanoacrylates Mediated by the Tryptophan 116 Mutants of Old Yellow Enzyme 1: Synthetic Approach to (R)- and (S)- β -Aryl- γ -lactams. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357* (8), 1849-1860.
83. X. Li, C. Y., Y. Yang, Y. Yang, P. Li, G. Gu, L. Wa Chung, H. Lv, X. Zhang *Chem. Sci.* **2018**, (1919-1924).
84. (a) L. Yan, H. W., W. Chen, Y. Tao, K. Jin, F. Chen, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 2249-2253; (b) L. Ji, Y. M., J. Li, L. Zhang, L. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6166-6168; (c) Y. Duan, P. Y., J. Ren, C. Han, Q. Li, J. Yuan, J. Feng, Q. Wu, D. Zhu, *Sci. China Chem.* **2014**, *57*, 1164-1171.
85. D. M. Kitcatt, S. N., A. Lee, *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 1415-1453.
86. (a) L. Autissier, K. M., C. Chendo, Y. Guillaneuf, M. Rollet, L. Charles, D. Gigmes, T. Trimaille, *Eur. J. Chem.* **2018**, *24*, 3699-3702; (b) E. Arceo, E. M., P. Melchiorre, *Angew. Chem., Int. Ed* **2014**, *53*, 12064-12068.
87. (a) N. A. Romero, D. A. N., *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075-10166; (b) D. Staveness, I. B., C. R. J. Stephenson, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2295-2306.
88. M. H. Shaw, V. W. S., J. A. Terrett, J. D. Cuthbertson, D. W. C. Macmillan, *Science* **2016**, *352*, 1304-1308.
89. S. Kamijo, G. T., K. Kamijo, M. Hirota, K. Tao, T. Murafuji, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 9695-9699.
90. K. Nakajima, Y. M., Y. Nishibayashi, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1946-1956.
91. S. K. Pagire, N. K., M. Shibasaki, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 5168-5174.
92. M. El Khatib, R. A. M. S., G. A. Molander, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *55*, 254-258.
93. (a) U. C. Yoon, P. S. M., *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 33-240; (b) D. W. Cho, U. C. Y., P. S. Mariano, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 204-215.
94. T. A. King, J. M. K., S. J. Walsh, D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 39-57.
95. (a) A. Millet, Q. L., M. Rueping, *Eur. J. Chem.* **2016**, *22*, 13464-13468; (b) L. Chu, C. O., Z. Zuo, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10886-10889; (c) Y. Yin, Y. D., H. Jia, J. Li, L. Bu, B. Qiao, X. Zhao, Z. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6083-6087.

96. R. Sakamoto, T. Y., H. Takada, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2080–2083.
97. J. Cornella, J. T. E., T. Qin, S. Kawamura, J. Wang, C. Pan, R. Gianatassio, M. Schmidt, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2174–2177.
98. K. Okada, K. O., M. Oda, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8736–8738.
99. Murarka, S., *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1735–1753.
100. V. Ramadoss, Y. Z., X. Shao, L. Tian, Y. Wang, *Eur. J. Chem.* **2020**, *27*, 3213–3228.
101. J. A. P. Maitland, J. A. L., K. Yamazaki, K. E. Christensen, D. J. Cassar, T. A. Hamlin, D. J. Dixon, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 24116–24123.
102. T. Zhang, J. V., A. Guidetti, S. Van Doorslaer, G. Barcaro, S. Monti, S. Das, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, (79).
103. P. García-García, A. L., R. Halder, B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4719–4721.
104. J. Liu, X. W., Z. Ge, Q. Sun, T. Cheng, R. Li, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 636–640.
105. Y. Hayashi, T. I., M. Ohkubo, H. Ishikawa, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4722–4724.
106. T. Okino, Y. H., T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119–125.
107. A. J. Simpson, H. W. L., *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2586–2589.
108. L. R. Espelt, I. S. M., E. M. Wiensch, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2452–2455.
109. E. Tovar-Gudiño, R. M.-N., M. Fernández-Zertuche, *Can. J. Chem.* **2014**, *92*, 45–48.
110. A. Diaz, J. G. S., J. L. García-Navío, J. J. Vaquero, J. Alvarez-Builla, *Synthesis* **1997**, 559–562.
111. A. S. Paraskar, A. S., *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4907–4916.
112. H. Yu, C. S., Z. Cui, C. Feng, G. Lin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *18*, 13274–13278.
113. (a) A. D. Brosius, L. E. O., L. Schwink, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 700–709; (b) T. L. Suyama, W. H. G., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4449–4452; (c) A. Lumbroso, M. L. C., B. Breit, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1890–1932; (d) N. A. Butt, W. Z., *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 7929–7967.
114. (a) J. Barluenga, F. F., F. J. Fañanás, M. Yus *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1* **1989**, *1*, 553–557; (b) C. F. Cain, E. H. H., J. A. Goodwin, J. R. Del Valle, *Arkivoc* **2019**, 80 - 90; (c) K. Takasu, H. O., J. Kuroyanagi, M. Ihara, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6001–6007.

115. (a) C. Woo Huh, B. M. B., J. S. Warmus, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1808-1812; (b) V. Ajavakom, P. P., S. S. Salim, G. A. I. Moustafa, R. K. Bellingham, J. T. Hill-Cousins, A. Ajavakom, R. C. D. Brown, *Synlett* **2022**, *33*, 1453-1457; (c) V. K. Aggarwal, P. W. D., W. O. Moss, *Chem. Commun.* **2002**, 972-973; (d) T. Abe, T. I., T. Choshi, S. Hibino, N. Hatae, E. Toyata, R. Yanada, M. Ishikura, *Eur. J. Chem.* **2021**, *2012*, 5018-5027.
116. (a) H. Jin, D. L., B. Zhou, Y. Liu, *Synthesis* **2020**, *52*, 1417-1424; (b) M. A. Novikov, Y. A. I., N. V. Volchkov, M. B. Lipkind, S. E. Semenov, O. M. Nefedov, Copper-catalyzed ligand free ring-opening amination of gem-fluorohalocyclopropanes – An efficient route toward 2-fluoroallylamines. *J. Fluor. Chem.* **2017**, *194*, 58-72.
117. (a) A. D. Findlay, J. S. F., A. Buson, M. Deodhar, A. G. Jarnicki, P. M. Hansbro, G. Liu, H. Schilter, C. I. Turner, W. Zhou, W. Jarolimek, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 9874-9889; (b) G. Li, H. W., H. Zheng, R. Bai, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2010**, *48*, 1348-1356.
118. (a) D. Peter, R. B., *Eur. J. Chem.* **2018**, *2018*, 6256-6273; (b) L. O. Moore, J. P. H., J. W. Clark, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4201-4204.
119. H. Ohno, M. Y., M. Iuchi, N. Fujii, T. Tanaka, *Synthesis* **2011**, 2567-2578.
120. (a) E. Jecs, E. J. M., R. J. Wilson, H. H. Nguyen, Y. A. Tahirovic, B. M. Katzman, V. M. Truax, M. B. Kim, K. M. Kuo, T. Wang, C. S. Sum, M. E. Cvijic, G. M. Schroeder, L. J. Wilson, D. C. Liotta, *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 89-93; (b) J. A. Murphy, K. A. S., R. S. Sinclair, C. G. Martin, A. R. Kennedy, N. Lewis, *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1* **2000**, 2395-2408; (c) M. Gatti, E. D., L. Wu, I. Pusterla, F. Gaggia, R. Dorta, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15179-15181; (d) H. Ohno, M. Y., M. Iuchi, N. Fujii, T. Tanaka, *Synthesis* **2011**, *16*, 2567-2578.
121. (a) P. S. Campbell, C. J., I. Simpson, A. J. B. Watson, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 46-49; (b) S. Li, J. W., X. Wen, X. Ma *Tetrahedron* **2011**, *67*, 849-855.
122. (a) Y. Liu, Y. F., Y. Mei, D. Li, Y. Jiang, W. Yu, F. Pan, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 549-554; (b) R. Baati, D. K. B., J.R. Falck, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2179-2181.
123. (a) M. E. Krafft, J. W. C., *Synlett* **2005**, 1263-1266; (b) Y. C. Wona, U. G. J., E. S. Choa, B. Y. Lee, H. Leeb, Y. Park, K. H. Song, *Synthesis* **2004**, 1052-1056.
124. (a) T. R. Ramadhar, J. K., R. A. Batey, *Synlett* **2017**, *28*, 2865-2870; (b) A. O. Terent'ev, D. A. B., I. B. Krylov, G. I. Nikishin, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3151-3164; (c) C. Durgaiyah, M. N., M. A. Kumar, P. Swamy, M. Mahender Reddy, K. Srujana, N. Narender, *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 1133-1144 ; (d) G. K. Dewkar, S. V. N., A. Sudalai, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4501-4504; (e) S. Madabhushi, R. J., K. Kumar R. Mallu, K. R. Godala, V. S. Vangipuram, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3993-3996.
125. (a) R. Baati, V. G., C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1235-1238; (b) N. Kutsumura, K. N., T. Saito, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3316-3319.

126. T. Schlama, K. G., V. Gouverneur, C. Mioskowski, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2342-2344.
127. (a) G. Dutheuil, X. L., X. Pannecoucke, J. Quirion, *Org. Lett.* **2005**, *70*, 1911-1914; (b) T. Nihei, Y. N., N. Ikeda, S. Yokotani, T. Ishihara, S. Arimitsu, T. Konno, *Synthesis* **2016**, 865-881; (c) T. Nihei, S. Y., T. Ishihara, T. Konno, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1543-1545.
128. N. Kutsumura, T. Y., T. Ohgiya, S. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4133-4136.
129. (a) L. F. Hatch, H. E. A., J. D. Randolph, *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 654-658; (b) J. A. Bergman, K. H., C. A. Hrycyna, R. A. Gibbs, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5616-5619.
130. (a) H. Tsukamoto, A. K., T. Doi, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8027-8030; (b) X. Ma, W. L., X. Li, X. Tao, W. Fan, X. Xie, T. Ayad, V. Ratovelomanana-Vidal, Z. Zhang, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5352-5354; (c) T. Kobayakawa, C. A., Y. Watanabe, S. Sawamura, A. Taniguchi, Y. Hayashi, K. Tsuji, H. Tamamura, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 5091-5101.
131. (a) C. Lamy, J. H., H. Parrot-Lopez, P. Goekjian, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6177-6180; (b) B. A. Pawson, K. C., J. DeNoble, R. J. L. Han, V. Piermattie, A. C. Specian, S. Srisethnil, P. W. Trown, O. Bohoslawec, L. J. Machlin, E. Gabriel, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1059-1067; (c) V. Karuppiyah, K. E. R., N. G. H. Leferink, L. O. Johannissen, M. Shanmugam, A. N. Cheallaigh, N. J. Bennett, L. J. Kearsey, E. Takano, J. M. Gardiner, M. W. van der Kamp, S. Hay, A. J. Mulholland, D. Leys, N. S. Scrutton, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 6268-6282.
132. (a) H. Mori, T. M., K. Yamashita, S. Katsumura, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6461-6464; (b) J. M. Concellón, H. R.-S., P. Díaz, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6* (16), 2934-2940; (c) D. Clemenceau, J. C., V. Martin, H. Molines, C. Wakselman, R. Mornet, F. Nogue, M. Laloue, *J. Agric. Food Chem.* **1996**, *44*, 320-323.
133. (a) A. Alberola, B. C., A. G. Ortega, M. Vicente, S. G. Granda, J. F. Van der Maelen, *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1* **1991**, 203-210; (b) M. Jash, S. D., S. Pramanik, C. Chowdhury, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8959-8975; (c) K. Tanaka, I., K. Kobayashi, H. Kogen, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1920-1923.
134. (a) N. K. Chehal, P. H. M. B., P. G. Hultin, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1134-1143; (b) J. Yang, S. K. R., J. M. Cook, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 815-817; (c) H. Weischedel, D. S., J. Conrad, U. Beifuss, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6426-6441.
135. (a) C. Q. Fontenelle, T. T., R. Laporte, E. Pfund, T. Lequeux, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, 1936-1946; (b) G. Lemonnier, N. V. H., M. Sebban, T. Poisson, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3123-3133.
136. T. M. T. Truong-Nguyen, H. T., M. Schlosser, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7827-7836.
137. Y. Na, S. C., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1887-1889.
138. C. S. Aricó, L. R. C., *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2558-2562.

139. S. N. Karad, H. S., J. Shimokawa, H. Yorimitsu, Regioselective Anti-Silyllithiation of Propargylic Alcohols. *J. Org. Chem.* **2022**.
140. (a) S. Aoyagi, T. C. W., C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11393–11409; (b) H. Cao, J. Y., X. Z. Wearing, C. Zhang, X. Liu, J. Deschamps, J. M. Cook *Tetrahedron Lett.* **2003**, *43*, 8013-8017.
141. (a) Y. Sato, S. W., M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2589-2592; (b) E. J. Velthuisen, S. J. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10640–10641.
142. K. J. Hale, M. M., A. Kaurč, S. Manaviazar, M. Ostovar, M. Grabski, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1168–1171.
143. A. Darwish, J. M. C., *Tetrahedron* **2012**, *68*, 654-658.
144. S. M. E. Simpkins, M. D. W., L. R. Cox, *Chem. Commun.* **2007**, 4035-4037.
145. X. Mo, A. L., D. Roşca, K. Higashida, A. Fürstner, *Eur. J. Chem.* **2018**, *24*, 9667-9674.
146. C. A. McAdam, M. G. M., A. J. S. Johnston, J. Chen, M. W. Walter, M. J. Cook, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4488-4502.
147. P. Wipf, J. X., S. J. Geib, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *347*, 1605-1613.
148. V. I. Doderio, L. C. K., S. D. Mandolesi, J. C. Podestá, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *650*, 173-180.
149. Z. Brůža, J. K., J. N. Harvey, L. Rulíšek, L. Nováková, J. Maříková, J. Kuneš, P. Kočovský, M. Pour, *Eur. J. Chem.* **2019**, *25*, 8053-8060.
150. S. N. Karad, H. S., J. Shimokawa, H. Yorimitsu, *J. Org. Chem.* **2022**.
151. D. A. Rooke, E. M. F., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3225-3230.
152. (a) J. C. Anderson, A. F., M. E. Swarbrick, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9152–9156; (b) T. Hanamoto, S. H., K. Shindo, M. Kondo *Chem. Commun.* **1999**, 2397-2398; (c) Y. He, B. V. N., D. J. Burton, *J. Fluor. Chem.* **2011**, *132*, 940-944; (d) Y. Shen, G. W., *Synthesis* **2003**; (e) S. Masaki, H. T., H. Tamejiri, *BCSJ* **2000**, *73*, 1685-1690; (f) M. Fujita, T. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4085–4087.
153. D. Watanabe, M. K., A. Saito, H. Yanai, Y. Nakamura, M. Okada, A. Sato, T. Taguchi, *J. Fluor. Chem.* **2011**, *132*, 327-338.
154. H. Yanai, H. O., A. Sato, M. Okada, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2997-3000.

155. Y. Nakamura, M. O., A. Sato, H. Horikawa, M. Koura, A. Saito, T. Taguchi, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5741-5753.
156. Y. Y. Hong, J. H. K., S. J. Choi, I. H. Jeong, *J. Fluor. Chem.* **2013**, *155*, 83-88.
157. M. Chwastek, M. P., S. Stecko, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9046-9074.
158. D. C. Ramb, L. K., G. Haufe, *Chimia* **2014**, *68*, 436-441.
159. (a) Overman, L. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901-2910; (b) T. Nishikawa, M. A., N. Ohyabu, M. Isobe, *J. Org. Chem.* **1998**, *1998*, 188-192.
160. B. Wei, J. G.-T., H. Yao, T. Wang, J. Wang, Z. Xu, J. Chen, J. Wai, J. Nonomiya, S. P. Tsai, J. Chuh, K. R. Kozak, Y. Liu, S. Yu, J. Lau, G. Li, G. D. Phillips, D. Leipold, A. Kamath, D. Su, K. Xu, C. Eigenbrot, S. Steinbacher, R. Ohri, H. Raab, L. R. Staben, G. Zhao, J. A. Flygare, T. H. Pillow, V. Verma, L. A. Masterson, P. W. Howard, B. Safina, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 989-1000.
161. S. Kumari, A. V. C., A. K. Tiwari, P. C. Trippier, *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 12290-12358.
162. (a) A. M. Jagger, C. A. W., J. A. Irving, J. Christodoulou, D. A. Lomas *Nature* **2020**, *11*; (b) D. A. Lomas, J. A. I., C. Arico-Muendel, S. Belyanskaya, A. Brewster, M. Brown, C. Chung, H. Dave, A. Denis, N. Dodic, A. Dossang, P. Eddershaw, D. Klimaszewska, I. Haq, D. S. Holmes, J. P. Hutchinson, A. M. Jagger, T. Jakhria, E. Jigorel, J. Liddle, K. Lind, S. J. Marciniak, J. Messer, M. Neu, A. Olszewski, A. Ordonez, R. Ronzoni, J. Rowedder, M. Rüdiger, S. Skinner, K. J. Smith, R. Terry, L. Trottet, I. Uings, S. Wilson, Z. Zhu, A. C. Pearce, *EMBO Mol. Med.* **2021**, *13*; (c) J. Liddle, A. C. P., C. Arico-Muendel, S. Belyanskaya, A. Brewster, M. Brown, C. Chung, A. Denis, N. Dodic, A. Dossang, P. Eddershaw, D. Klimaszewska, I. Haq, D. S. Holmes, A. Jagger, T. Jakhria, E. Jigorel, K. Lind, J. Messer, M. Neu, A. Olszewski, R. Ronzoni, J. Rowedder, M. Rüdiger, S. Skinner, K. J. Smith, L. Trottet, I. Uings, Z. Zhu, J. A. Irving, D. A. Lomas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *41*.
163. (a) L. Zhang, L. S., Y. Li, Y. Liu, Y. Yang, R. Yuan, P. Wang, C. Da, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3516-3519; (b) D. Guérin, I. D., A. Gaumont, X. Pannecoucke, S. Couve-Bonnaire, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3606-3609.
164. (a) Y. Shi, J. W., Q. Yin, X. Zhang, P. Chiu, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5658-5663; (b) G. A. Aleku, G. W. R., D. Leys, *Green Chem.* **2020**, *22*, 3927-3939; (c) H. Wang, C. T., P. A. Jacobi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2837-2840.
165. (a) M. Harre, K. N., J. Westermann, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3123-3126; (b) Y. Zhang, H. H., Y. Wu, *Synlett* **2010**, 905-908.
166. (a) Y. Takagi, T. N., T. Itoh, T. Oshiki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7889-7892; (b) S. S. Schilson, P. K., R. S. Shaikh, M. Schäfers, B. Levkau, G. Haufe, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *23*, 1011-1026.

167. A. S. Kalgutkar, J. S. D., Carboxylic Acids and their Bioisosteres. In *Metabolism, Pharmacokinetics and Toxicity of Functional Groups: Impact of the Building Blocks of Medicinal Chemistry on ADMET*, Smith, D. A., Ed. Royal Society of Chemistry: 2010; Vol. 1, p Chapter 3: Carboxylic Acids and their Bioisosteres.
168. C. L. Tung, C. T. T. W., E. Y. M. Fung, X. Li, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2600–2603.
169. Y. Suzuki, Y. M., M. Shiotsuki, Y. Inai, T. Masuda, F. Sanda, *Eur. J. Chem.* **2014**, *20*, 15131-15143.
170. W. Ronggeng, Z. Y., Z. Guanchao, *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 2149–2155.
171. Bhattacharjee, S. Ideal Gas Enthalpy of Carbon Dioxide (CO₂). https://www.ohio.edu/mechanical/thermo/property_tables/combustion/CO2_enth.html (accessed 01.08.2023).
172. Bhattacharjee, S. Ideal Gas Enthalpy of Carbon Monoxide (CO). https://www.ohio.edu/mechanical/thermo/property_tables/combustion/CO_enth.html (accessed 01.08.2023).
173. M. Gaydou, T. M., F. Juliá-Hernández, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12161–12164.
174. S. Kawashima, K. A., K. Mikami, *Eur. J. Chem.* **2016**, *2016*, 3166-3170.
175. Y. Niu, X. J., L. Liao, H. Huang, B. Yu, Y. Yu, D. Yu *Sci. China Chem.* **2021**, *64*, 1164–1169.
176. (a) J. Takaya, K. M., C. Zhu, N. Iwasawa, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3982-3985; (b) K. Murata, N. N., K. Shimomaki, J. Takaya, N. Iwasawa, *Front. Chem.* **2019**, *7*.
177. H. Huang, J. Y., L. Zhu, C. Ran, M. Miao, W. Wang, H. Chen, W. Zhou, Y. Lan, B. Yu, D. Yu, *CCS Chem.* **2021**, *3*, 1746-1756.
178. (a) Y. Huang, J. H., L. Zhan, Q. Zhang, W. Tang, B. Li, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 15004–15012; (b) T. Ju, Y. Z., K. Cao, Q. Fu, J. Ye, G. Sun, X. Liu, L. Chen, L. Liao, D. Yu, *Nat. Catal.* **2021**, *4*, 304–311; (c) L. Song, W. W., J. Yue, Y. Jiang, M. Wei, H. Zhang, S. Yan, L. Liao, D. Yu *Nat. Catal.* **2022**, 832–838.
179. Z. Fan, Z. Z., C. Xi, *ChemSusChem* **2020**, *13*, 6201-6218.
180. (a) S. Matsuoka, T. K., C. Pac, A. Ishida, S. Takamuku, M. Kusaba, N. Nakashima, S. Yanagida, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 4437–4442; (b) H. Seo, M. H. K., T. F. Jamison *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 453–456; (c) G. Kang, D. R., *ACS Catal.* **2021**, *11*, 1309–1315.
181. D. A. Morgenstern, R. E. W., P. E. Fanwick, C. P. Kubiak, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6470–6471.

182. R. Mello, J. C. A.-D., T. Varea, M. E. González-Núñez, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13381–13394.
183. S. N. Alektiar, Z. K. W., *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13022–13028.
184. A. M. Sheta, A. A., M. A. Mashaly, S. B. Said, S. S. Elmorsy, A. V. Malkov, B. R. Buckley, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 21832–21837.
185. H. Wang, G. Z., Y. Liu, Y. Luo, J. Lu, *Electrochem. Commun.* **2007**, *9*, 2235–2239.
186. (a) Y. Jin, J. C., S. Nishikawa, N. Toriumi, N. Iwasawa *Nat. Chem.* **2022**, *13*; (b) K. Murata, N. N., K. Shimomaki, J. Takaya, N. Iwasawa, Improved Conditions for the Visible-Light Driven Hydrocarboxylation by Rh(I) and Photoredox Dual Catalysts Based on the Mechanistic Analyses. *Front Chem.* **2019**, *7*.
187. (a) A. Narczyk, S. S., *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5972–5981; (b) A. Narczyk, M. M., S. Stecko, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2770–2775; (c) P. Szcześniak, M. P., S. Stecko, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1057–1074.
188. F. Liu, T. L., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2063–2066.
189. (a) A. Sanz-Marco, Š. M., S. Martínez-Erro, J. Iskra, B. Martín-Matute, *Adv. Synth. Catal.* **360**, 3884–3888; (b) S. Martínez-Erro, A. B. G., A. Vázquez-Romero, E. Erbing, B. Martín-Matute, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9842–9845.
190. W. Limwanich, S. K., N. Kungwan, W. Punyodom, P. Meepowpan, *Thermochim. Acta* **2015**, *599*, 1–7.
191. S. Roy, C. S., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 939–942.
192. (a) M. Nagamoto, T. N., H. Yorimitsu, *Synthesis* **2017**, *49*, 4272–4282; (b) P. Pinho, A. J. M., B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 259–261.
193. (a) G. Ernouf, J. B., B. Folléas, J. Demoute, C. Meyer, J. Cossy, *Eur. J. Chem.* **2018**, *24*, 15104–15111; (b) B. Schinor, B. W., G. Haufe, *J. Fluor. Chem.* **2013**, *155*, 102–109.
194. (a) L. E. Overman, N. E. C., The allylic trihaloacetimidate rearrangement. In *Organic Reactions*, Overman, L. E., Ed. John Wiley & Sons: 2005; (b) R. A. Fernandes, P. K., S. P. Gholap, D. A. Chaudhari, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2672–2710.
195. (a) Y. Li, C. W., Z. Ma, K. Zhang, X. Xu, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8589–8592; (b) G. Lesma, N. L., T. Pilati, A. Sacchetti, A. Silvani, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4537–4541; (c) D. A. Cogan, G. L., J. Ellman, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883–8904; (d) J. A. Ellman, T. D. O., T. P. Tang, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984–995; (e) Ellman, J. A., *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 39–46.
196. J. Corpas, P. M., R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 1348–1370.

197. K. Singh, S. J. S., J. D. Weaver, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5275–5278.
198. T. Nevesely, M. W., J. J. Molloy, R. Gilmour, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2650–2694.
199. P. Bailey, F. G.-S., *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1008.
200. D. E. Wise, E. S. G., A. D. Duke, J. M. Paolillo, T. L. Vacala, W. A. Hussain, M. Parasram, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 15437–15442.
201. A. Ruffoni, C. H., M. Simonetti, D. Leonori, *Nature* **2022**, *610*, 81–86.
202. Z. Huang, R. G., M. Shanmugam, E. L. Bennett, C. M. Robertson, A. Brookfield, E. J. L. McInnes, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 10005–10013.
203. B. Wang, J. M., H. Ren, S. Lu, J. Xu, Y. Liang, C. Lu, H. Yan, *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 2420–2424.
204. (a) Y. Luan, M. Y., *Tetrahedron Lett.* *59*, 853–861; (b) S. Saini, P. K. P., S. L. Jain, *Catal. Rev.* **2022**, *64*, 631–677; (c) A. Tortajada, F. J.-H., M. Börjesson, T. Moragas, R. Martin, *Angew. Chem., Int. Ed* **2018**, *57*, 15948–15982.
205. A. F. Chmiel, O. P. W., C. P. Chernowsky, C. S. Yeung, Z. K. Wickens, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 10882–10889.
206. M. Tekeres, A. H., L. Bárdosi, P. Kenyeres, *Clin. Ther.* **1981**, *4*, 56–60.
207. D. C. Grills, S. V. L., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 10011–10017.
208. D. D. M. Wayner, K. B. C., A. Rauk, D. Yu, D. A. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8925–8932.
209. J. Reynisson, S. S., *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 578–584.
210. F. Benedetti, S. M., S. Norbedo, A. Tossi, P. Zlatoidzky, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9348–9353.
211. K. Smith, A. D., N. Dodic, J. Liddle, D. A. Lomas 2019.
212. (a) Kim, K.-M.; Park, I.-H., A Convenient Halogenation of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds with OXONE® and Hydrohalic Acid (HBr, HCl). *Synthesis* **2004**, (16), 2641–2644; (b) Ramadhar, T. R.; Kawakami, J.-i.; Batey, R. A., Sequential O-Arylation/Lanthanide(III)-Catalyzed [3,3]-Sigmatropic Rearrangement of Bromo-Substituted Allylic Alcohols. *Synlett* **2017**, *28* (20), 2865–2870.
213. Pasto, D. J.; Sugi, K. D., On the maximum rotation and the solvobromination and -mercuration of enantioenriched 1,3-dimethylallene. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (13), 4157–4160.

214. Feutren, S.; McAlonan, H.; Montgomery, D.; Stevenson, P. J., Palladium catalysed formal 6-endo-trig approaches to pumiliotoxin alkaloids: interception of the elusive cyclopropyl intermediate. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, (7), 1129-1137.
215. G. Barker, D. G. J., P. C. Young, S. A. Macgregor, A. L. Lee, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13748-13757.
216. K. F. Avocetien, J. J. L., X. Liu, Y. Wang, Y. Xing, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4970-4973.
217. I. Fleming, D. H., N. J. Lawrence, A. P. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1* **1992**, 3331-3349.
218. Yalla, R.; Raghavan, S., Synthesis of solandelactone F, constanolactone A and an advanced intermediate towards solandelactone E from a common synthetic intermediate. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (18), 4572-4592.
219. Ernouf, G.; Brayer, J.-L.; Folléas, B.; Demoute, J.-P.; Meyer, C.; Cossy, J., [3,3]-Sigmatropic Rearrangement of Cyclopropenylcarbonyl Cyanates: Access to Alkylidene(aminocyclopropane) Derivatives. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24* (56), 15104-15111.
220. Huang, Z.; Guan, R.; Shanmugam, M.; Bennett, E. L.; Robertson, C. M.; Brookfield, A.; McInnes, E. J. L.; Xiao, J., Oxidative Cleavage of Alkenes by O₂ with a Non-Heme Manganese Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (26), 10005-10013.
221. Wise, D. E.; Gogarnoiu, E. S.; Duke, A. D.; Paolillo, J. M.; Vacala, T. L.; Hussain, W. A.; Parasram, M., Photoinduced Oxygen Transfer Using Nitroarenes for the Anaerobic Cleavage of Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (34), 15437-15442.
222. Campbell, P. S.; Jamieson, C.; Simpson, I.; Watson, A. J. B., Practical synthesis of pharmaceutically relevant molecules enriched in sp³ character. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (1), 46-49.
223. Guérin, D.; Dez, I.; Gaumont, A.-C.; Pannecoucke, X.; Couve-Bonnaire, S., Access to Constrained Fluoropseudopeptides via Ring-Closing Metathesis of Fluoroalkenes. *Org. Lett.* **2016**, *18* (15), 3606-3609.